

KANSER

DEVITA, HELLMAN ve ROSENBERG

ONKOLOJİNİN İLKELERİ VE UYGULAMASI

12. BASKI

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Teoman YANMAZ
Prof. Dr. Burak CİVELEK
Doç. Dr. Tülay KUŞ
Prof. Dr. Ozan YAZICI
Prof. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL
Prof. Dr. Yasemin KEMAL
Prof. Dr. Nebi Serkan DEMİRCİ
Doç. Dr. Derya Kıvrak SALİM
Prof. Dr. Şeyda GÜNDÜZ
Prof. Dr. İsmail Oğuz KARA
Prof. Dr. Özlem SÖNMEZ
Doç. Dr. Şahin LAÇİN
Doç. Dr. Erdinç NAYIR
Prof. Dr. Ahmet SEZER
Prof. Dr. Cemil BİLİR
Doç. Dr. Tülay EREN
Prof. Dr. Nuri KARADURMUŞ
Doç. Dr. Mustafa KARACA
Prof. Dr. Özgür TANRIVERDİ
Doç. Dr. Ali ALKAN

Seri Koordinatörü

Ali Murat SEDEF



© Copyright 2025

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

ISBN
978-625-375-467-9 (Tk)

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Kitap Adı
Kanser - Onkolojinin İlke ve Uygulamaları

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Seri Koordinatörü
Ali Murat SEDEF

Yayıncı Sertifika No
47518

Çeviri Editörleri
Teoman YANMAZ
Burak CİVELEK
Tülay KUŞ
Ozan YAZICI

Orijinal ISBN
978-1-9751-8474-2

Ahmet Taner SÜMBÜL
Yasemin KEMAL
Nebi Serkan DEMİRCİ
Derya Kıvrak SALİM
Şeyda GÜNDÜZ
İsmail Oğuz KARA
Özlem SÖNMEZ
Şahin LAÇIN
Erdoğan NAYIR
Ahmet SEZER
Cemil BİLİR
Tülay EREN
Nuri KARADURMUŞ
Mustafa KARACA
Özgür TANRIVERDİ
Ali ALKAN

Orijinal Kitap Adı
Cancer - Principles and Practice of Oncology

Editörler
Vincent T. DeVita Jr., MD
Theodore S. Lawrence, MD, PhD
Steven A. Rosenberg, MD, PhD

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
MED062000

DOI
10.37609/akya.3064

UYARI

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

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

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

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

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

www.akademisyen.com

DEVITA, HELLMAN ve ROSENBERG

Kanser

ONKOLOJİNİN İLKELERİ VE UYGULAMASI



12. BASKI



Editörler

Vincent T. DeVita Jr., MD

Amy and Joseph Perella Professor of Medicine
Yale Comprehensive Cancer Center and Smilow Cancer
Hospital at Yale–New Haven
Professor of Epidemiology and Public Health
Yale University School of Public Health
New Haven, Connecticut



Theodore S. Lawrence, MD, PhD

Isadore Lampe Professor and Chair
Department of Radiation Oncology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan



Steven A. Rosenberg, MD, PhD

Chief, Surgery Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health,
Bethesda, Maryland
Professor of Surgery, Uniformed Services University of the Health Sciences
School of Medicine
Bethesda, Maryland
Professor of Surgery, George Washington University School of Medicine
Washington, District of Columbia

330 Katkıda Bulunan Yazarlarla

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ

KISIM 1 KANSERİN ETİYOLOJİSİ VE ÖNLENMESİ

Prof. Dr. Teoman YANMAZ

KISIM 2 KANSER TERAPÖTİKLERİ

Prof. Dr. Burak CİVELEK

KISIM 3 ONKOLOJİ UYGULAMALARI

Doç. Dr. Tülay KUŞ

Prof. Dr. Ozan YAZICI

Prof. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL

Prof. Dr. Yasemin KEMAL

Prof. Dr. Nebi Serkan DEMİRCİ

Doç. Dr. Derya Kıvrak SALİM

Prof. Dr. Şeyda GÜNDÜZ

Prof. Dr. İsmail Oğuz KARA

Prof. Dr. Özlem SÖNMEZ

Doç. Dr. Şahin LAÇİN

Doç. Dr. Erdiç NAYIR

Prof. Dr. Ahmet SEZER

Prof. Dr. Cemil BİLİR

Doç. Dr. Tülay EREN

Prof. Dr. Nuri KARADURMUŞ

Doç. Dr. Mustafa KARACA

Prof. Dr. Özgür TANRIVERDİ

Doç. Dr. Ali ALKAN

KISIM 4 TOPLUMSAL SORUNLAR

Prof. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL

Editör listesi kitabın içerik sırasına göre sıralanmıştır.

KATKIDA BULUNAN YAZARLAR

Nadeem R. Abu-Rustum, MD

Chief, Gynecology Service Department of Surgery
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Mohamed Abdelgadir Adam, MD

Assistant Professor of Surgery Department of Surgery, Division of Surgical Oncology
University of California, San Francisco San Francisco, California

Narasimhan P. Agaram, MBBS

Attending Pathologist
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Manmeet S. Ahluwalia, MD, MBA

Chief of Medical Oncology, Chief Scientific Officer, Deputy Director
Miami Cancer Institute Miami, Florida

Kaled M. Alektiar, MD

Attending Physician
Department of Radiation Oncology Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Stephen Ansell, MD, PhD

Professor of Medicine Division of Hematology Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Charlotte E. Ariyan, MD, PhD

Associate Attending
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Alvaro Arjona-Sanchez, MD, PhD

Consultant in Surgical Oncology
Unit of Surgical Oncology, Department of Surgery
Reina Sofia University Hospital Cordoba, Spain

Alan Ashworth, PhD, FRS

President, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center University of California, San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD

Deputy Chair Department of Pathology Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts

David A. August, MD

Professor of Surgery
Associate Director, Faculty Affairs Department of Surgery, Division of Surgical Oncology
Rutgers Cancer Institute of New Jersey
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School
New Brunswick, New Jersey

Itzhak Avital, Bsc MD, MBA, FACS

Executive Medical Director, Chairman of Surgery
Legacy Heritage Oncology Center Ben Gurion University
Beer Sheva, Israel

Joachim M. Baehring, MD, DSc

Professor
Department of Neurology and Neurosurgery Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Laurence Baker, DO, FACOI

Collegiate Professor
Department of Internal Medicine and Pharmacology
University of Michigan Ann Arbor, Michigan

Ting Bao, MD, DABMA, MS

Director, Integrative Membrane Oncology Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Christopher A. Barker, MD

Associate Attending and Vice-Chair of Clinical Research
Department of Radiation Oncology Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, New York

Ronald D. Barr, CM, MB, ChB, MD

Professor Emeritus
Department of Pediatrics and Medicine McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Tracy Batchelor, MD

Chair
Department of Neurology Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School Boston, Massachusetts

Matthew A. Beier, BS, MFE

Rutgers Robert Wood Johnson Medical School
New Brunswick, New Jersey

Ann M. Berger, MSN, MD

Senior Research Clinician
Chief, Pain and Palliative Care Service National Institutes of Health Clinical Center
Bethesda, Maryland

Sushil Beriwal, MD, MBA, FASTRO, FABS

Academic Chief
Department of Radiation Oncology Allegheny Health Network Pittsburgh, Pennsylvania

Ross S. Berkowitz, MD

Director of Gynecologic Oncology Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute
William H. Baker Professor of Gynecology Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Jan H. Beumer, PharmD, PhD, DABT

Professor of Pharmaceutical Sciences and Medicine
UPMC Hillman Cancer Center University of Pittsburgh School of Pharmacy Pittsburgh, Pennsylvania

Aarti Bhatia, MD, MPH

Assistant Professor
Department of Internal Medicine, Division of Oncology
Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Leonardo Kayat Bittencourt, MD, PhD

Vice-Chair of Innovation, Associate Professor of Radiology
Department of Radiology
University Hospitals and Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Elizabeth M. Blanchard, MD

Chief
Department of Hematology and Oncology
Southcoast Health
New Bedford, Massachusetts

Archie Bleyer, MD

Clinical Research Professor Department of Radiation Medicine Oregon Health & Science University Portland, Oregon
Professor of Pediatrics
University of Texas McGovern Medical School
Houston, Texas

Sharon L. Bober, PhD

Psychologist
Director, Sexual Health Program Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Dana-Farber Cancer Institute Harvard Medical School Boston, Massachusetts

Lawrence H. Boise, PhD

R. Randall Rollins Professor in Cancer Research
Department of Hematology and Medical Oncology
Winship Cancer Institute of Emory University
Atlanta, Georgia

Danielle C. Bonadies, MS, CGC

CoFounder and Director

Justin C. Brown, PhD

Director, Cancer Metabolism Program
Pennington Biomedical Research Center
Baton Rouge, Louisiana

Harold J. Burstein, MD, PhD

Professor of Medicine
Dana-Farber Cancer Institute Harvard Medical School Boston, Massachusetts

Isabella F. Calastri, BSN

Department of Professional Nursing Practice
Georgetown University School of Nursing and Health Studies
Washington, District of Columbia

Teresa Calimeri, MD, PhD

Physician Lymphoma Unit
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Milan, Italy

Robert B. Cameron, MD

Professor of Cardiothoracic Surgery and Surgical Oncology
Department of Surgery
David Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Matthew T. Campbell, MD, MS

Assistant Professor, Associate Medical

Sharon M. Castellino, MD, MSc

Professor of Pediatrics
Director, Leukemia/Lymphoma Program
Department of Pediatrics
Emory University Atlanta, Georgia

Debyani Chakravarty, PhD

Assistant Attending Molecular Geneticist, Molecular Diagnostics Service
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Ronald Chamberlain, MD, MPA, FACS

Chief, Surgical Oncology and HPB Surgery
Department of Surgery
HCA West Florida and USF Morgani School of Medicine
Tampa, Florida

Richard Champlin, MD

Chairman, Department of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Étienne Chatelut, PharmD, PhD

Professor of Pharmacology Faculté de Santé, Département de Pharmacie
Institut Universitaire du Cancer de My Gene Counsel
New Haven, Connecticut

Steven E. Braunstein, MD, PhD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
Director Genitourinary Center Department of Genitourinary Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Toulouse Toulouse, France

Bhishamjit S. Chera, MD

Professor of Radiation Oncology and Otolaryngology, Head and Neck
University of California San Francisco San Francisco, California

Otis W. Brawley, MD

Bloomberg Distinguished Professor
Department of Oncology and Epidemiology The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Jonathan R. Brody, PhD

Vice Chair of Research Department of Surgery
Associate Director of the Brenden-Colson Center for Pancreatic Care
Department of Surgery and Cell, Development, and Cancer Biology
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

Marja Brolinson, MD

Clinical Fellow
Department of Reproductive Endocrinology and Infertility
National Institute of Child Health and Human Development
National Institutes of Health Bethesda, Maryland
Houston, Texas

Michele Carbone, MD, PhD

William & Ellen Melohn Chair in Cancer Biology

Director, Thoracic Oncology University of Hawaii Cancer Center Professor, Department of Pathology John A. Burns School of Medicine Honolulu, Hawaii

Paolo G. Casali, MD

Director of Medical Oncology Unit 2 Associate Professor

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

University of Milan Milan, Italy

Keith A. Casper, MD

Associate Professor

Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery

University of Michigan Ann Arbor, Michigan Surgery

Wendy & Keith Wellin Endowed Chair Department of Radiation Oncology Medical University of South Carolina Charleston, South Carolina

Nathan I. Cherny, AM, MBBS, FRACP, FRCP, LLD

Director, Cancer Pain and Palliative Medicine Service

Department of Medical Oncology and Palliative Care

Shaare Zedek Medical Center Jerusalem, Israel

Brooke O. Cherven, PhD, MPH, RN

Assistant Professor of Pediatrics

Aflac Cancer and Blood Disorders Center Emory University

Atlanta, Georgia

Lydia L. Chevalier, PhD

Research Fellow, Perini Family Survivors' Center

Dana-Farber Cancer Institute Harvard Medical School Boston, Massachusetts

Lauren Chiec, MD

Hematology and Oncology Fellow Department of Medicine

McGaw Medical Center of Northwestern University

Chicago, Illinois

Clifford S. Cho, MD

C. Gardner Child Professor of Surgery Department of Surgery

University of Michigan Ann Arbor, Michigan

Edward Chow, MBBS, MSc, PhD, FRCP

Radiation Oncologist

Department of Radiation Oncology University of Toronto

Toronto, Ontario, Canada

Sean R. Christensen, MD, PhD

Associate Professor Department of

Dermatology Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Edward Chu, MD, MMS

Director

Vice-President of Cancer Medicine, Montefiore Medicine

Montefiore Einstein Cancer Center Albert Einstein College of Medicine Bronx, New York

Melvin Lee Kiang Chua, MBBS, FRCP, PhD, FAMS

Head and Senior Consultant Department of Head and Neck and

Thoracic Cancers

Division of Radiation Oncology National Cancer Centre Singapore

Callisia N. Clarke, MD, MS, FACS, FSSO

Assistant Professor of Surgery Department of Surgery, Division of

Surgical Oncology

Medical College of Wisconsin Milwaukee, Wisconsin

Erin F. Cobain, MD

Assistant Professor

Louis S. Constine, MD, FASTRO, FACR

Professor of Radiation Oncology and Pediatrics

University of Rochester Medical Center Rochester, New York

Mehmet Sitki Copur, MD, FACP

Medical Director, Morrison Cancer Center Medical Oncology

Morrison Cancer Center

Mary Lanning Healthcare, Hastings, Nebraska

Professor, University of Nebraska Medical Center

Department of Medicine

Division of Hematology Oncology, Adjunct Faculty

Omaha, Nebraska

Andres F. Correa, MD

Assistant Professor

Department of Urologic Oncology Fox Chase Cancer Center Philadelphia, Pennsylvania

Anne M. Covey, MD, FSIR

Professor of Radiology, Attending Radiologist

Department of Radiology

Memorial Sloan Kettering Cancer Center Weill Cornell Medical Center

New York, New York

Aimee M. Crago, MD, PhD, FACS

Associate Attending Surgeon

Department of Gastric and Mixed Tumor Service

Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, New York

Tracy E. Crane, PhD, RDN

Co-lead, Cancer Control

Director of Digital Health and Lifestyle Medicine for Cancer Survivorship Sylvester Comprehensive Cancer Center University of Miami, Leonard M. Miller

School of Medicine Miami, Florida

Brian G. Czito, MD

Professor

Department of Radiation Oncology Medical Center

Catherine Hambleton Davis, MD, MPH

Fellow, Complex General Surgical Oncology

Department of Surgical Oncology Rutgers Cancer Institute of New Jersey New Brunswick, New Jersey

Lorraine T. Dean, ScD

Associate Professor Department of Epidemiology

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

Baltimore, Maryland

Alan H. DeCherney, MD

Branch Chief, Reproductive Endocrinology and Gynecology

National Institute of Child Health and Human Development

National Institutes of Health Bethesda, Maryland

Angelo Paolo Dei Tos, MD

Professor of Pathology Chair

Department of Integrated Diagnostics University of Padua School of Medicine Padua, Italy

Marcos de Lima, MD

Professor of Medicine Department of
Hematology Ohio State University
Columbus, Ohio

Marcello Deraco, MD

Director of Peritoneal Surface Malignancies
Unit
Department of Surgical Oncology Fondazione
IRCCS Istituto Nazionale dei
Tumori Milan, Italy

Hari A. Deshpande, MD, MBChB

Associate Professor of Medicine Department
of Medical Oncology Yale Cancer Center
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Frank C. Detterbeck, MD

Professor and Chief, Thoracic Surgery
Department of Surgery
Yale School of Medicine
Department of Internal Medicine University
of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Robert E. Coleman, MBBS, MD, FRCP

Emeritus Professor of Medical Oncology
Department of Oncology and Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, United Kingdom

Annette Compter, MD, PhD

Neuro-Oncologist Department of Neurology
Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam,
Netherlands
Duke University Durham, North Carolina

Douglas M. Dahl, MD

Chief, Division of Urologic Oncology
Department of Urology Massachusetts
General Hospital Boston, Massachusetts

Sandra P. D'Angelo, MD

Research Director, Attending Physician
Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York
New Haven, Connecticut

Siddhartha Devarakonda, MD

Assistant Professor of Medicine Department of
Internal Medicine
Washington University School of Medicine St.
Louis, Missouri

Vincent T. DeVita Jr., MD

Amy and Joseph Perella Professor of Medicine
Yale Comprehensive Cancer Center and
Smilow Cancer
Hospital at Yale–New Haven
Professor of Epidemiology and Public Health
Yale University School of Public Health
New Haven, Connecticut

Khanh T. Do, MD

Director, Clinical Development Department
of Oncology
Division of Cancer Treatment and Diagnosis
National Cancer Institute National Institutes
of Health Moderna, Incorporated
Cambridge, Massachusetts

Ahmet Dogan, MD, PhD

Chief, Department of Pathology Memorial
Sloan Kettering Cancer
Center
New York, New York

Jessica S. Donington, MD, MSc

Professor and Chief of Thoracic Surgery
Department of Surgery, Section of
Thoracic Surgery
University of Chicago Medicine Chicago,
Illinois

Benjamin J. Drapkin, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Internal Medicine University
of Texas Southwestern Medical
Center Dallas, Texas

Alexander Drilon, MD

Chief, Early Drug Development Memorial
Sloan Kettering Cancer
Center
New York, New York

Steven G. DuBois, MD, MS

Associate Professor Department of Pediatrics
Harvard Medical School Dana-Farber
Cancer Institute Boston, Massachusetts

Lara A. Dunn, MD

Assistant Attending Physician Department
of Medicine Memorial Sloan Kettering
Cancer
Center
New York, New York

Peter T. Dziegielewski, MD, FRCS

Chief of Head and Neck Surgical Oncology
and Microvascular Reconstructive Surgery
Department of Otolaryngology College of
Medicine University of Florida Gainesville,
Florida

Jason A. Efstathiou, MD, DPhil, FASTRO, FACRO

Professor, Harvard Medical School Director,
Genitourinary Division Department of
Radiation Oncology Massachusetts General
Hospital Boston, Massachusetts

Matthew J. Ehrhardt, MD, MS

Assistant Member Department of Oncology
Department of Epidemiology and Cancer
Control
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee

Kevin M. Elias, MD, FACOG

Director of the Gynecologic Oncology
Laboratory
Division of Gynecologic Oncology
Department of Obstetrics and
Gynecology and Reproductive Biology
Brigham and Women's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute Assistant
Professor
Harvard Medical School Boston,
Massachusetts

Tobias Else, MD

Associate Professor
Department of Internal Medicine Division of
Metabolism, Endocrinology
and Diabetes University of Michigan Ann
Arbor, Michigan

Cathy Eng, MD, FACP, FASCO

David H. Johnson Endowed Chair in Surgical
and Medical Oncology
Professor of Medicine, Hematology and
Oncology
Co-Director, GI Oncology
Co-Leader, Gastrointestinal Cancer Research
Program
Director, Young Adult Cancers Program Co-
Chair, NCI Gastrointestinal Steering
Committee
Vanderbilt-Ingram Cancer Center Nashville,
Tennessee

Douglas B. Evans, MD

Donald C. Ausman Family Foundation
Professor of Surgery
Chair, Department of Surgery Medical
College of Wisconsin Milwaukee,
Wisconsin

Joseph R. Evans, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Radiation Oncology University
of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Jane M. Fall-Dickson, PhD, MSN, RN

Associate Professor Assistant Chair, Research
Department of Professional Nursing Practice
Georgetown University School of Nursing and
Health Studies
Washington, District of Columbia

Meagan B. Farmer, MS, MBA, LCGC

Director Genetic Clinical Operations
Department of Genetics
My Gene Counsel, LLC New Haven,
Connecticut

Adam S. Feldman, MD, MPH

Assistant Professor of Surgery Department
of Urology Massachusetts General
Hospital Harvard Medical School Boston,
Massachusetts

Mary Feng, MD

Professor
Department of Radiation Oncology University
of California, San Francisco San Francisco,
California

Andrea Ferrari, MD

Pediatric Oncology Unit
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei
Tumori
Milan, Italy

Renata Ferrarotto, MD

Associate Professor
Department of Thoracic Head and Neck
Medical Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Andrés José María Ferreri, MD

Doctor Lymphoma Unit
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Milano, Italy

Paul T. Finger, MD, FACS

Director, The New York Eye Cancer Center
Clinical Professor of Ophthalmology
Department of Ophthalmology NYU
Grossman School of Medicine New York,
New York

Joel A. Finkelstein, MD, MSc, FRCSC

Associate Professor Department of Surgery
University of Toronto Toronto, Ontario,
Canada

Allison Fitzgerald, PhD

Department of Oncology Georgetown
University Washington, District of
Columbia

Yuman Fong, MD

Sangiaco Chair and Chairman
Department of Surgery
City of Hope National Medical Center
Duarte, California

Francine M. Foss, MD

Professor of Medicine
Department of Hematology and Stem Cell
Transplantation
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Deshka Foster, MD, PhD

Department of Surgery
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Steven J. Frank, MD

The Bessie McGoldrick Professorship in
Clinical Cancer Research
Executive Director, Particle Therapy Institute
Deputy Head, Strategic Programs Division of
Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Arnold S. Freedman, MD

Professor of Medicine Department of Medical
Oncology Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Scott Nicholas Furlan, MD

Assistant Professor
Clinical Research Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Department of Pediatrics University of
Washington Seattle, Washington

Nicolette M. Gabel, PhD

Associate Professor
Department of Physical Medicine and
Rehabilitation
University of Michigan Ann Arbor, Michigan

Carlo Gambacorti-Passerini, MD

Director, Department of Hematology
University of Milano Bicocca
San Gerardo Hospital Monza, Italy

Nasrin Ghalyaie, MD, FACS, FASCRS

Colon and Rectal Surgeon HCA Affiliated
Hospitals Tampa, Florida

Nicolas Girard, MD, PhD

Head, Thorax Institute Curie-Montsouris
Institute Curie
Paris, France

Michael Girardi, MD

Professor and Vice Chair Department of
Dermatology Yale School of Medicine New
Haven, Connecticut

Olivier Glehen, MD, PhD

Professor of Surgery
Department of Surgical Oncology Centre
Hospitalo-Universitaire Lyon Sud Pierre-
Bénite, France

Diane Goéré, MD, PhD

Professor
Department of Digestive Surgery Hôpital
Saint Louis
Université Paris Diderot Paris, France

Matthew P. Goetz, MD

Erivan K. Haub Family Professor Professor of
Oncology and Pharmacology Department
of Medical Oncology
Mayo Clinic Rochester, Minnesota

Stephanie L. Goff, MD, FACS

Associate Research Physician Center for
Cancer Research/Surgery
Branch
National Cancer Institute National Institutes
of Health Bethesda, Maryland

Sara B. Goldberg, MD, MPH

Associate Professor
Department of Medicine, Division of Medical
Oncology
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Leonard G. Gomella, MD, FACS

Professor and Chairman Department of
Urology
Thomas Jefferson University Philadelphia,
Pennsylvania

Karyn A. Goodman, MD, MS

Professor
Department of Radiation Oncology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Ramaswamy Govindan, MD

Professor of Medicine Department of
Medicine
Washington University School of Medicine St.
Louis, Missouri

Jennifer J. Griggs, MD, MPH

Professor
Department of Internal Medicine, Division of
Hematology/Oncology
University of Michigan Ann Arbor, Michigan

Alessandro Gronchi, MD

Chair, Sarcoma Service Department of
Surgery
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei
Tumori
Milan, Italy

Vikas A. Gupta, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Hematology and Medical
Oncology
Winship Cancer Institute of Emory University
Atlanta, Georgia

Daphne A. Haas-Kogan, MD

Chair
Department of Radiation Oncology Brigham
and Women's Hospital Dana-Farber
Cancer Institute Boston Children's
Hospital
Boston, Massachusetts

Stephanie Halene, MD

Associate Professor
Chief, Section of Hematology Yale Cancer
Center
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Meera Hameed, MD

Attending Pathologist, Chief of Service,
Surgical Pathology
Department of Pathology and Laboratory
Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Gary D. Hammer, MD, PhD

Millie Schembechler Professor of Adrenal
Cancer
Director, Endocrine Oncology Program
Department of Internal Medicine/MEND
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Christine L. Hann, MD, PhD

Associate Professor of Oncology
The Johns Hopkins University School of
Medicine
Baltimore, Maryland

Ehab Y. Hanna, MD, FACS

Professor and Vice Chairman Department of
Head and Neck Surgery The University of
Texas MD Anderson
Cancer Center Houston, Texas

Glenn J. Hanna, MD

Medical Oncologist, Assistant Professor of
Medicine
Center for Salivary and Rare Head and Neck
Cancers
Center for Head and Neck Oncology Dana-
Farber Cancer Institute Harvard Medical
School
Boston, Massachusetts

Aphrothiti J. Hanrahan, PhD

Assistant Lab Member
Department of Human Oncology and
Pathogenesis Program (HOPP)
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Roy S. Herbst, MD, PhD

Chief of Medical Oncology and Deputy
Director for Clinical Affairs
Yale Cancer Center
Assistant Dean for Translational Research Yale
School of Medicine
New Haven, Connecticut

James G. Herman, MD

Professor
Department of Medicine, Hematology
Oncology
UPMC Hillman Cancer Center University of
Pittsburgh School of Medicine Pittsburgh,
Pennsylvania

Paul J. Hesketh, MD, FASCO

Director, Lahey Health Cancer Institute
Lahey Hospital and Medical Center
Burlington, Massachusetts

Geoffrey R. Hill, MD

Director of Hematopoietic Stem Cell
Transplantation
Clinical Research Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington

Christopher J. Hoimes, DO

Associate Professor Genitourinary Oncology
Associate Director for Developmental
Therapeutics, Center for Cancer
Immunotherapy
Department of Medicine, Genitourinary
Oncology
Duke Cancer Institute, Duke University
School of Medicine
Durham, North Carolina

Neil S. Horowitz, MD

Assistant Professor of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Medicine
Harvard Medical School
Co-Director, New England Trophoblastic
Disease Center
Division of Gynecologic Oncology Brigham
and Women's Hospital Dana-Farber
Cancer Institute Boston, Massachusetts

Christina Huang, MD, MS

Department of Radiation Oncology Duke
University School of Medicine Durham,
North Carolina

Mark D. Hurwitz, MD

Chair and Director, Department of Radiation
Medicine
New York Medical College, Westchester
Medical Center
Valhalla, New York

David H. Ilson, MD, PhD

Professor
Gastrointestinal Oncology Service
Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Weill Cornell Medical College
New York, New York

Gopa Iyer, MD

Associate Attending Physician Department of
Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

William C. Jackson, MD

Assistant Professor
Department of Radiation Oncology Michigan
Medicine
Ann Arbor, Michigan

Caron A. Jacobson, MD

Assistant Professor of Medicine Department
of Medical Oncology Dana-Farber Cancer
Institute Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Michael Jaglal, MD, MS

Associate Professor Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida

Reshma Jagsi, MD, DPhil

Newman Family Professor, Department of
Radiation Oncology
Director, Center for Bioethics and Social
Sciences in Medicine
University of Michigan Ann Arbor, Michigan

Ahmedin Jemal, DVM, PhD

Senior Vice President
Surveillance and Health Equity Science
American Cancer Society
Atlanta, Georgia

Erel Joffe, MD, MSc

Attending
Department of Medicine, Lymphoma Service
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Douglas B. Johnson, MD, MSCI

Assistant Professor of Medicine Vanderbilt
University School of Medicine Nashville,
Tennessee

Peter W.M. Johnson, MD, FRCP, FMedSci

Professor of Medical Oncology School of
Cancer Sciences, Faculty of
Medicine
University of Southampton Southampton,
United Kingdom

Shruti Jolly, MD

Professor
Department of Radiation Oncology University
of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Kirsten Jorgensen, MD

Gynecologic Oncology Fellow Department of
Gynecologic Oncology
and Reproductive Medicine
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Nisha S. Joseph, MD

Assistant Professor
Department of Hematology and Medical
Oncology
Winship Cancer Institute, Emory University
Atlanta, Georgia

Matthew F. Kalady, MD

Professor of Surgery
Director, Division of Colon and Rectal
Surgery
Department of Surgery
The Ohio State Wexner Medical Center The
James Comprehensive Cancer
Center Columbus, Ohio

Arif H. Kamal, MD, MBA, MHS

Associate Professor
Division of Medical Oncology and Section of
Palliative Care
Duke Cancer Institute Durham, North
Carolina

Jose A. Karam, MD, FACS

Associate Professor
Department of Urology and Translational
Molecular Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Philipp Karschnia, MD

Department of Neurosurgery Ludwig-
Maximilians-University Munich, Germany

Partow Kebriaei, MD

Professor
Department of Stem Cell Transplant and
Cellular Therapy
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Jacqueline R. Kelly, MD, MSc

Radiation Oncologist Morrison Cancer
Center
Mary Lanning Healthcare, Hastings, Nebraska
Adjunct Professor in the College of Allied
Health Professions, Division of Radiation
Therapy Program
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska

W. Kevin Kelly, DO

Professor
Department of Medical Oncology and
Urology
Thomas Jefferson University Philadelphia,
Pennsylvania

Michelle M. Kim, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology University
of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Tari A. King, MD

Chief, Division of Meme Surgery Anne E.
Dyson Professor of Surgery in
the Field of Women's Cancers Department
of Surgery
Brigham and Women's Hospital Dana-Farber
Cancer Institute Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

David G. Kirsch, MD, PhD

Barbara Levine University Professor
Department of Radiation Oncology
Duke University School of Medicine Durham,
North Carolina

Ann H. Klopp, MD, PhD

Professor
Department of Radiation Oncology The
University of Texas MD Anderson
Cancer Center Houston, Texas

Rupesh Kotecha, MD

Chief of Radiosurgery, Director of CNS
Metastasis
Department of Radiation Oncology Miami
Cancer Institute
Baptist Health South Florida Miami, Florida

Anupam Kotwal, MD

Assistant Professor of Medicine Department of
Diabetes, Endocrinology,

Shivaani Kummar, MD, FACP

DeArmond Endowed Chair of Cancer
Research
Professor and Head, Division of Hematology
and Medical Oncology
Associate Director for Clinical and
Translational Research
Co-Director, Center for Experimental
Therapeutics
Knight Cancer Institute
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

Ann S. LaCasce, MD, MMSc

Associate Professor of Medicine Dana-Farber
Cancer Institute Boston, Massachusetts

Sheila Lahijani, MD

Associate Clinical Professor
Department of Psychiatry and Behavioral
Sciences
Stanford University School of Medicine Palo
Alto, California

Brian R. Lane, MD, PhD, FACS

Betz Family Endowed Chair for Cancer Research

Professor, Division of Urology Spectrum Health: Michigan State

University College of Human Medicine Grand Rapids, Michigan

Percy P. Lee, MD

Section Chief, Thoracic Radiation Oncology

Department of Radiation Oncology The University of Texas MD Anderson

Cancer Center Houston, Texas

Richard J. Lee, MD, PhD

Assistant Professor Department of Medicine

Harvard Medical School Boston, Massachusetts

David J. Leffell, MD, CM

David Paige Smith Professor of Dermatology and Surgery

Department of Dermatologic Surgery Yale School of Medicine

New Haven, Connecticut

Lawrence Leichman, MD

Clinical Professor of Medicine Director, Solid Tumor Oncology Bellevue Hospital

Department of Medicine

New York University Grossman School of Medicine

New York, New York

Antonio Marcondes Lerario, MD, PhD

Assistant Research Scientist Department of Internal Medicine,

Division of Metabolism, Endocrinology and Metabolism

University of Nebraska Medical Center Omaha, Nebraska

Sunil Krishnan, MD

Professor

Department of Radiation Oncology Mayo Clinic

Jacksonville, Florida

Robert S. Krouse, MD, MDMS

Professor of Surgery Department of Surgery

University of Pennsylvania Philadelphia, Pennsylvania

Chaoyuan Kuang, MD, PhD

Assistant Professor Department of Oncology

Montefiore Einstein Cancer Center Albert Einstein College of Medicine Bronx, New York

Shaji Kumar, MD

Mark and Judy Mullins Professor of Hematological Malignancies

Division of Hematology Mayo Clinic Rochester, Minnesota

Theodore S. Lawrence, MD, PhD

Isadore Lampe Professor and Chair

Department of Radiation Oncology University of Michigan

Ann Arbor, Michigan

Yaacov Richard Lawrence, MBBS, MA, MRCP

Vice Chair and Director, Center for Translational Research in Radiation Oncology

Department of Radiation Oncology Sheba Medical Center, Affiliated with Tel

Aviv University Ramat Gan, Israel

Matt Lechner, MD, PhD

Associate Professor (Honorary) UCL Cancer

Institute University College London London, United Kingdom

Philipp D. le Coutre, MD

Professor

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormmunologie

Charité Humboldt-Universität Berlin Berlin, Germany

and Diabetes

University of Michigan Ann Arbor, Michigan

Rebecca A. Levine, MD

Assistant Professor of Surgery Department of Surgery Montefiore Medical Center

Albert Einstein College of Medicine Bronx, New York

Akeem R. Lewis, MD

Medical Oncology Fellow Department of Medical Oncology Mayo Clinic

Rochester, Minnesota

Daneng Li, MD

Assistant Professor

Department of Medical Oncology and Therapeutics Research

City of Hope Comprehensive Cancer Center Duarte, California

Steven K. Libutti, MD, FACS

Director

Rutgers Cancer Institute of New Jersey New Brunswick, New Jersey

Jennifer A. Ligibel, MD

Associate Professor of Medicine Department of Medical Oncology Dana-Farber Cancer

Institute Harvard Medical School

Boston, Massachusetts

W. Marston Linehan, MD

Chief, Urologic Oncology Branch National

Cancer Institute National Institutes of Health Bethesda, Maryland

Christopher J. Logothetis, MD

Professor

Department of Genitourinary Medical Oncology

The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Houston, Texas

Sam Lubner, MD, FACP

Associate Professor Department of Medicine

UW Carbone Cancer Center University of Wisconsin Madison, Wisconsin

Brigette B.Y. Ma, MD, MBBS, FRACP, FHKCP, FHKAM

Professor

Department of Clinical Oncology The

Chinese University of Hong Kong Shatin, Hong Kong, SAR

Stephen T. Magill, MD, PhD

Assistant Professor

Department of Neurological Surgery

Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois

Ajay V. Maker, MD, FACS, FSSO

Professor and Chief of Surgical Oncology

Maurice Galante Distinguished Professor

in Surgical Oncology Department of Surgery University of California San Francisco San

Francisco, California

Vicki Makker, MD

Associate Attending Physician Department of Medicine, GYN Medical

Oncology Service

Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, New York

Jun J. Mao, MD, MSCE

Laurance S. Rockefeller Chair in Integrative Medicine

Chief, Integrative Medicine Service Department of Medicine

Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, New York

Ofer Margalit, MD, PhD

Senior Physician Institute of Oncology Sheba
Medical Center Ramat Gan, Israel

J. Ryan Mark, MD

Assistant Professor Department of Urology
Sidney Kimmel Cancer Institute at Thomas
Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Ellen T. Matloff, MS, CGC

President and CEO My Gene Counsel
New Haven, Connecticut

Rachael Maynard, MD, PhD

Candidate Georgetown University School
of Medicine Washington, District of
Columbia

William M. Mendenhall, MD, FACP, FASTRO

Professor
Department of Radiation Oncology University
of Florida College of Medicine Gainesville,
Florida

Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH

Professor of Medicine Department of Medical
Oncology Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Michelle L. Mierzwa, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology University
of Michigan
Ann Arbor, Michigan

John D. Minna, MD

Director, Hamon Center for Therapeutic
Oncology Research
Professor, Internal Medicine and
Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical
Center
Dallas, Texas

Kayla Weiss Miranda, MD

Department of Internal Medicine Vanderbilt
University Medical Center Nashville,
Tennessee

Sandra A. Mitchell, PhD, CRNP, AOCN, FAAN

Senior Scientist
Outcomes Research Branch Healthcare
Delivery Research Program Division of
Cancer Control and
Population Sciences National Cancer
Institute National Institutes of Health
Rockville, Maryland

David T. Miyamoto, MD, PhD

Assistant Professor of Radiation Oncology
Investigator, Center for Cancer Research
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School Boston,
Massachusetts

Kabir Mody, MD

Associate Professor
Department of Medicine, Division of
Hematology and Oncology
Mayo Clinic Cancer Center Mayo Clinic
Jacksonville, Florida

Dipika R. Mohan, PhD

Fellow
Medical Scientist Training Program University
of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Bradley J. Monk, MD, FACS, FACOG

Professor of Gynecologic Oncology University
of Arizona College of
Medicine
Creighton University School of Medicine
Director, Principal Investigator,
Community Research Development
HonorHealth Research Institute
Vice President and Member Board of
Directors, GOG-Foundation
Co-director, GOG-Partners Phoenix, Arizona

Daniel Morgensztern, MD

Professor of Medicine
Clinical Director of Thoracic Oncology
Department of Medicine
Washington University School of Medicine St.
Louis, Missouri

Adam C. Mueller, MD, PhD

Instructor
Department of Radiation Oncology Thomas
Jefferson University Philadelphia,
Pennsylvania

Franco M. Muggia, BA, MD†

Professor of Medicine Department of
Oncology
New York University School of Medicine New
York, New York

Hima Bindu Musunuru, MBBS, MRCP, FRCR

Department of Radiation Oncology The
University of Pittsburgh Medical
Center
Pittsburgh, Pennsylvania

Larissa Nekhlyudov, MD, MPH

Professor
Brigham and Women's Hospital Harvard
Medical School Boston, Massachusetts

Andrea Ng, MD, MPH

Professor of Radiation Oncology Department
of Radiation Oncology Brigham and
Women's Hospital Dana-Farber Cancer
Institute Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Quynh-Nhu Nguyen, MD, MHCM

Professor
Department of Radiation Oncology The
University of Texas MD Anderson
Cancer Center Houston, Texas
†Deceased.

Mary Lynn Nierodzik, MD, FACP

Clinical Assistant, Professor of Medicine
Perlmutter Cancer Center
NYU Langone Health New York, New York

Aviram Nissan, MD

Professor of Surgery Head
Department of General and Oncological
Surgery—Surgery C
Sheba Medical Center Ramat Gan, Israel

Kyle R. Noll, PhD

Assistant Professor
Department of Neuro-Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Ajay K. Nooka, MD MPH

Associate Professor Department of
Hematology
Winship Cancer Institute of Emory University
Atlanta, Georgia

Jeffrey A. Norton, MD

Professor of Surgery Department of Surgery
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Susan M. O'Brien, MD

Professor of Medicine
Chao Family Comprehensive Cancer Center
University of California, Irvine Irvine,
California

Lee M. Ocuin, MD, FACS

Assistant Professor of Surgery, Case Western
Reserve University School of Medicine
Department of Surgery, Division of Surgical
Oncology
University Hospitals Cleveland Medical
Center
Cleveland, Ohio

Richard J. O'Donnell, MD, FAAOS

Professor of Clinical Orthopaedic Surgery
Chief, Orthopaedic Oncology Service
Director, Sarcoma Program
Director, Musculoskeletal Research
Consortium
Director, International Center for
Osseointegration Research, Education, and
Surgery
Department of Orthopaedic Surgery
University of California, San Francisco San
Francisco, California

Alexander B. Olawaiye, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Michael Osborn, MBBS

Lead Clinician
Youth Cancer Service Royal Adelaide Hospital
Adelaide, South Australia

Ciara C. O'Sullivan, MB, Bch, BAO

Assistant Professor of Oncology Department of
Medical Oncology Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Dawn Owen, MD, PhD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology Mayo
Clinic
Rochester, Minnesota

Judith A. Paice, PhD, RN

Director, Cancer Pain Program Department
of Hematology-Oncology Feinberg School
of Medicine,
Northwestern University Chicago, Illinois

Ganesh S. Palapattu, MD, FACS, FRCS (Glasg)

George F. and Sandy G. Valassis Professor and
Chair of Urology
Department of Urology University of
Michigan Ann Arbor, Michigan

Henry S. Park, MD, MPH

Assistant Professor
Department of Therapeutic Radiology Yale
School of Medicine
New Haven, Connecticut

Susan K. Parsons, MD, MRP

Professor, Director of Cancer Survivorship
Department of Medicine Tufts Medical
Center Boston, Massachusetts

Harvey I. Pass, MD

Stephen A. Banner Professor of Thoracic
Oncology
Vice-Chairman, Research Department of
Cardiothoracic Surgery NYU Langone
Medical Center
New York, New York

Tushar Patel, MBChB

Dean for Research Mayo Clinic Jacksonville,
Florida

Sachin Patil, MD

General and Hepato-Pancreato-Biliary (HPB)
Surgeon
Department of General Surgery Ascension
Providence Hospital Southfield, Michigan

Anna C. Pavlick, MD, MBA

Professor of Medicine and Dermatology
Division of Medical Oncology
Weill Cornell Medicine New York, New York

Richard T. Penson, MD, MRCP

Associate Professor of Medicine Harvard
Medical School
Clinical Director, Medical Gynecologic
Oncology
Massachusetts General Hospital Boston,
Massachusetts

Katerina Politi, PhD

Associate Professor
Department of Pathology and Internal
Medicine
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Yves Pommier, MD, PhD

Chief, Developmental Therapeutics Branch
and Laboratory of Molecular Pharmacology
Center for Cancer Research National Cancer
Institute National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

James A. Posey III, MD

Doctorate of Medicine Professor, Director, GI
Program
Department of Medical Oncology Thomas
Jefferson University Philadelphia,
Pennsylvania

Mitchell C. Posner, MD, FACS

Thomas D. Jones Professor of Surgery and
Vice-Chairman
Chief, Section of General Surgery and
Surgical Oncology
Department of Surgery University of Chicago
Medicine Chicago, Illinois

S. Vincent Rajkumar, MD

Edward W. and Betty Knight Scripps Professor
of Medicine
Division of Hematology Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Jose Alejandro Rauh-Hain, MD, MPH

Associate Professor
Department of Gynecologic Oncology The
University of Texas MD Anderson
Cancer Center Houston, Texas

Farhad Ravandi, MD

Professor of Medicine
Chief, Section of Acute Myeloid Leukemia
Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Patrick M. Reagan, MD

Assistant Professor Wilmot Cancer Institute
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Zachary R. Reichert, MD, PhD

Clinical Assistant Professor Department of Internal Medicine,
Division of Hematology and Oncology Rogel Cancer Center, University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Natasha Rekhtman, MD, PhD

Thoracic Pathologist and Cytopathologist
Department of Pathology
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Michelle B. Riba, MD, MS

Clinical Professor Department of Psychiatry
University of Michigan Ann Arbor,
Michigan

Antoni Ribas, MD, PhD

Professor
Department of Medicine, Surgery, and
Molecular and Medical Pharmacology
University of California Los Angeles Los Angeles, California

Lynn Ries, MS RiesSearch, LLC

Rockville, Maryland

Andreas Rimner, MD

Associate Attending
Department of Radiation Oncology Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Brian I. Rini, MD, FASCO

Chief of Clinical Trials
Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology
Vanderbilt Ingram Cancer Center Vanderbilt University Medical Center Nashville, Tennessee

Robert Taylor Ripley, MD

Associate Professor
Department of Surgery, Division of General Thoracic Surgery
Baylor College of Medicine Houston, Texas

Andrew L. Rosenberg, MD

Chief Information Officer University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Steven A. Rosenberg, MD, PhD

Chief, Surgery Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Professor of Surgery, Uniformed Services University of the Health Sciences School of Medicine Bethesda, Maryland
Professor of Surgery, George Washington University School of Medicine Washington, District of Columbia

Kenneth Rosenzweig, MD

Professor and Chairman Department of Radiation Oncology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Charles M. Rudin, MD, PhD

Hassenfeld Professor and Chief, Thoracic Oncology
Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Amber Rupe, PharmD

Pharmacist
Morrison Cancer Center Mary Lanning Healthcare Hastings, Nebraska

Arjun Sahgal, BSc, MD, FRCPC

Professor of Radiation Oncology University of Toronto
Deputy Chief, Department of Radiation Oncology
Odette Cancer Centre
Sunnybrook Health Sciences Centre Toronto, Ontario, Canada

Leonard B. Saltz, MD

Attending Physician and Member
Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Wolfgang A.G. Sauerwein, MD, PhD

Professor and Vice-Chair (retired) Department for Radiation Oncology and Radiotherapy University Hospital Essen Essen, Germany

Sanne B. Schagen, PhD

Clinical Neuropsychologist, Group Leader
Department of Psychosocial Research and Epidemiology
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam, Netherlands

Kurt A. Schalper, MD, PhD

Associate Professor Department of Pathology
Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Laura S. Schmidt, PhD

Principal Scientist Basic Science Program
SAIC-Frederick, Inc
Frederick National Laboratory for Cancer Research
Frederick, Maryland
Urologic Oncology Branch, Center for Cancer Research
National Cancer Institute National Institutes of Health Bethesda, Maryland

Tarsheen Sethi, MD, MSCI

Assistant Professor of Medicine Department of Medicine, Hematology Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Einat Shacham-Shmueli, MD

Head of Gastrointestinal Cancer Unit
Department of Oncology
Sheba Medical Center, Affiliated with Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University
Ramat Gan, Israel

Bilal D. Shah, MD, MS

Assistant Member
Department of Malignant Hematology Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida

Nirali N. Shah, MD, MHSc

National Institutes of Health Lasker Clinical Research Scholar
National Institutes of Health Distinguished Scholar
Head, Hematologic Malignancies Section
Pediatric Oncology Branch
National Cancer Institute National Institutes of Health Bethesda, Maryland

Rory M. Shallis, MD

Assistant Professor
Section of Hematology, Department of Internal Medicine
Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Vani N. Simmons, PhD

Senior Member, Professor Department of Health Outcomes and Behavior
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute
Tampa, Florida

Richard M. Simon, DSc

R. Simon Consulting Potomac, Maryland

Samuel Singer, MD

Director, The Sarcoma Center at Memorial Sloan Kettering

Department of Surgery

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Jeffrey B. Smerage, MD, PhD

Associate Professor

Department of Internal Medicine, Division of Hematology and Oncology

University of Michigan Ann Arbor, Michigan

David B. Solit, MD

Attending Physician Department of Medicine

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Jeffrey A. Sosman, MD

Professor of Medicine

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University
Chicago, Illinois

James L. Speyer, MD

Professor Emeritus of Medicine Perlmutter Cancer Center

NYU Grossman School of Medicine New York, New York

David Spiegel, MD

Jack, Lulu, and Sam Willson Professor and Associate Chair

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences

Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Daniel E. Spratt, MD

Chairman

Department of Radiation Oncology University Hospitals Seidman Cancer

Center

Case Western Reserve University Cleveland, Ohio

Stacey Stein, MD

Associate Professor

Department of Medical Oncology Yale School of Medicine

New Haven, Connecticut

Alexander Stojadinovic, MD, MBA, MSc, FACS

Senior Medical Director, Oncology Clinical Development—GSK

Professor of Surgery (Hon)

Colonel, United States Army, Medical Corps (Ret)

Uniformed Services University of the Health Sciences (USUHS) alumnus
Bethesda, Maryland

Michael J. Strong, MD, PhD, MPH

House Officer, PGY-5 Department of

Neurosurgery University of Michigan

Ann Arbor, Michigan

Roger Stupp, MD

Co-Director, Malnati Brain Tumor Institute Robert H. Lurie Comprehensive Cancer

Center

Department of Neurological Surgery and Neurology

Northwestern University Chicago, Illinois

Tanvi Subramanian, MD

Department of Surgery University of Chicago Medicine Chicago, Illinois

Paul H. Sugarbaker, MD

Director, Program in Peritoneal Surface Malignancy

Washington Cancer Institute Washington, District of Columbia

John H. Suh, MD

Chairman

Department of Radiation Oncology Taussig Cancer Institute Cleveland, Ohio

Hyuna Sung, PhD

Principal Scientist

Department of Surveillance and Health Equity Science

American Cancer Society Atlanta, Georgia

Paul L. Swiecicki, MD

Assistant Professor

Department of Internal Medicine Division of Hematology and Oncology University of Michigan

Ann Arbor, Michigan

Nicholas J. Szerlip, MD

Professor

Department of Neurosurgery University of Michigan

Ann Arbor, Michigan

Mario Sznol, MD

Professor

Department of Internal Medicine (Medical Oncology)

Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Lynn T. Tanoue, MD, MBA

Professor of Medicine Department of Internal Medicine Yale School of Medicine

New Haven, Connecticut

William D. Tap, MD

Chief Attending, Sarcoma Medical Oncology

AYA Co-Director Department of Medicine

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Randall K. Ten Haken, PhD

Professor

Department of Radiation Oncology University of Michigan

Ann Arbor, Michigan

Kenneth D. Tew, PhD, DSc, FASPET

Chairman

Department of Pharmacology Medical University of South Carolina Charleston, South Carolina

Krishnansu S. Tewari, MD, FACOG, FACS, FRSM

Professor, The Philip J. DiSaia, MD Endowed Chair in Gynecologic Oncology Director

Division of Gynecologic Oncology Department of Obstetrics and

Gynecology

University of California, Irvine Orange, California

Anish Thomas, MD

Investigator

Center for Cancer Research National Cancer Institute National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Fabienne Thomas, PharmD, PhD

Assistant Professor of Pharmacology Faculté de Santé, Department de

Pharmacie

Institut Universitaire du Cancer de Toulouse—Oncopole

Toulouse, France

Geoffrey B. Thompson, MD

Chair, Emeritus Professor of Surgery
Department of Surgery
Sheikh Shakhboub Medical City, Mayo Clinic
Mayo Clinic College of Medicine and Science
Abu Dhabi, United Arab Emirates

Anne Tsao, MD, MBA

Vice President, Faculty and Academic Affairs
Professor, Thoracic and Head and Neck
Medical Oncology
Clinical Medical Director, Thoracic and
Orthopaedic
Director, Mesothelioma Program
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Christina Tsien, MD

Professor
The Johns Hopkins University School of
Medicine
Baltimore, Maryland

Aaron M. Udager, MD, PhD

Associate Professor Department of Pathology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Robert G. Uzzo, MD, MBA, FACS

Interim CEO
Chair, Department of Surgery Department
of Urologic Oncology Fox Chase Cancer
Center
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

John Austin Vargo, MD

Assistant Professor
Department of Radiation Oncology University
of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Michael A. Vogelbaum, MD, PhD

Professor, Program Leader of Neuro-
Oncology
Chief of Neurosurgery Moffit Cancer Center
Tampa, Florida

Karrie Anne Brondell Walker, DO

Clinical REI Fellow
National Institute of Child Health and
Human Development
Bethesda, Maryland

Saiana N. Waqar, MBBS, MSCI

Associate Professor of Medicine Department
of Medical Oncology Washington
University School of Medicine St. Louis,
Missouri

Graham W. Warren, MD, PhD

Professor, Mary Gilbreth Endowed Chair of
Oncology
Vice Chairman, Research in Radiation
Oncology
Department of Radiation Oncology
Department of Cell and Molecular
Pharmacology and Experimental
Therapeutics
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Jeffrey S. Weber, MD, PhD

Deputy Director and Head, Experimental
Therapeutics
Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center
Professor of Medicine
NYU Grossman School of Medicine New
York, New York

Jeffrey S. Wefel, PhD

Professor
Department of Neuro-Oncology Department
of Radiation Oncology The University of
Texas MD Anderson
Cancer Center Houston, Texas

Louis M. Weiner, MD

Director, Georgetown Lombardi
Comprehensive Cancer Center
Director, MedStar Georgetown Cancer
Institute
Chair, Department of Oncology Georgetown
University School of
Medicine
Washington, District of Columbia

William G. Wierda, MD, PhD

D.B. Lane Cancer Research Distinguished
Professor
Department of Leukemia
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Christopher G. Willett, MD

Professor and Chair
Department of Radiation Oncology Duke
University
Durham, North Carolina

Lynn D. Wilson, MD, MPH

Executive Vice Chairman Department of
Therapeutic Radiology Yale School of
Medicine
New Haven, Connecticut

Jordan M. Winter, MD

Professor of Surgery
Department of Surgery, Division of Surgical
Oncology
University Hospitals Cleveland Medical
Center
Cleveland, Ohio

Francis P. Worden, MD

Professor of Medicine Department of Internal
Medicine University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Abraham J. Wu, MD

Associate Attending Radiation Oncologist
Department of Radiation Oncology
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Mina L. Xu, MD

Director of Hematopathology, Associate
Professor
Department of Pathology and Laboratory
Medicine
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Joachim Yahalom, MD, FACP, FASTRO

Attending
Department of Radiation Oncology Memorial
Sloan Kettering Cancer Center New York,
New York

James C. Yao, MD

Professor and Chair
Department of Gastrointestinal Medical
Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Sarah Yentz, MD

Assistant Professor
Division of Hematology and Oncology
Department of Internal Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Charles J. Yeo, MD, FACS

Samuel D. Gross Professor and Chair
Department of Surgery
Thomas Jefferson University Philadelphia,
Pennsylvania

Anas Younes, MD

Senior Vice President
Hematology Research and Development
AstraZeneca
New York, New York

Melissa Rasar Young, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Therapeutic Radiology Yale
School of Medicine
New Haven, Connecticut

Mark W. Youngblood, MD, PhD

Department of Neurological Surgery
Northwestern Memorial Hospital Chicago,
Illinois

Sherry H. Yu, MD

Staff Physician
Department of Dermatology Cleveland Clinic
Foundation Cleveland, Ohio

David Zahavi, MD, BS, PhD

Candidate Department of Tumor Biology
Georgetown University School of
Medicine
Washington, District of Columbia

Amer M. Zeidan, MBBS

Associate Professor
Section of Hematology, Department of
Internal Medicine
Yale School of Medicine New Haven,
Connecticut

Jose Zevallos, MD, MPH

Chief, Division of Head and Neck Surgery
Joseph B. Kimbrough Professor of Head and
Neck Surgery
Department of Otolaryngology/Head and
Neck Surgery
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Batsheva Ziff-Werman, MD

Senior Physician
Department of Internal Medicine and
Palliative Care Service
Shaare Zedek Medical Center Jerusalem,
Israel

Doç. Dr. Ramazan Acar

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3094-899X

Uzm. Dr. Seval Akay

İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1235-6739

Uzm. Dr. Sinem Akbaş

Koç Üniversitesi Hastanesi, Medikal Onkoloji
Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7197-211X

Dr. Öğr. Üyesi Can Akgün

Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD.
ORCID iD: 0000-0002-8367-0768

Uzm. Dr. Güner Akgüner

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-6400-317X

Dr. Öğr. Üyesi Cengiz Akosman

Ordu Medical Park Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-3668-5550

Doç. Dr. Ali Alkan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-8253-5046

Uzm. Dr. Elvina Almuradova

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-5551-7731

Uzm. Dr. Yunus Emre Altıntaş

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Acil Tıp Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0634-7350

Doç. Dr. Süheyla Aytaç Arslan

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6479-0051

Uzm. Dr. Mustafa Özgür Arıcı

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9821-6368

Arş. Gör. Esra Asarkaya

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0009-0005-5936-1526

Prof. Dr. Volkan Aslan

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7989-0592

Arş. Gör. Dr. Hüseyin Atacan

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1472-6924

Doç. Dr. Musa Barış Aykan

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7538-9119

Doç. Dr. Ali Aytaç

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-4835-4441

Doç. Dr. Özgür Açıkgöz

Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2715-4002

Uzm. Dr. Sevinç Ballı

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-2576-1899

Uzm. Dr. Ahmet Baran

Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7565-6227

Uzm. Dr. Murat Bardakçı

Ankara Bilkent Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7854-097X

Uzm. Dr. Murat Bayrak

Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD :0009-0007-1626-7972

Doç. Dr. Ertuğrul Bayram

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-8713-7613

Dr. Doğan Bayram

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5976-2494

Uzm. Dr. Kadriye Başkurt

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-6091-730X

Arş. Gör. Dr. Burcu Arslan Benli

Adana Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4484-8447

Uzm. Dr. İbrahim Bilen

Düzce İl Sağlık Müdürlüğü,
Atatürk Devlet Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0004-9590-7306

Arş. Gör. Dr. Osman Bilge

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ORCID iD: 0000-0002-9795-8631

Prof. Dr. Cemil Bilir

Medical Park Pendik Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1372-4791

Arş. Gör. Dr. Sedat Biter

Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-1053-0668

Arş. Gör. Dr. Çağrı İslam Bosna

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-8322-3186

Arş. Gör. Dr. Ece Dilan Bozkurt

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4118-3328

Doç. Dr. Mahmut Büyüksimşek

Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6356-9059

Uzm. Dr. Yasemin Aydınalp Camadan

Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-2435-368X

Uzm. Dr. Orçun Can

Acıbadem Maslak Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5053-7023

Arş. Gör. Dr. Kübra Canaslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-7705-3926

Arş. Gör. Dr. Selin Cebeci

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Yandal Asistanı
ORCID iD: 0000-0002-1758-2321

Arş. Gör. Dr. Furkan Ceylan

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
ORCID iD: 0000-0002-1944-0861

Prof. Dr. Devrim Çabuk

Kocaeli Üniversitesi, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-7871-6311

Uzm. Dr. Elif Serteser Çamöz

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1991-6620

Uzm. Dr. Abdussamet Çelebi

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6922-1018

Uzm. Dr. Halil Çelik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ayşegül Merç Çetinkaya

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-2727-7387

Arş. Gör. Dr. Atilla Çiftçi

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4335-8232

Arş. Gör. Sıdar Çöpür

Koç Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0003-0190-2746

Prof. Dr. Didem Şener Dede

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-9756-5942

Uzm. Dr. İsa Dede

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-1836-9370

Dr. Öğr. Üyesi Bilgin Demir

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-4380-9419

Prof. Dr. Umut Demirci

Memorial Ankara Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4833-6721

Uzm. Dr. Hayriye Tanin Demirci

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-8023-3717

Arş. Gör. Dr. Erkut Demirciler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji AD.
(Uzmanlık Öğrencisi)
ORCID iD: 0000-0001-9747-3784

Uzm. Dr. İsmail Dilli

Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1679-977X

Prof. Dr. Mutlu Doğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr
Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
SUAM
ORCID iD: 0000-0001-9359-3770

Uzm. Dr. Özlem Doğan

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Ayşe Tan Doğruel

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-3275-3798

Uzm. Dr. Bengü Dursun

Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1433-8446

Arş. Gör. Dr. Safa Can Efil

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9586-2858

Uzm. Dr. Halil İbrahim Ellez

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-9593-0942

Arş. Gör. Dr. Efe Cem Erdat

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-1250-1297

Arş. Gör. Dr. Pınar Erel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
ORCID iD: 0000-0002-2797-2075

Doç. Dr. Tülay Eren

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-0088-1149

Prof. Dr. İsmail Ertürk

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6835-0988

Arş. Gör. Dr. Batur Eryazar

Çukurova Üniversitesi,
Radyasyon Onkolojisi AD.
ORCID iD: 0009-0009-9044-4951

Uzm. Dr. Derya Demirtaş Esmer

Kıbrıs Dr. Burhan Nalbant Devlet Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9449-8759

Arş. Gör. Mehmet Cem Fidan

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji
Yandal Asis
ORCID iD: 0009-0008-8199-4153

Prof. Dr. Evren Kara Fidan

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-6338-5564

Arş. Gör. Dr. Nur İlayda Genç

Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-0260-8568

Prof. Dr. Sema Sezgin Göksu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-1222-0444

Dr. Öğr. Üyesi Meltem Demirtaş Gülmez

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-8593-2795

Prof. Dr. Meral Günaldı

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Medicana Ataköy Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-5496-9824

Dr. Öğr. Üyesi Rıza Umar Gürsu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-6331-3632

Uzm. Dr. Kübra Haşımoğlu Gürün
Samsun 19 Mayıs Üniversitesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-0110-4325

Uzm. Dr. Halil Göksel Güzel
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8310-1752

Uzm. Dr. Emre Hafızoğlu
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0006-3985-9578

Prof. Dr. Pervin Hürmüz
Hacettepe Üniversitesi,
Radyasyon Onkolojisi BD.
ORCID iD: 0000-0003-1221-9192

Uzm. Dr. Nurbanu İnci
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0009-0001-2064-4087

Uzm. Dr. Şuheda Ataş İpek
Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-1377-0488

Uzm. Dr. Seda Jeral
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
ORCID iD: 0000-0002-6594-1712

Arş. Gör. Dr. Fatma Akdağ Kahvecioğlu
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-4656-0970

Arş. Gör. Dr. Burcu Ulaş Kahya
Gazi Üniversitesi Hastanesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0003-3661-9852

Arş. Gör. Ali Kalem
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0009-0001-0937-0468

Uzm. Dr. Ömür Kaman
Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID iD: 0000-0001-5489-8133

Prof. Dr. İsmail Oğuz Kara
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-4963-2028

Uzm. Dr. Sinan Karaaslan
Anadolu Sağlık Merkezi, Medikal Onkoloji
ORCID iD: 0009-0007-2998-4946

Uzm. Dr. Berkan Karabuğa
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5357-7610

Uzm. Dr. Ekin Konca Karabuğa
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-9946-1250

Doç. Dr. Mustafa Karaca
Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi
Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-3954-5273

Dr. Berkan Karadurmuş
Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4821-8143

Prof. Dr. Nuri Karadurmuş
Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3291-8062

Uzm. Dr. İrfan Karahan
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Dr. Hilal Dinçel Karataş
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Selen Kantarcı Karataş
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2272-4520

Dr. Öğr. Üyesi Ebru Güner Karcı
İstanbul Medipol Üniversitesi, Meslek
Yüksekokulu, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0001-8802-6376

Uzm. Dr. Engin Eren Kavak
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-3247-5361

Prof. Dr. Vildan Kaya
Antalya Medstar Hastanesi,
Radyasyon Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Seher Kaya
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Seher Nazlı Kazaz
Karadeniz Medicalpark Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8181-000X

Prof. Dr. Yasemin Kemal
Samsun Medicalpark Hastanesi
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-1175-9085

Uzm. Dr. Gül Sema Yıldırım Keskin
Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6858-6974

Uzm. Dr. Sait Kitaplı
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-1143-1864

Asis. Dr. Sezen Koca
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Yandal Asistanı
ORCID iD: 0000-0001-5697-6166

Uzm. Dr. Buket Bayram Kuvvet
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-0248-9191

Prof. Dr. Tülay Kuş
Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve
Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0001-5781-4820

Uzm. Dr. Gülhan Özçelik Köker
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-0205-2926

Prof. Dr. Fahriye Tuğba Köş
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6980-4942

Doç. Dr. Tolga Köşeci
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-8696-0525

Uzm. Dr. Kerime Küçüksoy

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği
ORCID iD: 0009-0006-1064-9729

Uzm. Dr. Mehmet Mutlu Kızı

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4750-720X

Arş. Gör. Dr. Atilla Okan Kılıç

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
ORCID iD: 0000-0001-8005-5084

Uzm. Dr. Nargiz Majidova

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-2575-5819

Dr. Nurlan Mammadzada

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1981-7144

Araş. Gör. Eda Eylemer Mocan

Ankara Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-0429-8142

Doç. Dr. Erdinç Nayır

VM Medicalpark Mersin Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2348-7803

Doç. Dr. Esin Oktay

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5974-6339

Uzm. Dr. Perihan Perkin

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7137-1090

Prof. Dr. Kezban Nur Pilancı

Bahçelievler Memorial,
Kanser (Onkoloji) Merkezi
ORCID iD: 0000-0002-0901-819X

Uzm. Dr. Hatice Asoğlu Rüzgar

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0009-0000-1366-5552

Arş. Gör. Dr. Derya Kıvrak Salim

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-4107-3460

Uzm. Dr. Derya Sarıkaya

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2127-8004

Dr. Öğr. Üyesi Esra Savaş

Yeditepe Üniversitesi, Psikoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-8178-6804

Serhat Sekmek

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-4650-248X

Uzm. Dr. Oğuzhan Selvi

Eskişehir Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0006-8841-5068

İsmet Seven

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
ORCID iD: 0009-0001-4706-0495

Uzm. Dr. Mustafa Seyyar

Gaziantep Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4841-7994

Prof. Dr. Ahmet Sezer

Adana Medical Park Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0009-0005-0183-5573

Arş. Gör. Dr. Ali Alper Solmaz

Adana Şehir Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-4696-1723

Prof. Dr. Özlem Sönmez

Acıbadem MAA Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-6665-9000

Prof. Dr. Ahmet Taner Sümbül

Medical Park Seyhan Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1925-795X

Doç. Dr. Osman Sütçüoğlu

Ankara Etlik Şehir Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-3835-2741

Prof. Dr. Berksoy Şahin

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-3944-3891

Dr. Reyhan Selen Şahin

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0009-0004-0643-9951

Arş. Gör. Dr. Gökhan Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ORCID iD: 0000-0003-1478-9383

Doç. Dr. Nilay Şengül

Ataköy Medicana Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4966-3561

Doç. Dr. Eda Tanrıkuş Şimşek

Anadolu Sağlık Merkezi Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0003-0996-9961

Uzm. Dr. Hakan Taban

Keçiören Medicalpark Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2004-7741

Prof. Dr. Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıbbi Onkoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-0598-7284

Uzm. Dr. Elif Şenocak Taşçı

Kocaeli Şehir Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1686-1628

Dr. Öğr. Üyesi Merve Turan

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-4021-6095

Arş. Gör. Dr. Salih Tünbekici

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ORCID iD: 0000-0001-8804-7636

Uzm. Dr. Ali Türker

Adana Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4872-2312

Uzm. Dr. Mehmet Türker

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4163-917X

Uzm. Dr. Esmanur Kaplan Tüzün

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0008-1680-0391

Arş. Gör. Dr. Selçuk Uylaş

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-6120-4782

Arş. Gör. Dr. Duygu Ercan Uzundal

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-1277-8413

Uzm. Dr. Merve Özkan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2202-5159

Prof. Dr. Banu Öztürk

SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi,
ORCID iD: 0000-0003-0290-8787

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Doğan Özyurt

Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Gökhan Uçar

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7649-1075

İrem Uğurlu

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
ORCID iD: 0000-0001-6325-6175

Uzm. Dr. Esmâ Uğuztemur

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-1822-3870

Doç. Dr. Oktay Ünsal

Artvin Devlet Hastanesi
ORCID iD: 0000-0002-3215-8457

Uzm. Dr. Şebnem Yücel Yaman

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1586-8294

Prof. Dr. M. Teoman Yanmaz

Serbest Hekim/Özel Muayenehane İstanbul
Yenibosna
ORCID iD: 0000-0002-8680-1006

Uzm. Dr. Şendağ Yaslıkaya

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-5264-8405

Prof. Dr. Ozan Yazıcı

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0003-2844-0959

Uzm. Dr. Kadriye Bir Yücel

Ankara Etilik Şehir Hastanesi
ORCID iD: 0000-0002-4745-1605

Arş. Gör. Dr. Haydar Çağatay Yüksel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ORCID iD: 0000-0001-8857-2983

Doç. Dr. Kadir Yıldırım

Samsun Medical Park Hastanesi Genel
Cerrahi BD.

Dr. Gizem Yıldırım

Güllane Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi
Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0007-9768-9404

Uzm. Dr. Eda Çalışkan Yıldırım

Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-0785-0238

Prof. Dr. Bahiddin Yılmaz

Samsun 19 Mayıs Üniversitesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1979-8329

Doç. Dr. Savaş Yürüker

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD.
ORCID iD: 0000-0002-6371-337X

Kanser: Onkolojinin Prensipleri ve Uygulamaları (PPO) editörleri, bu baskının formatında önceki tüm baskılardan iki radikal değişiklik yapmıştır.** Bu değişiklikler, kanser biyolojisinin gelişen anlayışına, klinik onkolojiye uygulanabilirliğine ve okuyucuların sürekli değişen okuma alışkanlıklarına dayanmaktadır. Bu değişikliklerin temelleri, metnin önceki 11 baskısında yapılan yeniliklerle atılmıştır.

PPO'yu dünyanın en popüler kanser metni haline getiren orijinal plan, metni iki ana bölüme ayırmaktı: ilk bölüm Onkolojinin bilimi (Prensipler), ikinci bölüm Onkolojinin uygulamasıyla ilgiliydi. Uygulama bölümü, her biri cerrahi, medikal ve radyasyon tedavisini temsil eden üç yazar tarafından yazılmış ve evreye göre tedaviye odaklanmıştı.

1982'de ilk baskı yayınlandığında, multidisipliner kanser metinleri bulunmuyordu. Temel bilimler açısından zengin bir bilgi birikimi olsa da, bunun klinik uygulamalara uygunluğu sınırlıydı. Onkolojinin prensiplerini ve uygulamalarını bir metinde birleştirerek okuyucular, neyin bilindiğini ve kanser tıbbında en iyi uygulamaların neler olduğunu kendileri görebiliyordu.

O zamandan bu yana kanserle ilgili temel bilgilerin klinik uygulamaya entegrasyonu büyük ölçüde hızlandı ve bu değişiklikler sonraki baskılarda yakından takip edildi. Kanserın moleküler biyolojisinin sunumu buna iyi bir örnek. 1993'teki dördüncü baskıya kadar, kanserin moleküler biyolojisiyle ilgili bilgiler metnin tamamına dağılmış durumdaydı. 1997'de beşinci baskıyla birlikte, editörler bu bilgiyi tümör tipine göre toplamak ve her ana hastalık odaklı bölümden önce ayrı bir bölümde sunmak için güçlü bir gerekçe gördüler. Bu değişiklik okuyucular tarafından olumlu karşılandı ve sonraki beş baskıda devam etti. Ancak bazı hastalık bölümlerinde moleküler biyoloji ana bölümlerde yer alırken, bazılarında yer almıyordu.

10. (2015) ve 11. (2019) baskılarda, temel bilgiler klinik uygulama için o kadar önemli hale geldi ki, aynı bilgi üç farklı yerde tekrar ediliyordu: ilk bölümde, moleküler biyoloji bölümlerinde ve klinik uygulama bölümlerinde. Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin gelişmesiyle bu bilgilerin bir arada sunulması gerektiği ortaya çıktı. Kanser tanısı, immünoloji, genetik danışmanlık gibi diğer alanlarda da aynı eğilim gözlemlendi. Elbette bu olumlu bir gelişmeydi.

Bu baskıda yapılan ilk büyük değişiklik, tüm ilgili bilimi ana

hastalık bölümlerine taşıyarak bu eğilimi yansıtmaktadır. Metin hâlâ onkolojinin prensipleri ve uygulamalarını içerse de, her hastalık odaklı bölümde hem prensipler hem de uygulamalar bir aradadır. Bu değişiklik, tekrarı ortadan kaldırarak daha küçük ve tek ciltlik bir metin oluşturulmasını sağlamıştır. Ayrıca, bu 12. baskıda metnin boyutunu en aza indirmek için önceki baskılarda yer alan kapsamlı tarihsel arka plan bilgilerinin azaltılmasına odaklanılmıştır.

Okuma alışkanlıklarındaki değişiklikler de dikkate alınmıştır. Artan sayıda okuyucunun çevrimiçi okumayı tercih ettiği bilinmektedir. 6. (2000) ve 7. (2005) baskılarda metinle birlikte bir CD eklenmiş, 8. (2008) baskıyla tamamen aranabilir bir çevrimiçi formatta sunulmuştur. 9. baskıda, metni sürekli güncel tutmak için çevrimiçi sürümde her üç ayda bir elektronik güncellemeler eklenmiştir. Bu güncellemeler, her bölümde uygun yerlere eklenir ve okuyucuların dikkatine sunulur. PPO, sürekli çevrimiçi güncellenen tek kanser metnidir.

İkinci büyük değişiklik, metni okuma kolaylığına yöneliktir. Hâlâ basılı kitabı tercih eden önemli sayıda doktor bulunmaktadır. PPO 12'nin tek ciltlik versiyonu daha küçük olsa da hâlâ büyük bir kitap olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, bir yayın denemesi yapılarak kitap yedi ince ciltlik bir paket hâline bölünmüş ve okuyuculara hem tek ciltlik hem de yedi ciltlik paket seçenekleri sunulmuştur.

Yeni baskı, onkoloji pratiğiyle ilgili birçok heyecan verici gelişmeyle doludur. Bunlar arasında hedefe yönelik tedavi ve immünoterapideki yeni yaklaşımlar özellikle dikkat çekicidir. Bu yaklaşımlar, özellikle akciğer kanseri ve melanomda etkili yeni araçlar haline gelmiştir. Ayrıca, lenfoid maligniteler gibi birçok tümör türünde genetiği değiştirilmiş hücre terapileriyle immünoterapinin uygulanabilirliğini genişletme umutları da vardır. COVID-19 pandemisinden alınan derslerle onkolojide tele-tıp uygulamaları da kitaba eklenmiştir.

Her zamanki uygulamamız olduğu gibi, okuyuculara yeni bakış açıları sunmak için yazarların yaklaşık üçte biri yenilenmiştir.

Kanser tıbbında heyecan verici bir dönemden geçiyoruz. PPO'nun yeni baskısını hazırlamaktan aldığımız keyfi sizlerin de okurken alacağını umuyoruz.

Vincent DeVita
Theodore S. Lawrence
Steven Rosenberg

TEŞEKKÜR

*Mary Kay,
Wendy,
ve Alice'e*

Editörler ayrıca, bu kitaba yapılan katkıların koordinasyonunda ve derlemenin birçok organizasyonel detayında gösterdiği olağanüstü yardım ve enerji için Annette Gregory'e son derece minnettardır. Kitabın yayınlanması ve düzenlenmesinde özellikle yardımcı olan Anne Malcolm, Sean Hanrahan ve Ashley Fischer'a da teşekkür ediyoruz.

PART I

Kanserin Etiyolojisi
ve Önlenmesi

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Teoman Yanmaz

1. Küresel Kanser Sıklığı
ve Mortalitesi

Hyuna Sung ve Ahmedin Jamal

Çevirenler : Sinan Karaaslan, Rıza Umar Gürsu

Giriş	2
Veri Kaynakları	2
Yük Ölçütleri	3
Risk Ölçütleri	3
Kanser Riskini Etkileyen Demografik Faktörler	4
Kanser Riskinin Global Modelleri ve Yük	9
En Sık Görülen Kanser Türleri	12
Geçici Eğilimlerin Yorumlanmasında Sorunlar	23
Kanser Yükünün Geleceği	24
Sonuç	26

2. Kanser Hastası ve Tütün Kullanımı

Graham W. Warren ve Vani N. Simmons

Çevirenler : Ebru Güner Karcı, Özgür Açıkgöz,
M. Teoman Yanmaz

Tütün Kullanımı, Epidemiyoloji, Bağımlılık Ve Tütün Ürünlerin Gelişimi	30
Elektronik Nikotin İletim Sistemi, Elektronik Sigaralar	30
Kanser Hastasında Tütün Kullanımını Tanımlamak	31
Kanser Hastalarında Tütün Kullanımının Ve Bırakmanın Epidemiyolojisi	32
Akciğer Kanseri Taraması Bağlamında Sigara Bırakma	32
Sigaranın Kanser Tedavisi Sonuçlarına Etkileri ve Bırakmanın Klinik Etkileri	33
Kanser Hastasının Tütün Kullanması	34
Araştırma Hususları ve Kanser Bakım Sürecinde Tütün Kullanımının Ele Alınmasının Geleceği	40

3. Yaşam Tarzı Faktörleri

Justin C. Brown, Tracy E. Crane,

Jeffrey A. Meyerhardt, ve Jennifer A. Ligibel

Çeviren : Nilay Şengül

Giriş	43
Obezite	43
Fiziksel Aktivite	46
Beslenme	48
Mekanistik Veriler	51
Kanser Önleme ve Kontrolü İçin Yaşam Tarzı Kılavuzları	51
Sonuç	51

4. Genetik Danışmanlık ve Genetik Testler

Danielle C. Bonadies, Meagan B. Farmer,

ve Ellen T. Matloff

Çeviren : Ahmet Baran

Onkolojide Genetik Testlerin Durumu	54
Genetik Danışmanların Gelişen Rolü	54
Genetik Hizmetlerin Sorumlu Bir Şekilde Ölçeklendirilmesi	54
Genetik Test İsteme ve Yorumlamaya İlişkin Pratik Kılavuz	55
Kanserde Genetik Danışmayla İlgili Ek Konular	57
Sonuç	59

PART II

Kanser Terapötikleri

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Burak Civelek

5. Radyoterapinin Temelleri

Randall K. Ten Haken ve Theodore S. Lawrence

Çevirenler : Kerime Küçüksoy, Süheyla Aytaç Arslan

Giriş	62
Radyasyon Fiziği	62
Tedavi Planlama	66
Diğer Tedavi Yöntemleri	67
Tedavi Amacı	70
Fraksiyonizasyon	71
Yan Etkiler	72
Radyasyon Cevabını Etkileyen Maddelerin Kullanım İlkeleri	73

6. Alkilleyici Ajanlar

Kenneth D. Tew

Çevirenler : Hilal Dinçel Karakaş, Gökhan Uçar

Tarihi Perspektifler	76
Kimya	76
Sınıflandırma	76

Klinik Farmakokinetik/ Farmakodinamik	81	11. Antikanser İlaçlar Olarak	
Tedavi Kullanımları	82	Kinaz İnhibitörleri	133
Toksisiteler	82	<i>Aphrothiti J. Hanrahan, Gopalay,</i>	
Yüksek Doz Alkilleyici Ajan Tedavisi İle İlişkili		<i>Debyani Chakravarty, ve David B. Solit</i>	
Komplikasyonlar	84	<i>Çevirenler : Şebnem Yücel Yaman, Didem Şener Dede</i>	
Alkilleyici Ajan-Steroid Konjugatları	84	Giriş	133
İlaçdirenci ve Modülasyonu	85	Kanser İlaç Hedefleri Olarak Mutasyona Uğramış	
Gelecek Perspektifleri	85	Kinazların Doğrulanması— Kronik Myelojenöz	
7. Platin Analogları	88	Lösemi ve Gastrointestinal Stromal Tümörlü	
<i>Jan H. Beumer, Fabienne Thomas, ve Étienne</i>		Hastalar İçin İmatinib'in Gelişimi	137
<i>Chatelut</i>		Meme ve Diğer Kanselerde HER2-Hedefli	
<i>Çevirenler : Murat Bardakçı, Fahriye Tuğba Köş</i>		Tedavilerin Gelişimi	139
Giriş	88	Akciğer Kanseri EĞFR Tirozin Kinaz	
Tarihçe	88	İnhibitörlerinin Gelişimi	140
Platin Kimyası	88	EĞFR Doğal Fenotip Akciğer Kanseri EĞFR	
Sisplatin Sonrası Platin Kompleksleri	88	Terapötik Hedeflerin Belirlenmesi	141
Etki Mekanizmaları ve Hücresel Etkiler	90	BRAF-Mutant Tümörlerin RAF ve MEK	
Kombinasyon Çabaları	93	İnhibitörleri İle Hedeflenmesi	142
Klinik Farmakoloji	94	PI3 Kinaz Yolu İnhibitörleri	144
8. Antimetabolitler	98	EĞFR İnhibitörleri: İzofom Seçiciliği İçin	
<i>Chaoyuan Kuang ve Edward Chu</i>		Önemli Bir Durum	146
<i>Çeviren : Emre Hafızoğlu</i>		Bir Hedef veya Birçok Hedef:	
Antifolatlar	98	Çoklu Hedefli Kinaz İnhibitör Tedavisi	146
5-Floropirimidinler	101	CDK4/6 İnhibitörleri	146
Kapesitabin	102	Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri—	
Trifluridin/Tipiracil	103	Soy Bağımlılığına Bir Örnek	147
Sitarabin	103	Tümör Agnostik İlaç Hedefleri— NTRK	
Gemcitabin	104	Füzyon Pozitif Kanseler İçin TRK İnhibitörleri	147
6-Tiopürinler	105	Gelecekteki Yönlendirmeler	148
Fludarabin	105	12. Histon Deasetilaz	
Kladribin	106	İnhibitörleri, Demetile Edici	
Klofarabin	106	Ajanlar ve Epigenetik İlaçlar	151
Nelarabin	107	<i>Chaoyuan Kuang, James G. Herman,</i>	
9. Topoizomerez-Etkileşimli Ajanlar	109	<i>ve Edward Chul</i>	
<i>Anish Thomas, Khanh T. Do,</i>		<i>Çevirenler : Serhat Sekmek, Gökhan Uçar</i>	
<i>Shivaani Kummur, ve Yves Pommier</i>		Giriş	151
<i>Çeviren : Doğan Bayram</i>		Kanser Epigenomu	151
Topoizomerezlerin Biyokimyasal Ve		Histon Deasetilaz İnhibitörleri	156
Biyolojik İşlevleri	109	Diğer Epigenetik İlaçlar	157
Arayüz Zehirleri Olarak Topoizomerez İnhibitörleri	110	13. Proteazom İnhibitörleri	159
Topoizomerase I İnhibitörleri:		<i>Vikas A. Gupta, Nisha S. Joseph, Ajay K. Nooka,</i>	
Kamptotesinler ve Ötesi	111	<i>ve Lawrence H. Boise</i>	
Topoizomerase II İnhibitörleri:		<i>Çeviren : Furkan Ceylan</i>	159
İnterkalatörler ve İnterkalatör Olmayanlar	114	Ubiquitin-Proteazom Yolağının Biyokimyası	159
Tümör Hedefli Topoizomerez İnhibitörleri	118	Proteazom İnhibitörleri	159
Topoizomerase I İnhibitör Kombinasyonları	119	Kanserde Proteazom İnhibitörleri	160
Topoizomerez İnhibitörlerine Yanıtın Belirleyicileri	119	14. DNA Onarımı Hasarlı	
10. Mikrotübül İnhibitörleri	123	Tümörler İçin Poli (ADP-Riboz)	
<i>Christopher J. Hoimes</i>		Polimeraz İnhibitörleri	173
<i>Çeviren : Derya Sarıkaya</i>		<i>Alan Ashworth</i>	
Mikrotübüller	123	<i>Çeviren : Serhat Sekmek</i>	
Taksanlar	123	Giriş	173
Vinka Alkaloidleri	127	Hücresel DNA Tamir Yolakları	173
Mikrotübül Antagonistleri ve ADC Taşıyıcıları	129	BRCA1 ve BRCA2 Mutasyonları ve DNA Onarımı	173
Antikor İlaç Konjugatlarının Antimikrotübül Yükleri	129	PARP İnhibitörlerinin Gelişimi	174
Mitotik Motor Protein İnhibitörleri	130	BRCA Eksikliği Olan Kanselerin Tedavisinde	
Mikrotübül İnhibitörlerine Direnç Mekanizmaları	130	Sentetik Öldürücü Terapötik Strateji	
		Olarac PARP-1 İnhibisyonu	174

PARP İnhibitörlerinin Sentetik Öldürücülüğünü ve BRCA Mutasyonunu Test Eden Erken Klinik Sonuçlar	174	Konjuge Olmayan Antikor Etki Mekanizmaları	204
PARP İnhibitörlerinin Terapötik Kullanım İçin Onaylanmasına Yol Açan Klinik Çalışmalar	175	Konjuge Antikorlar	204
PARP İnhibitörlerinin BRCA Dışı Germ Hattı Mutasyonlu Kanselerde Kullanımı	175	Etkinliğin Arttırılması İçin Yapılan Antikor Modifikasyonları	205
PARP İnhibitörlerine Gelişen Direncin Mekanizmaları	176	Solid Tümörlerde Kullanımı Onaylanan Antikorlar	206
Gelecekteki Beklentiler	176	Hematolojik Hastalıklarda Kullanımı Onaylanan Antikorlar	208
Bilgilendirme	176	Sonuç	210
15. Muhtelif Kemoterapötik Ajanlar	178	18. İmmünoterapi Ajanları:	
<i>Mehmet Sitki Copur, Amber Rupe, ve Jacqueline R. Kelly</i>		Kontrol Noktası Düzenleyicileri	212
<i>Çeviren : İrfan Karahan</i>		<i>Hyuna Sung ve Ahmedin Jemal</i>	
Omesataksin	178	<i>Çevirenler : İsmet Seven, Fahriye Tuğba Köş</i>	
Hidroksiüre	178	Giriş	212
Mitotan	178	CTLA-4 ile Yapılan Preklinik Çalışmalar	212
Arsenik Trioksit	179	CTLA-4 Antikorlarının Metastatik Kanserde Kullanımı İle İlgili İlk Çalışmalar	212
Bleomisin	179	IP1'nin Adjuvan Çalışmaları	213
Mitomisin-C	179	PD-1 ile Yapılan Preklinik Çalışmalar	213
Prokarbazin	180	PD-1 Antikorlarının Metastatik Kanserde Kullanımı İle İlgili İlk Çalışmalar	214
L-Asparajinaz	180	Nivolumab ve Pembrolizumabın Adjuvan Çalışmaları	215
Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus	180	Melanom ve Diğer Kanselerde Nivolumab ve Pembrolizumabın Neoadjuvan Çalışmaları	216
Talidomid, Lenalidomid, Pomalidomid	181	İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Kombinasyonları	216
Kanser Tedavisi İçin Yeniden Konumlanan Çeşitli Ajanlar	182	19. İmmünoterapi Ajanları:	
Kanser Tedavisinde Yeniden Konumlandırılan Kardiyovasküler İlaçlar	182	Hücrel Tedaviler	222
Kanser Tedavisinde Yeniden Konumlandırılan Antimikrobiyal İlaçlar	185	<i>Stephanie L. Goff ve Nirali N. Shah</i>	
Kanser Tedavisinde Yeniden Konumlandırılan Antidiyabetik İlaçlar	187	<i>Çeviren : Perihan Perkin</i>	
16. Hormonal Ajanlar	191	Giriş	222
<i>Ciara C. O'Sullivan, Akeem R. Lewis, ve Matthew P. Goetz</i>		Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler (TIL)	223
<i>Çeviren : Safa Can Efil</i>		Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T-Hücreleri	227
Giriş	191	T-Hücre Reseptörü Tasarlanmış T Hücreleri (TCR)	230
Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	191	Diğer Potansiyel Hücrel Tedaviler	231
Aromataz İnhibitörleri	193	20. İmmünoterapi Ajanları:	
Meme Kanseri Endokrin Hedefli Tedaviye Direnç	194	Nonspesifik Stimülatörler	235
Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogları	196	<i>Douglas B. Johnson ve Jeffrey A. Sosman</i>	
Antiandrojenler	197	<i>Çeviren : Murat Bardakçı</i>	
Prostat Kanseri Androjen Tedavilerine Direnç	198	Tümör Mikroçevresindeki Rolü	235
Diğer Seks Steroid Tedavileri	199	IL-2 Varyant Molekülleri- Yüksek Doz IL-2'nin Güvenlik ve Etkinliğinin Artırılması	235
Diğer Hormonal Tedaviler	199	Antikor-Sitokin Füzyonu (İmmunositokinler)	237
17. İmmünoterapi Ajanları:		Onkolitik Virüsler	237
Monoklonal Antikorlar	202	Talimogene Laherparepvec	237
<i>Allison Fitzgerald, Rachael Maynard, David Zahavi, ve Louis M. Weiner</i>		Diğer Onkolitik Virüsler	238
<i>Çevirenler : Safa Can Efil, Didem Şener Dede</i>		Klinik Uygulama	238
Giriş	202	TOLL-Benzeri Reseptör Agonistleri	239
İmmunglobulin Yapısı	202	Stingagonistleri	239
Antikor Temelli Tümör Hedeflemesini Düzenleyen Faktörler	202	T-Hücre Aktivatörleri	239
		4-1BB(CD137)	239
		GITR (Glukokortikoid Kaynaklı TNF-R-İlişkili Protein)	240
		ICOS (İndüklenebilir T-Hücresi Kostimulatorü)	240
		OX40	240
		IL-2 Dışındaki Sitokinler	240

21. Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu	242
<i>Scott Nicholas Furlan ve Geoffrey R. Hill</i>	
<i>Çeviren : Derya Demirtaş Esmer</i>	
Giriş	242
Hazırlama Rejimleri	242
Myeloablatif Hazırlama	242
Hematopoetik Kök ve Progenitör Hücre Kaynakları	243
Transplantasyonun İmmünobiyolojisi	245
Allojenik Kök Hücre Naklinin Komplikasyonları ve Yönetimi	248
Graft Yetmezliği	251
Allojenik Kök Hücre Nakli İçin Başlıca Hastalık Endikasyonları	252
Posttransplant Nüksün Önlenmesi ve Tedavisi	253
Geleceğe Yönelik	253

P A R T I I I

Onkoloji Uygulamaları

22. Klinik Araştırmaların Tasarımı ve Analizi	260
<i>Richard M. Simon</i>	
<i>Çeviren : Tülay Kuş</i>	
Giriş	260
Faz I Klinik Araştırmalar	260
Faz II Klinik Araştırmaları	261
Tek Kollu Faz II Çalışmalar	261
Faz III Klinik Araştırma Dizaynları	266
Faktöriyel Çalışma Tasarımları	268
Faz III Klinik Araştırmaların Analizi	270
Klinik Araştırma Sonuçlarının Raporlanması	273
Literatürdeki Yanlış-Pozitif Raporlar	273
Meta-Analiz	273

BÖLÜM 1 BAŞ VE BOYUN TÜMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ozan Yazıcı

23. Baş Boyun Kanseri Tedavisinde Genel İlkeler	276
<i>William M. Mendenhall, Peter T. Dziegielewski, ve Lara A. Dunn</i>	
<i>Çevirenler : Oktay Ünsal, Ozan Yazıcı</i>	
İnsidans ve Etiyoloji	276
Anatomi ve Patoloji	276
Teşhis	276
Evreleme	277
Skuamöz Hücreli Karsinom Tedavi İlkeleri	278
Yönetim	279
Klinik Negatif Boyun Lenf Nodları	279
Klinik Pozitif Boyun Lenf Nodları	280
Kemoterapi	280
24. Nazofarinks Kanseri	287
<i>Melvin Lee Kiang Chua, Matt Lechner, ve Brigette B.Y. Ma</i>	
<i>Çevirenler : Duygu Ercan Uzundal, Ozan Yazıcı</i>	
Epidemiyoloji ve Etiyoloji	287

Genetik Risk Faktörleri ve Patogenetik Mekanizmalar	287
Teşhis ve Tarama	287
Evreleme	288
Klinik ve Moleküler Biyobelirteçler	289
Erken Evre Hastalık Tedavisi	290
Lokal İleri Hastalık Tedavisi	290
Radyoterapi Uygulaması, Planlaması ve Doz Fraksiyonu	291
Tedavi Sonrası Surveyans	292
Rekürren veya Metastatik Hastalık Tedavisi	292

25. Larenks ve Hipofarenks Kanseri	297
<i>William M. Mendenhall, Peter T. Dziegielewski, ve Lara A. Dunn</i>	
<i>Çevirenler : Kadriye Bir Yücel, Ozan Yazıcı</i>	
Giriş	297
Larinks	297
Hipofarinks: Farengial Duvar, Piriform Sinüs ve Postkrikoid Farinks	302
Tedavi Komplikasyonları	305

26. Orofarenks Kanseri	307
<i>Michelle L. Mierzwa, Keith A. Casper, ve Paul L. Swiecicki</i>	
<i>Çevirenler : Burcu Ulaş Kahya, Ozan Yazıcı</i>	
HPV Pozitif vs HPV Negatif Orofarinks Skuamoz Hücreli Kanserlerin Patofizyolojisi	307
Anatomi	307
Tanısal Çalışmalar	308
Evreleme	309
Tedavi Seçiminde Genel Prensipler	309
Tedavi Yönetimi	310
Rekürrens Yönetimi	311
Surveyans	313
Hayatta Kalma	314

27. Oral Kavite Kanseri	318
<i>Peter T. Dziegielewski, William M. Mendenhall, ve Lara A. Dunn</i>	
<i>Çevirenler : Osman Sütçüoğlu, Ozan Yazıcı</i>	
Giriş	318
Epidemiyoloji	318
Risk Faktörleri	318
Evreleme	318
Dudak	319
Ağız Tabanı Kanseri	320
Dil	322
Bukkal Mukoza	323
Diş Eti ve Sert Damak (Retromolar Trigon Dâhil)	324
Boyun Tedavisi	326

28. Nazal Vestibül, Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanseri	330
<i>Steven J. Frank, Renata Ferrarotto, ve Ehab Y. Hanna</i>	
<i>Çevirenler : Atilla Çiftçi, Ozan Yazıcı</i>	
Anatomi	330
Patoloji	330
Yayılma Şekilleri	331

Klinik Tablo	332
Evreleme	332
Tedavi	332

29. Tükürük Bezi Tümörleri 338

Bhishamjit S. Chera, Jose Zevallos, ve Glenn J. Hanna
Çevirenler : Volkan Aslan, Ozan Yazıcı

Giriş	338
Anatomi	338
Epidemiyoloji	339
Klinik Prezantasyon	339
Tanısal Tetkikler ve Evreleme	339
Evreleme	340
Patolojik Sınıflandırma	340
Prognostik Faktörler ve Moleküler Belirteçler	341
Tedavi	341
Tedavi Sonuçları	347
Gözetim ve Sağ Kalım	347

BÖLÜM 2 TORAKS TÜMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ahmet Taner Sumbül

30. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 349

Daniel Morgensztern, Frank C. Detterbeck, Alexander Drilon, Sara B. Goldberg, Henry S. Park, Katerina Politi, Kurt A. Schalper, Lynn T. Tanoue, ve Roy S. Herbst
Çevirenler : Seval Akay, Merve Özkan, Atilla Okan Kılıç, Ahmet Taner Sumbül

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	349
Klinik Bulgular, Tanı ve Evreleme	349
Patoloji	355
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Moleküler Yapısı	362
Evre I İla Evre III Hastaların Tedavisi	363
Evre IV Tedavi	368
Driver Değişiklikleri Olmayan Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	379
Oligometastaz	381
Malign Plevral Efüzyon	383
Sonuç	383

31. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri ve Akciğer Nöroendokrin Tümörler 391

Christine L. Hann, Benjamin J. Drapkin, Abraham J. Wu, Natasha Rekhtman, John D. Minna, ve Charles M. Rudin
Çevirenler : Abdussamet Çelebi, Eda Çalışkan Yıldırım, Erkut Demirciler, Ahmet Taner Sumbül

Giriş	391
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	391
Tipik ve Atipik Karsinoid Tümörler	408
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	411

32. Mediasten Neoplazmları 423

Robert B. Cameron, Nicolas Girard, ve Percy P. Lee
Çevirenler : Mustafa Seyyah, Efe Cem Erdat, Ahmet Taner Sumbül

Timik Neoplazmlar	423
Germ Hücreli Tümörler	434

BÖLÜM 3 A. ÜST GİS TÜMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Yasemin Kemal

33. Özofagus Kanseri 439

Karyn A. Goodman, Mitchell C. Posner, ve David H. Ilson
Çevirenler : Hakan Taban, Cengiz Akosman, Vildan Kaya, Pervin Hürmüz, Can Akgün

Giriş	439
Epidemiyoloji	439
Etiyolojik Faktörler ve Predispozan Durumlar	440
Uygulamalı(?) Anatomi ve Histoloji	442
Hastalık Seyri ve Nüks Paternleri	443
Klinik Başvuru	444
Tanısal Çalışmalar ve Tedavi Öncesi Evreleme Araçları	444
Evreleme Kılavuzları	445
Biyobelirteçler	445
Tedavi	447
Tedavi Yanıtının Prediktörleri	464
Özofagus Kanseri Palyatif Radyoterapi	466
Radyoterapi Teknikleri	467
Metastatik Hastalık Tedavisi	469

34. Mide Kanseri 487

Einat Shacham-Shmueli, Ofer Margalit, Aviram Nissan, Alexander Stojadinovic, Yaacov Richard Lawrence, ve Itzhak Avital
Çevirenler : Bahiddin Yılmaz, Kübra Haşimoğlu Gürün

İnsidans ve Epidemiyoloji	487
Etiyoloji ve Risk Faktörleri	487
Anatomik Değerlendirmeler	488
Yayılım Paterni	488
Histopatoloji	490
Moleküler Sınıflandırma	490
Klinik Belirtiler	491
Tedavi Öncesi Değerlendirme	491
Evreleme	492
Lokalle Hastalık	493
Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavi	496
İleri Evre Hastalığın Tedavisi (Evre IV)	499
Yaşlılarda Mide Kanseri	503
İlerlemiş Hastalık İçin Palyatif Önlemler	503

35. Pankreas Kanseri 509

Lee M. Ocuin, Jordan M. Winter, Jonathan R. Brody, James A. Posey III, Adam C. Mueller, ve Charles J. Yeo
Çevirenler : Kadir Yıldırım, Neslihan Doğan Özyurt, Evren Kara Fidan, Eda Tanrıku Şimşek, Burcu Arslan Benli, Ali Alper Solmaz, Mahmut Büyüksimşek, Yasemin Kemal

İnsidans ve Etiyoloji	509
Anatomi ve Patoloji	510
Ekzokrin Pankreas Kanseri	510
Endokrin Pankreatik Kanseri	514
Pankreatik Duktal Adenokarsinom: Tarama	515
Pankreatik Duktal Adenokarsinom: Tanı	515
Pankreatik Duktal Adenokarsinom: Evreleme ve Rezektabilitate Değerlendirmesi	516
Klinik Olarak Rezekte Edilebilir Pankreatik Duktal Adenokarsinom	520

Klinik Olarak Sınırdan Rezekte Edilebilir Pankreatik Duktal Adenokarsinom	528
Klinik Olarak Lokal İleri Pankreatik Duktal Adenokarsinom	530
Evre IV Metastatik Pankreatik Duktal Adenokarsinom	532
Gelecekteki Yönelimler ve Zorluklar	536
Tartışma	537

B. HEPATOBİLİYER SİSTEM TÜMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Nebi Serkan Demirci

36. Karaciğer Kanseri	544
<i>Yuman Fong, Anne M. Covey, Mary Feng, ve Daneng Li</i>	
Çeviren : Selin Cebeci	
Giriş	544
Epidemiyoloji	544
Etyolojik Faktörler	544
Tanı	545
Evreleme	546
Moleküler ve Biyobelirteç	546
Hepatosellüler Karsinom Tedavisi	548
Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavi	551
Diğer Primer Karaciğer Tümörlerinin Tedavisi	564
37. Safra Yolları Kanseri	570
<i>Tushar Patel, Kabir Mody, ve Sunil Krishnan</i>	
Çeviren : Seda Jeral	
Giriş	570
Safra Yolları Anatomisi	570
Kolanjiyokarsinom	571
Safra Kesesi Kanseri	581
Kolanjiokarsinom İçin Sistemik Tedavi	585
38. İnce Bağırsak Kanseri	590
<i>Ronald Chamberlain, Nasrin Ghalyaie, ve Sachin Patil</i>	
Çeviren : Nilay Şengül	
Giriş	590
İnce Bağırsak Adenokarsinomu	594
Karsinoid Tümörler	597
İnce Bağırsak Lenfomasi	599
Gastrointestinal Stromal Tümör	600
İnce Bağırsak Metastatik Kanseri	600
39. Gastrointestinal Stromal Tümör	604
<i>Paolo G. Casali, Angelo Paolo Dei Tos, ve Alessandro Gronchi</i>	
Çeviren : Mehmet Cem Fidan	
Giriş	604
İnsidans ve Etyoloji	604
Anatomi ve Patoloji	604
Tarama	607
Tanı	607
Evreleme	608
Evreye Göre Yönetim	608
Palyatif Bakım	614

C. ALT GİS TÜMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Derya Kıvrak Salim

40. Kolon Kanseri	618
<i>Paolo G. Casali, Angelo Paolo Dei Tos, ve Alessandro Gronchi</i>	
Çevirenler : Halil Göksel Güzel, Derya Kıvrak Salim	
Giriş	618
Moleküler Biyoloji	618
Kolorektal Kanseri ve Genomik İstabilitenin Çok Adımlı Modeli	618
Kolorektal Kanserde Mutasyonel ve Epigenetik Özellikler	618
Kolorektal Kanseri Progresyonunda Onkogen ve Tümör Süpresör Gen Mutasyonları	620
Epidemiyoloji	621
Etyoloji: Genetik ve Çevresel Risk Faktörleri	622
Familiyal Kolorektal Kanseri	625
Kolon Anatomisi	627
Kolorektal Kanseri Tanısı	628
Kolorektal Kanseri Taraması	629
Kolorektal Kanserde Evreleme ve Prognoz	630
Kolon Kanseri Cerrahi Rezeksiyona Yaklaşım	637
Primer Kolon Kanseri Komplikasyonlarının Cerrahi Yönetimi	639
Laparoskopik Kolon Rezeksiyonu	640
Polipler ve Evre I Kolon Kanseri	641
Evre 2 ve Evre 3 Kolon Kanseri	641
Evre II Hastaların Tedavisi	644
Evre III Hastalar İçin Tedavi Seçenekleri	647
Adjuvan Yaklaşım Araştırmaları	648
Küratif Amaçlı Kolon Kanseri Yönetimi Sonrası Takip	649
Evre IV Hastalığının Cerrahi Yönetimi	650
Rezekte Edilemeyen Metastatik Hastalığın Yönetimi	651
Moleküler Öngörü Belirteçleri	667
41. Rektum Kanseri	678
<i>Steven K. Libutti, Christopher G. Willett, Leonard B. Saltz, ve Rebecca A. Levine</i>	
Çevirenler : Esmâ Uğuztemur, Derya Kıvrak Salim	
Giriş	678
Anatomi	678
Evreleme	679
Cerrahi	681
Adjuvan Radyoterapi Sağkalımı Etkileri Mi ?	690
Preoperatif Radyoterapi	690
Hangi Hastalar Adjuvan Tedavi Almalıdır ?	692
Ameliyatsız Tedavinin Desteklenmesi	694
Total Neoadjuvan Tedavi	694
Eşzamanlı Kemoterapi	697
Senkron Rektal Primer Tümör ve Metastazlar Primericerrahi Olarak Çıkarılamayan Hastalık Ve Lokal İleri Hastalığın Tedavisi(T4)	699
Lokal Olarak Tekrarlayan Hastalığın Tedavisi	700
Tekrarlayan Hastalıkta Yeniden Işınlama	700
Radyasyon Tedavisi Tekniği	701
Radyasyon Alanları	701

42. Anal Bölge Kanseri	708
<i>Brian G. Czito, Kayla Weiss Miranda, Christina Huang, Matthew F. Kalady, ve Cathy Eng</i>	
<i>Çeviren : Mustafa Özgür Arıcı</i>	
Giriş	708
Epidemiyoloji ve Etyoloji	708
Tarama ve Önleme	709
klinik prezentasyon ve evreleme	713
Prognostik Faktörler	713
Lokalize Tedavi Skuamöz Hücreli Karsinom	715
Diğer Bölgeler ve Patolojilerin Tedavisi	724

BÖLÜM 4 GU SİSTEM KANSERLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Şeyda Gündüz

43. Böbrek Kanseri	729
<i>Andres F. Correa, Brian I. Rini, W. Marston Linehan, Laura S. Schmidt, Brian R. Lane, ve Robert G. Uzzo</i>	
<i>Çeviren : Orçun Can</i>	
Giriş	729
Epidemiyoloji, Demografik Özellikler Ve Risk Faktörleri	729
Renal Hücreli Karsinomun Patolojisi	729
Ayrıcı Tanı ve Evreleme	731
Hereditör Böbrek Kanseri Sendromlarının Genetiği ve Moleküler Biyolojisi	732
Lokalize Renal Hücreli Karsinomunun Tedavisi	738
Lokalileri Renal Hücreli Karsinomtedavisi	742
İleri Evre Renal Hücreli Karsinomun Cerrahi Tedavisi	746
İleri Evrerrenal Hücreli Karsinomda Sistemik Tedavi	748
Sonuç ve Gelecekteki Yönlendirmeler	751
Teşekkürler	751

44. Mesane, Üreter ve Renal Pelvis Kanseri	756
<i>Adam S. Feldman, Richard J. Lee, David T. Miyamoto, Douglas M. Dahl, ve Jason A. Efsthathiou</i>	
<i>Çeviren : Adil Bakiq</i>	
Giriş	756
Epidemiyoloji	756
Tarama ve Erken Tespit	756
Patoloji	757
Mesane Kanserinin Moleküler Biyolojisi ve Biyobelirteçler	757
Mesane Kanseri	759
Renal Pelvis ve Üreter Kanseri	775

45. Prostat Kanseri	784
<i>Zachary R. Reichert, Leonardo Kayat Bittencourt, Aaron M. Udager, Ganesh S. Palapattu, ve Daniel E. Spratt</i>	
<i>Çeviren : Türkan Öztürk Topcu</i>	
Giriş	784
Epidemiyoloji	784
Anatomi ve Patoloji	786
Tarama	791
Teşhis ve Çalışma	792
Risk Gruplandırılması	803
Prostat Kanseri Tedavisi	806
Klinik Yönetimi Hastalık Durumları	815
Gelecekteki Yönlendirmeler	832

46. Üretra ve Penis Kanseri	846
<i>J. Ryan Mark, Mark D. Hurwitz, Leonard G. Gomella, ve W. Kevin Kelly</i>	
<i>Çeviren : Adil Bakiq</i>	
Giriş	846
Erkeklerde Üretra Kanseri	846
Kadınlarda Üretra Kanseri	848
Penis Kanseri	849

47. Testis Kanseri	856
<i>Matthew T. Campbell, Jose A. Karam, ve Christopher J. Logothetis</i>	
<i>Çeviren : Adil Bakiq</i>	
Giriş	856
İnsidans ve Epidemiyoloji	856
İlk Geliş ve Yönetim	856
Histoloji	857
Biyoloji	859
İmmünohistokimyasal Markerlar	860
Evreleme	860
Klinik Evre I Hastalıkların Yönetimi	862
Klinik Evre II Hastalıkların Yönetimi (Düşük Tümör Yüğü)	864
Tümör Yüğü Yüksek Evre II Hastalık ve Evre III Hastalıkların Yönetimi	865
Rekküren Hastalığın Yönetimi	867
Tedavinin Sekeli	868
Uzun Süreli Takip	869
Belirsiz Histogenezli Midline Tümörler	869
Diğer Testis Tümörleri	869

BÖLÜM 5 JİNEKOLOJİK KANSERLER

Çeviri Editörü: Prof. Dr. İsmail Oğuz Kara

48. Serviks Kanseri	874
<i>Kirsten Jorgensen, Jose Alejandro Rauh-Hain, ve Ann H. Klopp</i>	
<i>Çevirenler : Şendağ Yaslikaya, Batur Eryazar, İsmail Oğuz Kara</i>	
Epidemiyoloji	874
Önleme	876
Patoloji	876
Klinik Belirtiler	879
Klinik Değerlendirme ve Evreleme	880
Prognostik Faktörler	881
Kemoterapi ve Ardındanradikal Cerrahi Anormal Durumların Yönetimi Servikal Kanserlerin Taraması	882
İnvaziv Hastalığın Tedavisi	882

49. Vajina ve Vulva Kanseri	902
<i>Hima Bindu Musunuru, John Austin Vargo, Alexander B. Olawaiye, ve Sushil Beriwal</i>	
<i>Çevirenler : Yasemin Aydinalp Camadan, Şuhsa Atas İpek, Ertuğrul Bayram, Tolga Köşeci</i>	
Vajina Karsinomu	902
Vulva Karsinomu	906

50. Endometrial Karsinom	917
<i>Kaled M. Alektiar, Nadeem R. Abu-Rustum, ve Vicki Makker</i>	

Çevirenler : Mehmet Mutlu Kidi, Hatice Asoğlu Rüzgar, Ertuğrul Bayram

Epidemiyoloji 917
Uterus Sarkomları 928

51. Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler 935

Ross S. Berkowitz, Kevin M. Elias, ve Neil S. Horowitz

Çevirenler : Mehmet Türker, İsmail Oğuz Kara

Giriş 935
İnsidans 935
Genetik, Patoloji ve Doğal Seyir 935
Tedavi Endikasyonları 935
Human Koryonik Gonadotropin Ölçümü 935
Tedavi Öncesi Değerlendirme 936
Evreleme ve Prognostik Skorum 936
Tedavi 937
Plasental Site veya Epitelioid Trofoblastik Tümörler 938
Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi Tedavisi Sonrası Gebelik 939

52. Over Kanseri 941

Krishnansu S. Tewari, Richard T. Penson, ve Bradley J. Monk

Çevirenler : Sedat Biter, Esra Asarkaya, Tolga Köşeci, Berksoy Şahin

İnsidans ve Etiyoloji 941
Anatomi ve Patoloji 942
Tarama ve Önleme 943
Tanı 944
İlerlemiş Hastalığın Sunumu ve Değerlendirilmesi 946
Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu Evreleme 946
Evrelere Göre Yönetim 947
Yeni Tanı Konmuş İleri Evre Hastalığın Yönetimi 949
İdame Hedefli Tedavi 954
PARP İnhibitörleri Kullanılarak İdame Tedavisi 954
BRCA1/2 Mutasyon Durumunun Klinik Sonuçları 958
BRCA1/2 Reversiyon Mutasyonları 958
PARP İnhibitörlerinin Tolere Edilebilirliği 958
Nükseden Hastalığın Yönetimi 959
Nükseden Hastalığın Tedavisi İçin Antianjiyogenez Tedavisi 961
İmmünoterapi 961
İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Randomize Çalışmaları 962
Terapötik Aşılar 963
TOLL-LIKE Reseptörler 963
Onkolitik Virüsler 963
Kimerik Antijen Reseptörleri 964
Bispesifik T-Hücre Bağlayıcıları 964
İmmün Aracılı Toksisite 964
Bağışıklık İle İlgili Yanıt Kriterleri 964
Palyatif Bakım 964

BÖLÜM 6 MEME KANSERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Özlem Sönmez

53. Memenin Malign Tümörleri 968

Reshma Jagsi, Tari A. King, ve Harold J. Burstein

Çevirenler : Ahmet Taner Sümül, Kübra Canaslan, Kezban Nur Pilancı, Mutlu Doğan, Meral Günaldı, Devrim Çabuk, Sema Sezgin Göksu, Banu Öztürk, Elif Şenocak Taşçı, Umut Demirci, Özlem Sönmez

İnsidans ve Etiyoloji 968
Yüksek Riskli Kadınlarda Meme Kanseri Tarama ve Önlenmesi 970
Anatomi ve Patoloji 971
Tanı ve Biyopsi 975
Evreleme 976
Evreye Göre Tedavi Yönetimi: Duktal Karsinoma İn Situ(DKİS) 976
Evreye Göre Tedavi: Primer Operabl İnvaziv Meme Kanseri 982
Evreye Göre Tedavi Yönetimi: Adjuvan Sistemik Tedavi 993
Evreye Göre Yönetim: Özel Durumlar 999
Evreye Göre Tedavi: Metastatik Hastalık 1003

BÖLÜM 7 ENDOKRİN SİSTEM TUMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Doç. Dr. Şahin Laçın

54. Tiroid Tümörleri 1019

Anupam Kotwal ve Geoffrey B. Thompson

Çeviren : Sidar Çöpür

Anatomi ve Fizyoloji 1019
Tiroid Nodülleri 1019
Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması ve Evreleme Sistemleri 1020
Diferansiye Tiroid Kanseri 1022
Diferansiye Tiroid Kanseri Tedavisi 1023
Anaplastik Tiroid Kanseri 1026
Medüller Tiroid Kanseri 1026
Tiroid Lenfoması 1028
Çocuklarda Tiroid Kanseri 1028

55. Paratiroid Tümörleri 1032

Anupam Kotwal ve Geoffrey B. Thompson

Çeviren : Nur İlayda Genç

İnsidans ve Etiyoloji 1032
Anatomi ve Patoloji 1032
Klinik Belirtiler ve Tarama 1033
Tanı 1033
Evreleme 1034
Paratiroid Karsinom Tedavisi 1034
Takip ve Doğal Seyri 1036
Prognoz 1036

56. Adrenal Tümörler 1038

Antonio Marcondes Lerario, Dipika R. Mohan,

Shruti Jolly, Tobias Else, ve Gary D. Hammer

Çeviren : Sinem Akbaş

Giriş 1038
İnsidans ve Etiyoloji 1038
Anatomi ve Patoloji 1038
Tarama 1040
Tanı 1040
Evreleme 1043
Tedavi 1043
Palyatif Bakım 1045

57. Pankreas Nöroendokrin Neoplazmaları 1048*James C. Yao, Callisia N. Clarke, ve Douglas B. Evans**Çeviren : Yunus Emre Altıntaş*

Giriş	1048
Görülme Sıklığı ve Etiyoloji	1048
Sınıflandırma, Histopatoloji ve Moleküler Genetik	1048
Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Tanısı ve Yönetimi	1051
Fonksiyonel Tümörler	1056
Ek Klinik Hususlar	1059
Küçük, İşlevsel Olmayan, Sporadik Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	1060

58. Karsinoid Tümörler ve Karsinoid Sendrom 1064*Deshka Foster ve Jeffrey A. Norton**Çeviren : Pınar Erel*

İnsidans ve Etiyoloji	1064
Anatomi ve Patoloji	1064
Genel Tanı İlkeleri ve Evreleme	1064
Genel Yönetim İlkeleri	1065
Tanı, Evreleme ve Tümör Lokalizasyonuna Göre Yaklaşım	1066
Karsinoid Sendrom Tanı ve Tedavisi	1068
NET Medikal Yönetimi	1069
GI NET Karaciğer Metastazı Yönetimi	1070
Sonuç	1071

59. Multipl Endokrin Neoplazi 1073*Deshka Foster ve Jeffrey A. Norton**Çeviren : Buket Bayram Kuvvet*

Giriş	1073
Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1	1073
Multipl Endokrin Neoplazitip 2, 3 ve Ailesel Medüller Tiroid Kanseri	1076
Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4	1078

BÖLÜM 8 SARKOMLAR VE YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ*Çeviri Editörü: Doç. Dr. Erdinç Nayır***60. Yumuşak Doku Sarkomları 1080***Samuel Singer, William D. Tap, David G. Kirsch, Narasimhan P. Agaram, Sandra P. D'Angelo, ve Aimee M. Crago**Çevirenler : Gökhan Şahin, Salih Tünbekici, Elvina Almuradova, Erdinç Nayır*

Giriş	1080
İnsidans ve Etiyoloji	1080
Anatomik Dağılım, Yaş Dağılımı ve Patoloji	1081
Spesifik Yumuşak Doku Tümör Tiplerinin Klinik ve Patolojik Özellikleri	1084
Tanı ve Evreleme	1102
Başvuru Durumuna, Hastalığın Yaygınlığına ve Anatomik Lokalizasyona Göre Tedavi:	1106
Gelecekteki Beklentiler	1126

61. Kemik Sarkomları 1141*Richard J. O'Donnell, Steven G. DuBois, Daphne A.**Haas-Kogan, Steven E. Braunstein, ve Meera Hameed**Çevirenler : Haydar Çağatay Yüksel, Elvina Almuradova, Erdinç Nayır*

Giriş	1141
İnsidans ve Etiyoloji	1141
Anatomi ve Patoloji	1142
Moleküler Biyoloji: Teşhis ve Biyobelirteçler	1143
Tarama	1151
Tanı	1152
Evreleme	1154
Teşhis ve Evreye Göre Yönetim	1154
Takip: Gözetim ve Paliyasyon	1168

BÖLÜM 9 CİLT KANSERLERİ*Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ahmet Sezer***62. Cilt Kanseri 1177***Sherry H. Yu, Melissa Rasar Young,**David J. Leffell, ve Sean R. Christensen**Çevirenler : Halil Çelik, Ahmet Sezer*

Giriş	1177
Bazal Hücreli Karsinom	1181
Skuamöz Hücreli Karsinom ve Aktinik Keratoz	1185
Merkel Hücreli Karsinom	1193
Dermatofibrosarkom Protuberans	1195
Anjiyosarkom	1196
Mikrokistik Adneksiyal Karsinom	1197
Sebase Karsinom	1198
Meme Dışı Paget Hastalığı	1198
Atipik Fibroksantom ve Pleomorfik Dermal Sarkom	1199

63. Kutanöz Melanom 1205*Antoni Ribas, Charlotte E. Ariyan,**ve Christopher A. Barker**Çevirenler : Ömür Kaman, Ali Türker, Murat Bayrak, Sezen Koca, Mahmut Büyükkışek, Ahmet Sezer*

Giriş	1205
Melanom Alt Tiplerinin Sınıflandırılması	1205
Melanomun Moleküler Biyolojisi	1208
Epidemiyoloji	1212
İnsidanstaki Değişimler	1213
Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	1213
Çocuklar, Bebekler ve Yenidoğanlarda Melanom	1213
Anatomik Dağılım	1214
Etiyoloji ve Risk Faktörleri	1214
Önleme ve Tarama	1215
Primer Melanomun Tanısı	1217
Yeni Tanılan Kutanöz Melanomun Klinik Yönetiminde Genel Hususlar (Evre I ve II)	1220
Primer Kutanöz Melanomlar İçin Eksizyon Marjlarını Tanımlamak İçin Klinik Çalışmalar	1221
Bölgesel Düğümlerin Cerrahi Evrelemesi	1222
Sentinel Düğüm Biyopsisi İçin Hasta Seçimi	1223
Klinik Olarak Lokalize Melanomun Yönetimi	1223
Kalın Melanomlar (T4a, T4b, >4 mm Kalınlık)	1225
Primer Melanomların Yönetiminde Özel Hususlar	1225
Primer Melanom İçin Radyoterapi	1227
Orta Kalınlıkta ve Kalın Melanomlar (Evre IB'den IIC'ye) İçin Klinik	1228
Rejyonel Metastatik Melanom (Evre III):	

Lenf Nodu Metastazları, Satelit Lezyonlar	1228
Ve Transit Metastazlar	1233
Adjuvan Len Nodu İstasyonu Radyoterapisi	1234
Melanomada Neoadjuvan Tedavi	1236
Evre III-IV Sonrası Cerrahi Rezeksiyon	1238
İçin Adjuvan Sistemik Tedavi	1254
Melanoma Uzak Metastazlarının Yönetimi	
(Evre IV)	
Oligometastatik Melanom Vakalarında Radyoterapi	

BÖLÜM 10 SSS TÜMÖRLERİ

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Cemil Bilir

64. Santral Sinir Sistemi Neoplazmları	1263
<i>Mark W. Youngblood, Stephen T. Magill, Roger Stupp, ve Christina Tsien</i>	
Çevirenler: İrem Uğurlu, Fatma Akdağ Kahvecioğlu, Cemil Bilir	
Beyin Tümörlerinin Epidemiyolojisi	1263
Sınıflandırma ve Patoloji	1265
Anatomik Lokalizasyonla Klinik Değerlendirme	1266
Nörodiagnostik Testler ve Görüntüleme	1267
Cerrahi	1270
Radyoterapi	1271
Sistemik Tedaviler (Sitotoksik) Kemoterapi,	
Hedefli Ajanlar, ve İmmünoterapi)	1273
Spesifik Merkezi Sinir Sistem Neoplazmları	1276
Gliomatozis Serebri	1294
Optik, Kiazmal ve Hipotalamik Gliomlar	1294
Beyin Sapı Gliomları	1296
Serebellar Astrositomlar	1297
Gangliogliomas	1298
Ependymoma	1299
Meningiomlar	1301
İlkel Nöroektodermal veya Embriyonal	
Merkezi Sinir Sistemi Neoplazmları	1303
Pineal Bölge Tümörleri ve Germ	
Hücreli Tümörler	1308
Hİpofiz Adenomları	1310
Kraniyofarenjiomlar	1311
Vestibüler Schwannomlar	1312
Glomus Jugulare Tümörleri	1314
Hemanjioblastomlar	1315
Kordomalar ve Kondrosarkomlar	1316
Koroid Pleksus Tümörleri	1319
Spinal AKS Tümörleri	1320

BÖLÜM 11 ADÖLESAN VE GENÇ ERİŞKİN KANSERLERİ

Çeviri Editörü: Doç. Dr. Tülay Eren

65. Adölesan ve Genç Erişkinlerde Kanser	1333
<i>Archie Bleyer, Andrea Ferrari, Michael Osborn, Lynn Ries, ve Ronald D. Barr</i>	
Çevirenler: Güner Akgüner, Tülay Eren	
Giriş	1333
Epidemiyoloji	1333
Etyoloji ve Biyoloji	1334
Belirtiler, Semptomlar ve Tanıda Gecikme	1335

Önleme ve Tarama	1340
Tanı	1340
Yönetim	1341
Hastalık Süreci	1344
Gelecekteki Zorluklar	1349

BÖLÜM 12 ERİŞKİN LENFOMALAR

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Nuri Karadurmuş

66. Hodgkin Lenfoma	1353
<i>Anas Younes, Ahmet Dogan, Peter W.M. Johnson, Joachim Yahalom, Ann S. LaCasce, ve Stephen Ansell</i>	
Çevirenler: Berkan Karadurmuş, Musa Barış Aykan	
Giriş	1353
Etiyoloji	1353
Hodgkin Lenfoma Patolojisi	1356
Evreleme	1357
Erken Evre Hodgkin Lenfoma	1363
İleri Evre Hodgkin Lenfoma	1366
Özel Durumlar	
67. Non-Hodgkin Lenfoma	1371
<i>Caron A. Jacobson, Andrea Ng, Jon C. Aster, ve Arnold S. Freedman</i>	
Çevirenler: Esmenur Kaplan Tüzün, Hüseyin Atacan	
Giriş	1371
İnsidans ve Etiyoloji	1371
Lenfoma Sınıflandırması: Dünya Sağlık	
Örgütü Lenfoid Neoplazmalar	
Sınıflandırmasının İlkeleri	1375
Ayrıcı Tanı ve Başvuru Sırasında	
Hastalık Bölgeleri	1375
İlk Yönetim	1377
Evreleme ve Prognostik Faktörler	1377
Spesifik Hastalık Oluşumları	1379
Matür T Hücre ve Doğal Katil	
Hücre Neoplazmları	1393
68. Kutanöz Lenfomalar	1408
<i>Francine M. Foss, Tarsheen Sethi, Michael Girardi, ve Lynn D. Wilson</i>	
Çevirenler: Nurlan Mammadzada, İsa Dede	
Giriş	1408
Mikozis Fungoides ve Sézary Sendromu	1408
Epidemiyoloji ve Etiyoloji	1409
Patobiyoloji	1410
Tanı ve Evreleme	1410
Sézary Sendromu	1412
Mikozis Fungoides ve Sézary Sendromunda	
Evreleme ve Prognoz	1412
Kutanöz Lenfomalı Hastaların	
Klinik Değerlendirmesi	1413
Mikozis Fungoides ve Sézary Sendromu	
Tedavi İlkeleri	1413
Cilde Yönelik Tedavi	1416
Total Dermal Elektronik Işını Kombinasyon Tedavisi	1416
Mikozis Fungoides ve Sézary Sendromu	
İçin Sistemik Tedavi	1418
Diğer Kutanöz Lenfomalar	

69. Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları 1424

Teresa Calimeri, Andrés José María Ferreri, ve Tracy Batchelor

Çevirenler : Gizem Yıldırım, Volkan Aslan

Tanım ve Epidemiyoloji	1424
Histopatoloji ve Moleküler Profil	1424
Tanı ve Teşhis	1424
Prognostik Modeller	1426
Steroid Kullanımı ve Operasyon	1427
Yeni Tanı PSSSL'da Tedavi	1427
Relaps/Refrakter Hastalık Yönetimi	1428
Primer Vitroretinal Lenfoma	1429
Takip	1429
Nörotoksisite	1429

BÖLÜM 13 LÖSEMİLER VE PLAZMA HÜCRELİ TÜMÖRLER

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Nuri Karadurmuş

70. Akut Lösemilerin Yönetimi 1437

Partow Kebriaei, Farhad Ravandi, Marcos de Lima, ve Richard Champlin

Çevirenler : Berkan Karadurmuş, Nuri Karadurmuş

Giriş	1437
Akut Miyeloid Lösemi	1437
Akut Lenfoblastik Lösemi	1446

71. Kronik Miyeloid Lösemi 1457

Carlo Gambacorti-Passeri ve Philipp D. le Coutre

Çevirenler : Gizem Yıldırım, İsmail Ertürk

Giriş	1457
Epidemiyoloji ve Patogenez	1457
Teşhis	1458
Ayrıcı Tanı, Evreleme ve Prognostik Faktörler	1458
Prognostik Faktörler	1459
Tedavi	1459
Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Yanıtın Değerlendirilmesi	1462
Kronik Faz Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisi	1463
İlerlemiş Hastalığın Tedavisi	1465
Geleceğe Yönelik	1466

72. Kronik Lenfositik Lösemi 1471

William G. Wierda ve Susan M. O'Brien

Çevirenler : Nurlan Mammadzada, Ramazan Acar

Giriş	1471
İmmüfenotip	1471
Moleküler Biyoloji	1471
İmmün Bozukluklar	1473
Tanı	1473
Klinik	1473
Laboratuvar Bulgular	1473
Evreleme	1474
Tedavi Endikasyonları ve Yanıt Kriterleri	1475
Tedaviler	1476
Hastalık Yönetimi Düşünceleri ve Önerileri	1482
Pro-Lenfositik Lösemi (PLL)	1484

Büyük Granüler Lenfositik Lösemi	1484
Tüylü Hücreli Lösemisi (THL)	1485
Tüylü Hücreli Lösemi Tedavisi	1485
Nüks Tüylü Hücre Lösemisi Tedavisi	1485

73. Myelodisplastik Sendromlar 1489

Rory M. Shallis, Mina L. Xu, Amer M. Zeidan, ve Stephanie Halene

Çevirenler : Hüseyin Atacan, Gül Sema Yıldırım Keskin

Giriş	1489
Tarihi Bakış	1489
Epidemiyoloji	1489
Patogenez	1489
Etyoloji	1492
Klinik Prezantasyon	1493
Tanı	1493
Miyelodisplastik Sendrom Subtipleri Ve Klasifikasyonu	1494
Risk Gruplandırılması ve Sağkalım	1495
Yönetim	1497
Gelecek Perspektifi	1499
Sonuç	1501

74. Plazma Hücreli Neoplazmlar 1509

S. Vincent Rajkumar ve Shaji Kumar

Çevirenler : Esma Nur Kaplan Tüzün, Musa Barış Aykan

Giriş	1509
Multipl Myelom	1509
Patogenez	1511
Sitogenetik Sınıflandırma	1513
Klinik Özellikler	1514
Tanısal Testler	1514
Ayrıcı Tanı	1516
Evreleme ve Risk Sınıflandırması	1517
Prognoz	1517
Tedavi	1517
Destekleyici Bakım	1530
İnsidans ve Prevalans	1531
Klinik Özellikler	1531
Ayrıcı Tanı	1532
Prognoz	1532
Risk Sınıflandırması	1532
Yönetim	1532
Giriş	1532
Prevalans	1532
Klinik Özellikler	1532
Ayrıcı Tanı	1534
Prognoz	1534
Risk Sınıflandırması	1535
Yönetim	1535
Sistemik AL (İmmünglobulin Hafif Zincir) Amiloidozu	1536
Teşhis	1536
Prognoz	1536
Tedavi	1536
Soliter Plazmositom	1538
Teşhis ve Prognoz	1538
Tedavi	1539
Poems Sendromu	1539

BÖLÜM 14 DİĞER KANSERLER

Çeviri Editörü: Doç. Dr. Tülay Eren

75. Primeri Bilinmeyen Kanser	1546
<i>Sarah Yentz, Francis P. Worden,</i>	
<i>Erin F. Cobain, ve Laurence Baker</i>	
<i>Çevirenler : Özlem Doğan, Tülay Eren</i>	
Giriş	1546
Patolojik Değerlendirme	1546
Primeri Bilinmeyen Kanserde İlave	
Diagnostik Testler	1548
Yeni Nesil Sekanslama Kullanımı	1548
Klinik Özellikler ve Değerlendirme	1549
Tedavi	1549
Prognostik Faktörler	1552
76. Bening ve Malign Mezotelyoma	1554
<i>Harvey I. Pass, Michele Carbone,</i>	
<i>Anne Tsao, ve Kenneth Rosenzweig</i>	
<i>Çevirenler : İsmail Dilli, Seher Kaya, Tülay Eren</i>	
Epidemiyoloji	1554
Tanı ve Değerlendirme	1558
MPM'nin Prognozunu Belirleme ve Klinik Yönetim	1564
Tedavi	1566
77. Periton Metastazları ve Periton Mezotelyoması	1583
<i>Paul H. Sugarbaker, Diane Goéré, Olivier Glehen,</i>	
<i>Alvaro Arjona-Sanchez, ve Marcello Deraco</i>	
<i>Çevirenler : Selen Kantarcı Karataş, Tülay Eren</i>	
Giriş	1583
Periton Metastazlarının Doğal Gelişim Süreci	1583
Tedavi Seçenekleri ve Farmakolojik Çalışmalar	1584
Kantitatif Prognostik Göstergeler	
Kullanarak Tedavi Seçimi	1585
Peritoneal Metastazlı Apandiks	
Malignitelerin Tedavisi	1589
Kolorektal Periton Metastazlarının	
Küratif Tedavisi ve Önlenmesi	1589
Mide Kanseri Periton Metastazlarının	
Önlenmesi ve Tedavisi	1590
Over Kanseri Periton Metastazlarının Tedavisi	1591
Peritoneal Mezotelyoma Yönetimi	1592
78. İntraoküler Melanom	1596
<i>Paul T. Finger, Anna C. Pavlick, ve</i>	
<i>Wolfgang A.G. Sauerwein</i>	
<i>Çevirenler : Kadriye Başkurt, Tülay Eren</i>	
Giriş	1596
İnsidans ve Etiyoloji	1596
Anatomi ve Patoloji	1596
Oftalmik Tanı	1597
Evrensel Uveal Melanom Evrelemesi	1599
Primer Üveal Melanomun Yönetimi	1600
Koroidal Melanomunun Tedavisi	1600
Özel Vakalar İçin Tedavi	1600
Metastazın Tanısı	1601
Biyomarkırlar: Prognostik ve Prediktif Faktörler	1605
Özet	1605

BÖLÜM 15 ONKOLOJİK ACİL DURUMLAR

Çeviri Editörü: Doç. Dr. Mustafa Karaca

79. Superior Vena Cava Sendromu	1608
<i>Andreas Rimner ve Joachim Yahalom</i>	
<i>Çevirenler : Sertaç Vurgun, Mustafa Karaca</i>	
Giriş	1608
Anatomi ve Patofizyoloji	1608
Klinik Prezantasyon ve Etiyoloji	1608
Tanısal Çalışma	1610
Hastalığa Özgü Tedavi ve Sonuçlar	1610
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	1610
Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri	1610
Non-Hodgkin Lenfoma	1610
Kötü Huylu Olmayan Nedenler	1611
Kateter Kaynaklı Tıkanıklık	1611
Tedavi	1611
Belirsizlik Alanları	1612
Tavsiyeler	1612
80. İntrakraniyal Basınç Artışı	1614
<i>Philipp Karschnia ve Joachim M. Baehring</i>	
<i>Çevirenler : Ayşe Tan Doğruel, Mustafa Karaca</i>	
Giriş	1614
Patofizyolojik Hususlar	1614
Epidemiyoloji ve Patogenez	1615
Klinik Sunum	1615
Tanı	1617
Tedavi	1618
81. Spinal Kord Kompresyonu	1621
<i>Michael J. Strong, Joseph R. Evans,</i>	
<i>Nicholas J. Szerlip, ve William C. Jackson</i>	
<i>Çevirenler : Gülhan Özçelik Köker, Mustafa Karaca</i>	
İnsidans ve Etiyoloji	1621
Anatomi ve Patofizyoloji	1621
Klinik Sunum	1621
Ayırıcı Tanı	1622
Tanı	1622
Derecelendirme	1622
Evrelere Göre Tedavi	1623
82. Metabolik Aciller	1628
<i>Hari A. Deshpande, Arti Bhatia, ve Stacey Stein</i>	
<i>Çevirenler : Ayşegül Merç Çetinkaya, Mustafa Karaca</i>	
Giriş	1628
Tümör Lizis Sendromu ve Hiperürisemi	1628
Hiponatremi	1629
Hiperkalsemi	1630
Laktik Asidoz	1631
Hiperamonemi	1631
BÖLÜM 16 METASTATİK KANSERLERİN TEDAVİSİ	
Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ahmet Taner Sumbül	
83. Beyin Metastazları	1634
<i>John H. Suh, Rupesh Kotecha,</i>	
<i>Manmeet S. Ahluwalia, ve Michael A. Vogelbaum</i>	
<i>Çeviren : İbrahim Bilen</i>	

Giriş	1634	88. Malign Asit	1689
Epidemiyoloji	1634	<i>Mohamed Abdelgadir Adam ve Ajay V. Maker</i>	
Klinik	1634	<i>Çeviren : Nargiz Majidova</i>	
Görüntüleme ve Tanı	1634	İnsidans ve Etiyoloji	1689
Prognoz	1634	Sıvı Regülasyonu ve Patofizyoloji	1689
Semptom Yönetimi	1635	Tanı	1689
Tedavi Seçenekleri	1636	Yönetim	1690
Tüm Beyine Radyoterapi (WBRT)	1636	Yeni Tedaviler: Sitokinler, Enfeksiyöz Ajanlar ve	
Leptomeningeal Metastazlar	1641	İmmünoterapi	1694
Takip ve Görüntüleme	1642		
84. Akciğere Metastatik Kanser	1647	89. Paraneoplastik Sendromlar	1698
<i>Tanvi Subramanian ve Jessica S. Donington</i>		<i>Daniel Morgensztern, Siddhartha Devarakonda,</i>	
<i>Çeviren : Ekin Konca Karabuğa</i>		<i>Saiana N. Waqar, ve Ramaswamy Govindan</i>	1698
Giriş	1647	<i>Çeviren : Nurbanu İnci</i>	1698
Akciğer Metastazlarının Prezantasyonu ve Tanısı	1647	Giriş	1698
Cerrahi Metastazektomi	1648	Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar	1698
Ablatif Tedaviler	1651	Paraneoplastik Endokrinolojik Sendromlar	1700
Farklı Histolojiler İçin Tedavi		Paraneoplastik Hematolojik Sendromlar	1703
Endişeleri ve Sonuçları	1652	Paraneoplastik Dermatolojik Bulgular	1703
Sonuç	1656	Paraneoplastik Romatolojik Bulgular	1704
85. Karaciğere Metastatik Kanser	1659	BÖLÜM 17 TEDAVİ YAN ETKİLERİNİN	
<i>Clifford S. Cho, Sam Lubner, ve Dawn Owen</i>		YÖNETİMİ	
<i>Çeviren : Berkan Karabuğa</i>		<i>Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Özgür Tanrıverdi</i>	
Giriş	1659	<i>Doç. Dr. Ali Alkan</i>	
Hepatik Kolorektal Adenokarsinom Metastazları	1662	90. Nötropeni ve Trombositopeni	1707
Hepatik Nöroendokrin Karsinom Metastazları	1667	<i>Michael Jaglal ve Bilal D. Shah</i>	
Non-Kolorektal Non-Nöroendokrin		<i>Çevirenler : Sait Kitaplı, Ali Alkan</i>	
Hepatik Metastazlar	1668	Giriş	1707
86. Kemiğe Metastatik Kanser	1672	91. Bulantı ve Kusma	1717
<i>Edward Chow, Joel A. Finkelstein,</i>		<i>Elizabeth M. Blanchard ve Paul J. Hesketh</i>	
<i>Quynh-Nhu Nguyen, Arjun Sahgal, ve</i>		<i>Çeviren : Engin Eren Kavak</i>	
<i>Robert E. Coleman</i>		Giriş	1717
<i>Çeviren : Elif Serteser Çamöz</i>		Bulantı ve Kusma Sendromları	1717
Giriş	1672	Tedaviye Bağlı Bulantının ve	
Prezantasyon	1672	Kusmanın Patofizyolojisi	1717
Patofizyoloji	1672	Bulantı ve Kusma Riskinin Tanımlanması	1718
Tanısal Değerlendirme	1672	Antimetik Ajanlar	1720
Metastatik Kemik Hastalığı İçin Bisfosfonatlar	1673	DAR Terapotik İndeks	1722
Oral Bisfosfonatlar	1673	Klinikte Antimetik Kullanımı	1722
İntravenöz Bisfosfonatlar	1673	Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve Kusma	
Metastatik Kemik Hastalığında Kemik		Özel Durumlar	1723
Hedefli Ajanların Optimal Kullanımı	1673	Radyoterapiye Bağlı Bulantı ve Kusma	1725
Metastatik Kemik Hastalığının Tedavisinde		92. Diyare ve Konstipasyon	1728
Yeni Hedefli Tedaviler	1674	<i>Nathan I. Cherny ve Batsheva Ziff-Werman</i>	
Eksternal Beam Radyoterapi	1674	<i>Çeviren : Sevinç Balı</i>	
Sistemik Radyonüklidler	1677	Giriş	1728
Komplikasyonlu Kemik Metastazlarında Radyoterapi:		Diyare	1728
Lokalize Eksternal Beam	1677	Nötropenik Kolit	1729
87. Malign Plevral Efüzyonlar	1681	İskemik Kolit (Non-Nötropenik İskemik Kolit)	1729
<i>Robert Taylor Ripley</i>		Hedefli Yönelik Tedavi İlişkili Diyare	1730
<i>Çeviren : Oğuzhan Selvi</i>		İmmünoterapi İlişkili Diyare	1730
Malign Plevral Efüzyonlar	1681	Radyoterapi İndüklü Diyare	1730
Tedavi Algoritması	1685	Diğer Tedavi İlişkili Diyare Nedenleri	1730
Malign Perikardiyal Efüzyonlar	1685	Değerlendirme	1730
Sonuç	1687	Diyare Yönetiminin Genel İlkeleri	1731

Anti-Diyareik Medikasyon	1731	Doğurganlığın, Hormon Seviyelerinin ve	
Spesifik Yönetim Rehberleri	1731	Cinsel Fonksiyonun Korunması	1767
Radyoterapi İndüklü Diyare	1732	Genetik Kaygılar	1770
İmmünoterapi İle Oluşan İshal ve Kolit	1732	Teşekkürler	1771
Nötropenik Enterokolitin Yönetimi	1732		
Diyare Profilaksisi	1733	96. Yorgunluk	1774
Konstipasyon	1733	<i>Sandra A. Mitchell ve Ann M. Berger</i>	
Sonuç	1735	<i>Çeviren : Neslihan Özyurt</i>	
93. Oral Komplikasyonlar	1738	Giriş	1774
<i>Jane M. Fall-Dickson, Isabella F. Calastri,</i>		Kanserle İlişkili Yorgunluğun Tanımı,	
<i>ve Ann M. Berger</i>		Risk Faktörleri ve Mekanizmaları	1774
<i>Çevirenler : Reyhan Selen Şahin, Ali Alkan</i>		Kanser İlişkili Yorgunluğu Olan Hastanın	
Giriş	1738	Taraması ve Değerlendirilmesi	1775
Oral Mukozitleri	1738	Kanserle İlişkili Yorgunluk İçin Girişimler	1776
Radyasyon Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar	1739	Farmakolojik Girişimler	1776
Kemoterapi ve Radyasyon Tedavisinin Neden		Farmakolojik Olmayan Girişimler	1777
Olduğu Oral Mukozitlerin Patogenezi	1739	Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Terapiler	1778
Kronik Greft-Versus-Host Hastalığı Ağız Belirtileri	1740	Özet	1778
Ağız Komplikasyonlarının Sekeli	1740		
Ağız Komplikasyonlarının Önlenmesi		97. Nörobilişsel Etkiler	1784
ve Tedavisi İçin Stratejiler	1741	<i>Michelle M. Kim, Nicolette M. Gabel,</i>	
Tedavi Stratejileri	1742	<i>Kyle R. Noll, Annette Compter, Sanne B. Schagen,</i>	
Radyoprotektörler	1743	<i>ve Jeffrey S. Wefel</i>	
Biyolojik Yanıt Değiştiriciler	1744	<i>Çevirenler : Selçuk Uylas, Özgür Tanrıverdi</i>	
Oral Kronik Graft Versus Host Hastalığı Tedavisi	1747	Giriş	1784
Semptom Yönetimi	1747	Nörokognitif Fonksiyon Bozukluğunun	
		Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi	1784
94. Kardiyak Toksisite	1753	Kanserle İlişkili Bilişsel İşlev Bozukluğu İnsidansı	1784
<i>Erel Joffe ve Joachim Yahalom</i>		Lokal Kanser Tedavisine Bağlı Bilişsel İşlev	
<i>Çeviren : Bengü Dursun</i>		Bozukluğunun Görülme Sıklığı	
Giriş	1753	ve Mekanizmaları	1785
Kardiyomyopati ve Konjestif Kalp Yetmezliği	1754	Sistemik Kanser Tedavisine Bağlı Bilişsel	
Tedavi Öncesi Değerlendirme	1754	İşlev Bozukluğunun Görülme Sıklığı ve	
Tedavi Öncesinde Sırasında ve Sonrasında Takip	1754	Mekanizmaları	1786
Kardiyoprotektif Tedavi	1755	Kanser Tedavisinin Nörobilişsel Etkilerini	
Stres Kardiyomyopatisi		Azaltmaya Yönelik Stratejiler	1787
(Takotsubo Kardiyomyopatisi)	1755	Sonuç	1789
İskemik Kalp Hastalığı	1755		
Metabolik Anormalliklerle İlişkili Tedaviler	1756	98. Kansere Bağlı Ağrının Yönetimi	1791
Belirsiz Potansiyele Sahip Klonal		<i>Lauren Chiec ve Judith A. Paice</i>	
Hematopoez ve Hızlanmış Ateroskleroz	1756	<i>Çeviren : Eda Eylemer Mocan</i>	
Kemoterapi Sırasında Olan İskemik Kalp		Giriş	1791
Hastalığı Yönetimi	1756	Değerlendirme	1791
Aritmi ve Uzun QTc Sendromu	1756	Yönetim	1793
İmmünoterapiler, Myokardit, Perikardit ve		Özel Popülasyonlar	1804
Sitokin Salınımı	1757	Sonuç	1805
Radyoterapi İlişkili Kardiyovasküler Hastalık	1757		
Tedavi ve Uzun Süreli Takip	1758	99. Besin Desteği	1811
95. Gonadal Fonksiyon Bozukluğu	1761	<i>David A. August, Matthew A. Beier, ve Catherine</i>	
<i>Marja Brolinson, Karrie Anne Brondell Walker,</i>		<i>Hambleton Davis</i>	
<i>ve Alan H. DeCherney</i>		<i>Çevirenler : Meltem Demirtaş Gülmez, Merve Turan</i>	
<i>Çevirenler : Ece Dilan Bozkurt, Özgür Tanrıverdi</i>		Giriş	1811
Giriş	1761	Kanser Hastalarında Yetersiz Beslenme Nedenleri	1811
Sitotoksik Ajanların Yetişkin Erkekler		Kanser Kaşeksi Sendromu (KKS)	1812
Üzerindeki Etkileri	1761	Beslenme Tarama ve Değerlendirme	1813
Sitotoksik Ajanların Yetişkin Kadınlar		Kanserle İlişkili Kilo Kaybının ve Yetersiz Beslenmenin	
Üzerindeki Etkileri	1763	Farmakoterapisi	1814
Sitotoksik Ajanların Çocuklar Üzerindeki Etkileri	1767	Kanser Hastalarının Beslenme Desteği	1814
Kraniyal Işınlama Sonrası Gonadal Disfonksiyon	1767		

100. Cinsel Problemler	1819	<i>Louis S. Constine, ve Susan K. Parsons</i>	
<i>Lydia L. Chevalier ve Sharon L. Bober</i>	1819	<i>Çeviren : Ali Aytac, Esin Oktay</i>	
<i>Çevirenler : Ali Aytac, Esin Oktay</i>	1819	Giriş	1848
Giriş	1819	Hayatta Kalmanın Tanımı ve Sorunun Kapsamı	1848
Erkeklerde Kanser	1819	Sağlık Hizmetinin Amaçları	1850
Erkekleri ve Kadınları Etkileyen Kanser Türleri	1820	İletişim ve Bakım Koordinasyonu	1852
Kadınlarda Kanser	1822	Takip Bakım ve En İyi Uygulama Modellerinin Sunulması	1852
Hayatta Kalan Adolesan ve Genç Erişkin Kanser Hastaları	1824	Eğitim Hususları	1853
Önemli Sosyo-Kültürel Değerlendirmeler	1824	Geliştirici Araştırma	1853
Yakınlık ve İlişkisel Konuların Sekteye Uğraması	1825	Finansal Toksisite: İstihdam ve Mali Zorluk	1854
Cinsel Sorunlar Hakkında İletişim	1825	Sonuç	1854
101. Psikolojik Sıkıntı ve Dayanıklılık	1829	105. Azınlık Sağlığında ve Kanser Sağlığında Eşitsizlikler	1857
<i>Sheila Lahijani, David Spiegel, ve Michelle B. Riba</i>		<i>Otis W. Brawley ve Lorraine T. Dean</i>	
<i>Çeviren : Esra Savaş</i>		<i>Çeviren : Halil İbrahim Ellez</i>	
Giriş	1829	Giriş	1857
Sıklıkla Görülen Psikiyatrik Durumlar	1829	Azınlık Sağlığı Araştırmaları	1857
Psikolojik Problemleri Tarama	1830	Kansere Yol Açan Sebepler	1859
Baş Etme	1830	Belirli Kanserlerdeki Eşitsizlikler	1859
Tedavi Müdahaleleri	1830	Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Kanser Eşitsizliklerinin Ölçeklenmesi	1861
Psikoaktif ve Psikotropik İlaçlar	1832		
Sonuç	1833	106. Sanal Bakım ve Onkolojide Telesaglık	1864
102. Hastalar ile Nasıl Konuşalım, Kendimizle Nasıl Konuşalım	1835	<i>Jeffrey B. Smerage ve Andrew L. Rosenberg</i>	
<i>Lawrence Leichman, James L. Speyer, Mary Lynn Nierodzik, ve Franco M. Muggia</i>		<i>Çevirenler : Osman Bilge, Ahmet Taner Sömbül</i>	
<i>Çevirenler : Çağrı İslam Bosna, Özgür Tanrıverdi</i>		Giriş	1864
Giriş	1835	Tanımlar; Teletıp, Telesaglık ve Sanal Bakım	1864
Düşünce Tartışma ve Tedavi Organizasyonu	1835	Telesaglık Yöntemleri	1864
Tedavi Potansiyeli: Umut ve Dikkat	1836	Telesaglık Türleri	1865
Evre IV, Nüks ve "Plan"	1837	Onkolojide Klinik Etki	1865
Kültürel ve Sosyal Zorluklar	1838	Telesaglık Alanının Bakıma Uygulanmasında Dikkat Edilecek Esaslar	1866
Kendimiz ve Meslektaşlarımızla Nasıl Konuşuruz?	1838	Tele Sağlık En İyi Uygulamaları	1868
Sonuç	1839	Mevzuatlara Uygunluk, Yasal Durumlar ve Faturalandırma	1869
Teşekkür	1839	Lisanslama, Geri Ödeme ve Sorumluluk	1869
103. Ölümcül Hastalarda Özel Bakım	1840	Özet	1870
<i>Robert S. Krouse ve Arif H. Kamal</i>		107. Kanser Bakımında Tamamlayıcı, Alternatif ve Bütünleştirici Tedaviler	1872
<i>Çeviren : Bilgin Demir</i>		<i>Ting Bao ve Jun J. Mao</i>	
Giriş	1840	<i>Çeviren : Hayriye Tanin Demirci</i>	
Erken Uzman Palyatif Bakım	1840	Giriş	1872
İletişim	1840	Yaşam Tarzı Değişiklikleri	1872
İleri Evre Kanser Durumunda Özel Problemler	1840	Zihin-Beden Müdahaleleri	1874
Yaklaşan Ölüm	1844	Diyet Takviyeleri ve Doğal Ürünler	1877
Sonuç	1844	Sonuç	1877

P A R T I V

Toplumsal Sorunlar

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ahmet Taner Sömbül

104. Kanserden Kurtulma	1848
<i>Sharon M. Castellino, Larissa Nekhlyudov, Matthew J. Ehrhardt, Brooke O. Cherven, Patrick M. Reagan, Jennifer J. Griggs,</i>	

İndeks

1881

1 Küresel Kanser Sıklığı ve Mortalitesi



Hyuna Sung ve Ahmedin Jamal

Çevirenler : Sinan Karaaslan, Rıza Umar Gürsu

GİRİŞ

Pek çok kanser tipinin oluşumu büyük ölçüde farklı popülasyonlara, bölgelere ve dönemlere göre farklılık gösterir. Bu farklılıkların bir bölümü, hastalığı saptamadaki değişiklikler, raporlamanın tam olup olmaması ve çeşitli ülkelerdeki farklı yaşam sürelerinden kaynaklanır. Fakat bazı özel kanser tiplerinin risklerinin (yaşa özel veya yaşa standartize) ülkeler arasındaki geçici uyumsuzlukları ve bir ülkeden diğerine göçenlerin risklerindeki değişiklikler, bu farklılıkların büyük bölümünün biyolojik ve çevresel faktörlere bağlı olduğunu işaret eder. Örneğin, Asya'da yerleşik Japon ve Çinlilerde meme ve kolon kanseri sıklığı düşüktür, fakat bu kanserlerin gelişimi riski Amerika Birleşik Devletleri veya batı ülkelerine göç ederek bu kanserlerin bilinen risk faktörleri olan sedanter yaşam, sağlıksız diyet, ve üreme paternine (sadece meme kanseri) uyum sağlayan Japon ve Çinli göçmenlerin sonraki kuşaklarında giderek artış göstermektedir.¹ Buna karşın, mide ve karaciğer kanseri gibi enfeksiyonla ilgili kanserlerin riski Amerika Birleşik Devletlerine (Kaliforniya) göç eden Japon ve Çinli göçmenlerin sonraki kuşaklarında azalmakta, ikinci kuşakta Kaliforniya yerlilerine yaklaşmaktadır.²

Böylece, dünyadaki kanser modelleri, çeşitli kanser tiplerinin etyolojisi ve kansere kalıtsal ve edinsel faktörlerin katkı oranı hakkında ipuçları sağlamıştır. Bu modeller, koruyucu girişimlerin etkisinin ve her ülkenin sağlık hizmetlerinin ihtiyaçları ve maliyetlerinin tahmin edilmesinde daha çok kullanılmaktadır. Örneğin, kanser mortalitesinde Amerika Birleşik Devletlerindeki bölgesel eşitsizlikleri temel alarak Doll ve Peto, ülkedeki kanserlerin büyük bölümünün çevresel risk faktörlerine bağlanabileceğini ve potansiyel olarak önlenebileceğini tahmin etmişlerdir.³

Bu bölümde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından üretilen 185 ülkede kanserin kapsamlı risk ve yük profili tahmini olan GLOBOSCAN 2020 anlatılmaktadır.^{4,5} Bu bölümün esas amacı dünya ölçeğinde kanser riski ve yükünün tarif edilmesi, kanser risk ve yükünün bölgesel ve geçici değişikliklerinin tarif edilmesidir. 2020 yılında genel ve majör kanser tiplerine göre hastalığın dünyadaki büyüklük ve dağılımının tarif edilmesi, kısaca bağlı risk faktörleri ve olasılıklarının yorumlanması ve son olarak hastalık yükünün 2040 projeksiyonu tarif edilecektir. Dünyadaki kanser riski ve yükü modellerinin değişimlerinin bulaşıcı olmayan hastalıklar için sağlık hizmetleri ve sağlık eşitsizliği üzerinde ciddi sonuçları vardır.

VERİ KAYNAKLARI

Kanser sıklığı

Toplum bazlı kanser kaydı (PBCR), bölgesel olarak tanımlanan bir popülasyondaki ortaya çıkan tüm raporlanabilir tümörlerin olduğu çok sayıda kaynaktan yeni tanı konmuş kanser vakalarının bil-

gilerini sistematik olarak toplar. PBCR tüm ülkeyi kapsayabileceği gibi, özellikle birbirine geçişli ülkelerde, sıklıkla seçilmiş yerleşim alanları gibi daha dar bölgeleri kapsar. IARC'nin *Beş Kıtada Kanser Sıklığı (CI5) Cilt XI*'de⁶ son derlediği veriye göre 2010 yılında dünya nüfusunun %15'i yüksek kalitede PBCR ile kapsanmıştır, Güney Amerika'da (toplam nüfusun %7,5'i), Asya (%6,5) ve Afrika'da (%1) daha düşük oranda kapsama mevcuttur.⁷ Afrika'daki kapsama CI5 dahil edilme kriterlerini taşımayan Sahra altı Afrika kayıtları da eklendiğinde (<http://www.afren.org/>) %15'e yükselir.

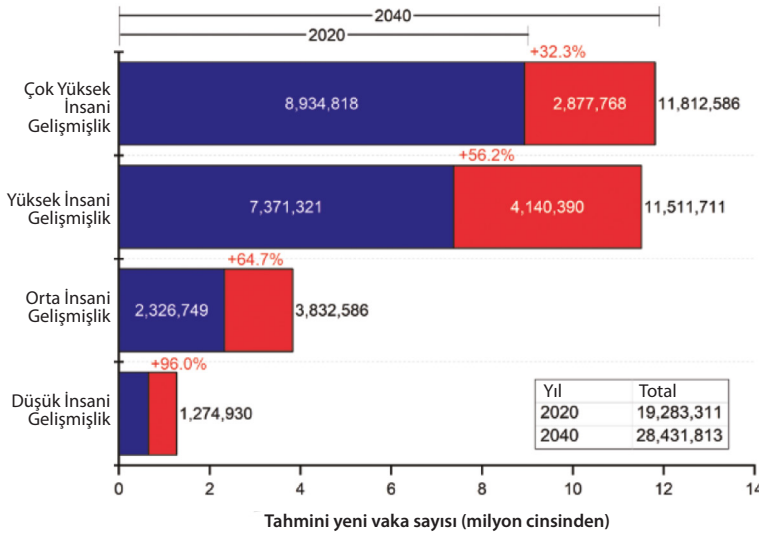
Kanser Mortalitesi

Kanser mortalitesi verisi, ulusal güncel kayıt sistemlerine kayıtlı ölüm belgelerindeki ölüm nedeni bilgisinden elde edilir. Ulusal düzeydeki ölüm verisi harmanlanarak, sadece tıbbi onaylı ölüm verilerini yayınlayan, WHO tarafından kullanılabilir hale getirilir. Ülkeler arasında bulguların tamamlanmış olması ve kaydedilen altta yatan ölüm nedeninin doğruluğu değişiklik gösterir.⁸ Günümüzde her dört ülkeden sadece biri yüksek kalitede ölüm istatistikleri üretir.⁹ Anatomik yerleşime göre altta yatan kanser ölüm nedeni gelişmiş ülkelerde makul bir şekilde iyi sınıflanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde çalışmalar, merkezi nüfus bazlı kanser kayıtlarında bildirilen kanser yeri ile altta yatan ölüm nedeni ve kanser yeri kaydı arasında %80'den fazla uyumluluk rapor etmişlerdir.¹⁰

Küresel Kanser Riski ve Yükü Tahminleri

IARC, düzenli aralıklar ile dünyada kanser sıklığı, mortalitesi ve prevalansı tahminlerini CI5 serileri ve WHO Mortalite Veritabanında derlenen veriler ile GLOBOSCAN'de sunar.⁵ En güncel tahminler 2020 yılına dairdir. Tahminler, 6 kıta, 185 ülke, 6 WHO bölgesi ve Birleşmiş Milletler Nüfus Dairesi tarafından tanımlanmış 20 bölge için sağlanmakta ve Uluslararası Hastalık ve Bağlı Sağlık Problemleri İstatistiksel Sınıflaması Onuncu Versiyonu (ICD10) kodları baz alınan 36 kanser tipi için kullanılabilir.

GLOBOSCAN, aynı zamanda, Dünya Bankası sınıflaması, yani sıra Birleşmiş Milletler Gelişim Programı tarafından geliştirilen İnsani Gelişim İndeksi (HDI) tarafından gelir bakımından gruplanmış ülkeler için kanser istatistikleri sağlar. HDI, üç alanda ulusal ortalama edinim ölçümünün özetidir: yaşam beklentisi, kişi başına gelir ve eğitim.¹¹ Çok Yüksek HDI ülkeleri, geleneksel olarak Batının gelişmiş ülkeleri, yüksek gelirli Doğu Asya ülkeleri ile birlikte bazı Doğu Akdeniz ve Güney Amerika ülkelerini tanımlamaya yakındır. Yüksek HDI ülkeleri, Çin, Güney Doğudaki birçok ülke, Güney Amerika ve Kuzey Afrika'yı içeren sayıca en büyük gruptur. Orta HDI ülkeleri Hindistanı içerir, Düşük HDI ülkeleri büyük oranda Sahra altı Afrika'da yoğunlaşmıştır. Bu bölümde Düşük veya Orta HDI düşük HDI ülkeleri olarak, Yüksek ve Çok Yüksek HDI de yüksek HDI ülkeleri olarak tanımlanmıştır. GLOBOSCAN'ın geliştirilme metodlarının detayları başka bir yerde belgelenmiştir.¹²



Şekil 1.26. 4 kademe İGE'ne dayanarak 2040 yılında tüm kanserlerde toplam tahmin edilen yeni vaka sayıları. (tüm cinsler dahil edilmiştir) Kaynak: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Laversanne M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: Kanser Araştırmaları için Uluslararası Ajans. <https://gco.iarc.fr/today>. 25 Kasım 2020 tarihinden beri erişilebilmekte.

boyutu, düşük (%96) ve orta İGE ülkelerde (%65) çok daha çarpıcıdır. Bu izdüşüm sadece nüfusun artması ve yaşlanmasına bağlı da olabilir, gelişmekte olan ülkelerin ekonomik gelişme ve kentleşmeye bağlı olarak sigara kullanımı, daha fazla doymuş yağ veya aşırı kalorili yiyecekler tüketimi ile işte ve boş vakitlerinde fiziksel aktivitenin azalması gibi sağlıksız davranışları arttırmasına da bağlı olabilir.

SONUÇ

Zengin ülkelerde, kansere sebep olan enfeksiyonların ve sigara içiminin azalması, ve erken tanı ve tedavide gelişmeler sayesinde kansere bağlı mortalitede hatırı sayılır bir azalma sağlanmıştır. Yine de

DOGÜ'de kanser yükünü azaltmada ilerleme karışık durumdadır. DOGÜ'lerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon ile ilişkili kanserlerin insidans ve mortalitelerinde düşüş olsa da; Batı tarzı yaşam ve beslenme şeklinin benimsenmesi ve üreme şeklinin değişmesi nedeniyle, çok yüksek gelirli ülkelerde gözlemlenen akciğer, kolorektal, kadın meme ve prostat gibi kanserlerde hızlı bir artış mevcuttur. Ancak müşterek çalışmayla, kanserin DOGÜ'lerdeki yükseliş trendini tersine döndürmek ve yüksek gelirli ülkelerdeki düşüşü hızlandırmak için sağlık alt yapısının geliştirilmesi (sadece DOGÜ'lerde), yararı bilinen yöntemlerin eşit ve yaygın olarak uygulanması, kanser profilaksisi, erken tanısı ve tedavisi için yeni yatırımlar yapılması mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Sauer AM, Chen MS Jr, et al. Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging incidence in males and females. *CA Cancer J Clin* 2016;66(3):182–202.
2. Buell P, Dunn JE Jr. Cancer mortality among Japanese Issei and Nisei of California. *Cancer* 1965;18:656–664.
3. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191–1308.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed Nov 25, 2020.
6. Bray F, Colombet M, Ferlay J, et al. eds. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol 11 (Electronic Version). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–E386.
8. Mikkelsen L, Phillips DE, AbouZahr C, et al. A global assessment of civil registration and vital statistics systems: monitoring data quality and progress. *Lancet* 2015;386(10001):1395–1406.
9. World Health Organization. (2018). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
10. German RR, Fink AK, Heron M, et al. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States. *Cancer Epidemiol* 2011;35(2):126–131.
11. UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME. Human Development Reports. Human Development Index (HDI). <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi>.
12. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021.
13. Jemal A, Parkin DM, Bray F. *Chapter 8. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Survival. Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. 2016 Michael Thun, Martha S. Linet, James R. Cerhan, Christopher A. Haiman, and David Schottenfeld. [https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/oso-9780190238667-chapter-8](https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/oso/9780190238667.001.0001/oso-9780190238667-chapter-8).
14. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
15. Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer Incidence in Five Continents: A Technical Report*. New York: Springer; 1966.
16. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385(9972):977–1010.
17. Bright CJ, Brentnall AR, Wooldrage K, et al. Errors in determination of net survival: cause-specific and relative survival settings. *Br J Cancer* 2020;122(7):1094–1101.
18. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391(10125):1023–1075.
19. Piantadosi S, Byar DP, Green SB. The ecological fallacy. *Am J Epidemiol* 1988;127(5):893–904.
20. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954;8(1):1–12.
21. Bray F, Guilloux A, Sankila R, et al. Practical implications of imposing a new world standard population. *Cancer Causes Control* 2002;13(2):175–182.
22. Hakama M. The peculiar age specific incidence curve for cancer of the breast–Clemmesen's hook. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969;75(3):370–374.
23. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, et al. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*

- 1983;303(5920):767–770.
24. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:23–29.
 25. Bray F, Parkin DM. Descriptive studies. In: Ahrens W, Pigeot I, eds. *Handbook of Epidemiology*. New York, NY: Springer; 2014. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09834-0_4
 26. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, et al. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(8):1629–1637.
 27. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, et al. Evaluation of gender inequity in thyroid cancer diagnosis: Differences by sex in US thyroid cancer incidence compared with a Meta-analysis of subclinical thyroid cancer rates at autopsy. *JAMA Intern Med* 2021;181(10):1351–1358.
 28. Higdon JV, Frei B. Is there a gender difference in the effect of antioxidants on cancer risk? *Br J Nutr* 2005;94(2):139–140.
 29. Dong J, Maj C, Tsavachidis S, et al. Sex-specific genetic associations for Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2020; 159(6):2065–2076.e1.
 30. Petrick JL, Cook MB. Do sex hormones underlie sex differences in cancer incidence? Testing the intuitive in esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2020;115(2):211–213.
 31. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):411–423.
 32. Singh GK, Miller BA, Hankey BF. Changing area socioeconomic patterns in U.S. cancer mortality, 1950–1998: Part II–Akciger and colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(12):916–925.
 33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34.
 34. Ford ME, Kelly PA. Conceptualizing and categorizing race and ethnicity in health services research. *Health Serv Res* 2005;40(5 Pt 2):1658–1675.
 35. Adhikari K, Chacon-Duque JC, Mendoza-Revilla J, et al. The Genetic Diversity of the Americas. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2017;18:277–296.
 36. Borrell LN, Elhawary JR, Fuentes-Afflick E, et al. Race and genetic ancestry in medicine – A time for reckoning with racism. *N Engl J Med* 2021;384(5):474–480.
 37. Singh GK, Jemal A. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in cancer mortality, incidence, and survival in the United States, 1950–2014: Over six decades of changing patterns and widening inequalities. *J Environ Public Health* 2017;2017:2819372.
 38. Moore SP, Antoni S, Colquhoun A, et al. Cancer incidence in indigenous people in Australia, New Zealand, Canada, and the USA: a comparative population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1483–1492.
 39. Moore SP, Forman D, Pineres M, et al. Cancer in indigenous people in Latin America and the Caribbean: a review. *Cancer Med* 2014;3(1):70–80.
 40. Cancer in Aboriginal and Torres Strait Islander people of Australia. Cat. no.: CAN 109. Canberra, Australia: AIHW. <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-in-indigenous-australians/contents/table-of-contents>.
 41. McCracken M, Olsen M, Chen MS Jr, et al. Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. *CA Cancer J Clin* 2007;57(4): 190–205.
 42. Jin H, Pinheiro PS, Callahan KE, et al. Examining the gastric cancer survival gap between Asians and whites in the United States. *Gastric Cancer* 2017;20(4):573–582.
 43. Flood DM, Weiss NS, Cook LS, et al. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2000;11(5):403–411.
 44. Stanford JL, Herrington LJ, Schwartz SM, et al. Meme cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 1995;6(2):181–183.
 45. Dee EC, Chen S, Santos PMG, et al. Anti-Asian American racism: A wake-up call for population-based cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(8):1455–1458.
 46. Pinheiro PS, Callahan KE, Stern MC, et al. Migration from Mexico to the United States: A high-speed cancer transition. *Int J Cancer* 2018;142(3): 477–488.
 47. Ghadirian P. Food habits of the people of the Caspian Littoral of Iran in relation to esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1987;9(2–3):147–157.
 48. Devesa SS, Grauman D, Blot W, et al. *Atlas of Cancer Mortality in the United States 1950–1994*. Bethesda: National Institutes of Health; 1999.
 49. NCI GIS Portal. Spatial Context of Cancer <https://gis.cancer.gov/gis-nci/spatial-context.html>.
 50. Roche LM, Skinner R, Weinstein RB. Use of a geographic information system to identify and characterize areas with high proportions of distant stage breast cancer. *J Public Health Manag Pract* 2002;8(2):26–32.
 51. Lin CC, Bruinooge SS, Kirkwood MK, et al. Association between geographic access to cancer care, insurance, and receipt of chemotherapy: geographic distribution of oncologists and travel distance. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3177–3185.
 52. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(9):e609–e616.
 53. Gupta S, Gupta R, Sinha DN, et al. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: a systematic review. *Indian J Med Res* 2018;148(1): 56–76.
 54. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66(4):683–691.
 55. Lortet-Tieulent J, Georges D, Bray F, et al. Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development. *Int J Cancer* 2020;147(11):3029–3036.
 56. Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(4):444–457.
 57. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(10):1495–1506.
 58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321–333.
 59. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(5):781–787.
 60. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):405–412.
 61. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784–1792.
 62. Autier P, Boniol M, Gavin A, et al. Meme cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:d4411.
 63. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Meme cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):438–451.
 64. Heer E, Harper A, Escandor N, et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health* 2020;8(8):e1027–e1037.
 65. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(18):1397–1402.
 66. Anderson WF, Rosenberg PS, Petito L, et al. Divergent estrogen receptor-positive and -negative breast cancer trends and etiologic heterogeneity in Denmark. *Int J Cancer* 2013;133(9):2201–2206.
 67. Mullooly M, Murphy J, Gierach GL, et al. Divergent oestrogen receptor-specific breast cancer trends in Ireland (2004–2013): Amassing data from independent Western populations provide etiologic clues. *Eur J Cancer* 2017;86:326–333.
 68. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335(7630):1134–1139.
 69. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–578.
 70. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014;36(1):114–136.
 71. Suzuki R, Orsini N, Saji S, et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status – A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(3):698–712.
 72. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):743–749.
 73. Joko-Fru WY, Jedy-Agba E, Korir A, et al. The evolving epidemic of breast cancer in sub-Saharan Africa: Results from the African Cancer Registry Network. *Int J Cancer* 2020;147(8):2131–2141.
 74. Joko-Fru WY, Miranda-Filho A, Soerjomataram I, et al. Meme cancer survival in sub-Saharan Africa by age, stage at diagnosis and Human Development Index (HDI): a population-based registry study. *Int J Cancer* 2020;146(5): 1208–1218.
 75. McCormack V, McKenzie F, Foerster M, et al. Meme cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2020;8(9):e1203–e1212.
 76. Dvaladze A, Duggan C, Anderson BO. Phased implementation for breast cancer management in low-income and middle-income countries: A proposal for the strategic application of resource-stratified guidelines by the Meme Health Global Initiative. *Cancer* 2020;126 Suppl 10:2337–2338.
 77. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Compare Data Visualization*. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2017. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Accessed December 13, 2017.
 78. World Health Organization. (2018). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, 2nd ed. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
 79. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking.

- Nat Rev Cancer* 2009;9(9):655–664.
80. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(6):953–966.
 81. Thun M, Peto R, Boreham J, et al. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control* 2012;21(2):96–101.
 82. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1144–1163.
 83. Jemal A, Miller KD, Ma J, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med* 2018;378(21):1999–2009.
 84. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, et al. Akiğer cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer* 2020;147(3):811–819.
 85. World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository. Age-standardized estimates of current tobacco use, tobacco smoking and cigarette smoking data by country <https://apps.who.int/gho/data/view.main.TOBAGESTDCURRv>
 86. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5414.
 87. Vermeulen R, Downward GS, Zhang J, et al. Constituents of household air pollution and risk of lung cancer among never-smoking women in Xuanwei and Fuyuan, China. *Environ Health Perspect* 2019;127(9):97001.
 88. National Akiğer Screening Trial Research Team. Akiğer cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Akiğer Screening Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(10):1732–1742.
 89. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503–513.
 90. Bray F, Soerjomataram I. The changing global burden of cancer: transitions in human development and implications for cancer prevention and control. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov 1. Chapter 2.
 91. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer* 2016;139(11):2436–2446.
 92. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2020;159(1):335–349.e15.
 93. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015;64(10):1637–1649.
 94. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019;68(12):2179–2185.
 95. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):511–518.
 96. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostat Cancer* 2013;2013:560857.
 97. Han Y, Rand KA, Hazelett DJ, et al. Prostat cancer susceptibility in men of African ancestry at 8q24. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7):djv431.
 98. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet* 2011;43(6):570–573.
 99. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(13):981–990.
 100. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61(6):1079–1092.
 101. Bray F, Pineros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Publica Mex* 2016;58(2):104–117.
 102. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2020;77(1):38–52.
 103. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur Urol* 2016;70(5):862–874.
 104. Tsoodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med* 2017;167(7):449–455.
 105. Etzioni R, Tsoodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008;19(2):175–181.
 106. Seraphin TP, Joko-Fru WY, Kamate B, et al. Rising prostate cancer incidence in Sub-Saharan Africa: a trend analysis of data from the African Cancer Registry Network. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(1):158–165.
 107. Maphayi MR, Cassim N, Bello B, et al. Mining laboratory data to describe prostate specific antigen testing and prostate cancer in Johannesburg, South Africa. *Pan Afr Med J* 2020;35:61.
 108. Somdyala NI, Parkin DM, Sithole N, et al. Trends in cancer incidence in rural Eastern Cape Province; South Africa, 1998–2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E470–474.
 109. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
 110. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e180–e190.
 111. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136(2):487–490.
 112. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153(2): 420–429.
 113. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–3044.
 114. Hamashima C, Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7): 673–683.
 115. Kim Y, Jun JK, Choi KS, et al. Overview of the National Cancer screening programme and the cancer screening status in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(3):725–730.
 116. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect* 2003;5(8):693–703.
 117. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766–781.
 118. Luo G, Zhang Y, Guo P, et al. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer* 2017;141(7):1333–1344.
 119. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer* 2014;50(7):1330–1344.
 120. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010;303(17): 1723–1728.
 121. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, et al. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019;4(3):e137–e147.
 122. Arnold M, Park JY, Camargo MC, et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut* 2020;69(5):823–829.
 123. Heer EV, Harper AS, Sung H, et al. Emerging cancer incidence trends in Canada: the growing burden of young adult cancers. *Cancer* 2020;126(20): 4553–4562.
 124. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, et al. The changing face of non-cardia gastric cancer incidence among US non-Hispanic whites. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(6):608–615.
 125. Camargo MC, Anderson WF, King JB, et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut* 2011;60(12): 1644–1649.
 126. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, et al. Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol* 2008;14(5):666–674.
 127. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386(10003):1546–1555.
 128. Petrick JL, Florio AA, Zhang X, et al. Associations between prediagnostic concentrations of circulating sex steroid hormones and liver cancer among postmenopausal women. *Hepatology* 2020;72(2):535–547.
 129. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, et al. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007. *Int J Cancer* 2016;139(7):1534–1545.
 130. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(10): 1049–1055.
 131. Coglian VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(24):1827–1839.
 132. London W, McGlynn K. Karaciğer cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006:763.
 133. Chimed T, Sandagdorj T, Znaor A, et al. Cancer incidence and cancer control in Mongolia: results from the National Cancer Registry 2008–12. *Int J Cancer* 2017;140(2):302–309.

134. Prueksapanich P, Piyachaturawat P, Aumpansub P, et al. Karaciğer fluke-associ- ated biliary tract cancer. *Gut Karaciğer* 2018;12(3):236–245.
135. Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, et al. Risk factors for intrahepatic and extra- hepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One* 2017;12(10):e0186643.
136. Welzel TM, Mellemkjær L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic chol- angiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2007;120(3):638–641.
137. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001;12(10):959–964.
138. Chen JG, Egner PA, Ng D, et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(10):1038–1045.
139. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer* 2020;147(2):317–330.
140. Chiang CJ, Yang YW, You SL, et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013;310(9):974–976.
141. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30(12):2212–2219.
142. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997;336(26):1855–1859.
143. Florio AA, Ferlay J, Znaor A, et al. Global trends in intrahepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. *Cancer* 2020; 126(11):2666–2678.
144. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S27–S34.
145. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015;64(3):381–387.
146. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, et al. Diet patterns and risk of squamous cell oesophageal carcinoma: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(6):2765–2769.
147. Lin J, Zeng R, Cao W, et al. Hot beverage and food intake and esophageal cancer in southern China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2189–2192.
148. Islami F, Poustchi H, Pourshams A, et al. A prospective study of tea drinking temperature and risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2020;146(1):18–25.
149. Malekzadeh MM, Khademi H, Pourshams A, et al. Opium use and risk of mortality from digestive diseases: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108(11):1757–1765.
150. McCormack VA, Menya D, Munishi MO, et al. Informing etiologic research priorities for squamous cell esophageal cancer in Africa: A review of setting-specific exposures to known and putative risk factors. *Int J Cancer* 2017;140(2):259–271.
151. van Rensburg SJ, Benade AS, Rose EF, et al. Nutritional status of African pop- ulations predisposed to esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1983;4(3):206–216.
152. Sheikh M, Poustchi H, Pourshams A, et al. Individual and combined effects of environmental risk factors for esophageal cancer based on results from the Golestan Cohort Study. *Gastroenterology* 2019;156(5):1416–1427.
153. Dar NA, Islami F, Bhat GA, et al. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *Br J Cancer* 2013;109(5):1367–1372.
154. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005;113(3):456–463.
155. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol* 2013;37(5):579–584.
156. Blot WJ, Tarone RE. Esophageal cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, et al., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017.
157. Rungay H, Arnold M, Laversanne M, et al. International trends in esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma incidence. *Am J Gastro- enterol* 2021;116(5):1072–1076.
158. Global HPV vaccine introduction overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006–2023). 2020. Available at https://path.azureedge.net/media/documents/Global_HP_Vaccine_Intro_Overview_Slides_webversion_2020May.pdf. Accessed Nov 23, 2020.
159. Lemp JM, De Neve JW, Bussmann H, et al. Lifetime prevalence of cervical cancer screening in 55 low- and middle-income countries. *JAMA* 2020;324(15):1532–1542.
160. Pilleron S, Cabaasag CJ, Ferlay J, et al. Cervical cancer burden in Latin America and the Caribbean: where are we? *Int J Cancer* 2020;147(6):1638–1648.
161. IARC. *IARC handbooks of Cancer Prevention: Volume 10 – Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC Press; 2005. Available at <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>. Accessed Nov 23, 2020.
162. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, et al. Patterns and trends in human pap- illomavirus-related diseases in central and eastern europe and central Asia. *Vaccine* 2013;31 Suppl 7:H32–H45.
163. Jedy-Agba E, Joko WY, Liu B, et al. Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa. *Br J Cancer* 2020;123(1):148–154.
164. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, et al. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: regional inequalities and changing trends. *Int J Cancer* 2017;141(10):1997–2001.
165. Holme F, Kapambwe S, Nessa A, et al. Scaling up proven innovative cervical cancer screening strategies: challenges and opportunities in implementation at the population level in low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138 Suppl 1:63–68.
166. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet* 2018;391(10128):1391–1454.
167. Kitahara CM, Schneider AB, Brenner AV. Thyroid cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, et al., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017.
168. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, et al. Thyroid cancer “epi- demic” also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer* 2019;144(9):2082–2087.
169. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid* 2014;24(3):472–479.
170. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 2013;347: f4706.
171. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, et al. Prevalence of differentiat- ed thy- roid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analy- sis. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3672–3679.
172. Ahn HS, Welch HG. South Korea’s thyroid-cancer “epidemic”—turn- ing the tide. *N Engl J Med* 2015;373(24):2389–2390.
173. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer inci- dence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(6): 468–470.
174. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer inci- dence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA* 2017;317(13):1338–1348.
175. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(11):617–618.
176. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, et al. Impact of overweight and obesity on US papillary thyroid cancer incidence trends (1995–2015). *J Natl Cancer Inst* 2020;112(8):810–817.
177. Steinmann P, Keiser J, Bos R, et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):411–425.
178. Silverman DT, Koutros S, Figueroa JD, et al. Bladder cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, et al., eds. *Cancer Epidemiology and Preventi- on*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017.
179. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer inci- dence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108.
180. Teoh JY, Huang J, Ko WY, et al. Global trends of bladder cancer inci- dence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *Eur Urol* 2020;78(6):893–906.
181. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-mus- cle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–653.
182. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic signatures in cancer. *N Engl J Med* 2019;381(14):1378–1386.
183. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics* 1983;39(2):311–324.
184. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increas- ing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273(7):548–552.
185. Doll R. Progress against cancer: an epidemiologic assessment. The 1991 John C. Cassel Memorial Lecture. *Am J Epidemiol* 1991;134(7):675–688.
186. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4):277–283.
187. Wakai K, Suzuki S, Ohno Y, et al. Epidemiology of breast cancer in Japan. *Int J Epidemiol* 1995;24(2):285–291.

2 Kanser Hastası ve Tütün Kullanımı



Graham W. Warren ve Vani N. Simmons

Çevirenler : Ebru Güner Karıcı, Özgür Açıkgöz, M. Teoman Yanmaz

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri dahil olmak üzere bir çok ülkede, ticari olarak üretilmiş sigara tüketimi ile birlikte tütün kullanımı global olarak kanserin önlenabilir en büyük nedenlerinden biridir. 50 yıl kadar önce kanser ve tütün arasındaki ilişki 1964 Birleşik Devletler Genel Cerrahları Sigara ve Sağlık raporunda (SGR) tanımlanmıştır. 2014 ve 2020 yıllarındaki genişlemiş rapora göre en önemli etkenlerden biri olan sigaranın bırakılmasıyla kanserin ve birçok hastalığın kısmen ya da tam düzelebileceği şeklinde güncelleme yapılmıştır^{1,2}. Kanser hastalarında sigara kullanımına dair ilk bilimsel kanıtları sunan 2014 SGR şu sonuçlara varmıştır¹:

1. Aktif ve geçirilmiş kanser hastalığında, sigara içme ve olumsuz sağlık sonuçları arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmak için kanıtlar yeterlidir. Sigarayı bırakmak kanser hastalarının prognozunu iyileştirir.
2. Aktif ve geçirilmiş kanser hastalığında, kanıtlar sigara içimi ile tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve kansere bağlı ölümlerde artış arasında nedensel bir ilişki olduğunu anlamak için yeterlidir.
3. Aktif ve geçirilmiş kanser hastalığında, sigara içimi ile yakın ilişkisi olan akciğer kanseri gibi ikincil kanser riskindeki artış arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmak için kanıtlar yeterlidir.
4. Aktif ve geçirilmiş kanser hastalığında, sigara içimi ile hastalığın tekrarlama riski, daha düşük tedavi yanıtı ve tedavi ilişkili artmış toksisite arasındaki ilişki için mevcut kanıtlar yeterli değildir.

2020 SGR'da kanser tanısı konulduktan sonra sigara kullanımının bırakılmasının sağkalımı iyileştirdiği ve kanser dışı sağlık sorunlarını azalttığı gösterilmiştir². Kanser tanı, tedavi ve takip süresince sigara içiminin devam edilmesi ile oluşacak yan etkilerin, ikincil kanser gelişim riskinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Son yıllarda kanser hastalarının sigara içme sorununu ele almak için önemli çabalar sarf edilmiştir.

Kanser hastaları tarafından tütün kullanımı, Amerikan Kanser Derneği Araştırması (AACR), Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği (IASLC) gibi profesyonel topluluk ve kuruluşlar tarafından öncelikli olarak ele alınmaktadır³. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), Kanser Merkezi Girişimi (C3I) aracılığıyla 52 NCI Tarafından Tayin Edilen Kanser Merkezinde tütün tedavisi programlarının klinik uygulamasını desteklemek için Cancer Moonshot finansmanı ayırdı⁴. Buna paralel olarak, Kanada Kanser Karşı Ortaklık (CPAC), Kanada çapında erişim sağlamak için sigarayı bırakma programlarının uygulanmasını destekledi ve katılan merkezlerin %87'sinin 2020 yılına kadar desteklendiğini bildirdi⁵.

Bu bölümün genel amacı kanser hastalarında sigara kullanımının klinik etkilerini, sigara alanındaki yeni gelişmeleri ve kanser hastalarında sigara kullanımına dair geliştirilmeye ihtiyaç duyulan

alanları tartışmaktır. Son birkaç yıldaki değişiklikleri yansıtarak klinisyenlerin kanser hastalarında bu konuda düşünebilecekleri yönlemler üzerinde durulmuştur.

TÜTÜN KULLANIMI, EPİDEMİYOLOJİ, BAĞIMLILIK VE TÜTÜN ÜRÜNLERİN GELİŞİMİ

Bağımlılık Epidemiyolojisi

20. yüzyılda yüz milyonu aşkın kişi tütün kullanımına bağlı nedenlerle vefat etmiştir ve 21. Yüzyılda tütün kullanımına bağlı bir milyar kişinin öleceği tahmin edilmektedir⁶. Tütün kullanan kişilerin yaklaşık yüzde ellisi tütün-ilişkili nedenlerle ölmektedir. Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde tütün kullanımı plato çizmekte veya azalırken; gelişmemiş ülkelerde tütün kullanım prevalansı artmaktadır. Tütün dünya çapında tahminen 1 trilyon dolarlık bir ekonomik yük ile ilişkilendirilmesine rağmen, tütün gelirlerinin %1'inden azı tipik olarak tütün kontrol faaliyetleri için kullanılmaktadır.

Tütünde bulunan nikotin, bağımlılığın esas nedenidir⁷. Sigara içerken, nikotin saniyeler içinde beyne iletilir, bu da dopaminerjik sistemin uyarılmasına ve çevresel uyaranlarla pekiştirilen ödüllendirici bir deneyime yol açar. Tütün ve nikotinin bağımlılık yapması üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır ve okuyucular kapsamlı derlemelerden yararlanabilir⁸⁻¹⁰.

Sigaranın zararlı etkilerini ve neden olduğu ölüm sayısını azaltmayı amaçlayan sigara merkezli politikalar ve düzenlemelerin doğrudan bir sonucu olarak, zaman içinde tütün kullanımında önemli değişiklikler olmuştur^{1,3,6}. Bu bağlamda, puro, sigarillo, enfiye, çiğneme tütünü, nargile, elektronik sigara (e-sigara) vb diğer tütün tüketim biçimleri giderek artmaktadır. Tüketim paternlerindeki değişikliğin diğer bir nedeni ise sigara şirketleri tarafından sigaranın, düşük katranlı, filtreli gibi daha güvenli gösterilmeye çalışılmasıdır¹¹. Buna karşı filtreli ve düşük katranlı sigara kullanımı kişilerde daha derin solumaya ve daha kuvvetli bağımlılığa neden olmaktadır, ayrıca kanser risinde azalmaya değil santral skuamoz hücreli kanserin aksine periferik yerleşimli non-skuamoz kanser gelişimine neden olmaktadır^{11,12}. Zarar azaltma stratejilerinden yanıcı olmayan tütün ürünleri aktif bir tartışma olmaya devam ederken, sigarayı bırakmak sağlığı iyileştirmek için en uygun yaklaşım olarak görünmektedir.

ELEKTRONİK NİKOTİN İLETİM SİSTEMİ, ELEKTRONİK SİGARALAR

E-sigara (e-sigara veya elektronik nikotin dağıtım sistemleri [ENDS] olarak da bilinirler) tanıtımı ve kullanımındaki hızlı artış, son on yılda büyük ilgi gördü. ENDS, sıvı bir çözeltiyi buharlaştıran ve daha sonra buhar olarak akciğerlere solunan bir ısıtma elemanını etkinleştiren elektronik veya pille çalışan cihazlardı¹⁴. Sıvı solus-

KAYNAKLAR

- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
- United States Public Health Service Office of the Surgeon General; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General*. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020.
- Warren GW, Ostroff JS, Goffin JR. Akciğer cancer screening, cancer treatment, and addressing the continuum of health risks caused by tobacco. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:223–229.
- Croyle RT, Morgan GD, Fiore MC. Addressing a core gap in cancer care—the NCI moonshot program to help oncology patients stop smoking. *N Engl J Med* 2019;380(6):512–515.
- Canadian Partnership Against Cancer. Smoking cessation in cancer care across Canada. June 14, 2021. <https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2021/06/smoking-cessation-in-cancer-care-EN.pdf>. Accessed January 10, 2022.
- American Cancer Society. The tobacco atlas. <http://www.tobaccoatlas.org/>. Accessed January 10, 2022.
- Warren GW, Simmons VN. Tobacco use and the cancer patient: clinical effects, dependence, and cessation support. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362(24):2295–2303.
- Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res* 2004;6(6):899–912.
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000;393(1–3):295–314.
- Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013: 359–364.
- Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(4):351–364.
- Cummings KM, Ballin S, Smeaton D. The past is not the future in tobacco control. *Prev Med* 2020;140:106183.
- Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, et al. Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2015;33(8):952–963.
- Levy DT, Borland R, Lindblom EN, et al. Potential deaths averted in USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. *Tob Control* 2018;27(1):18–25.
- Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al. Overview of electronic nicotine delivery systems: a systematic review. *Am J Prev Med* 2017;52(2):e33–e66.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Public health consequences of e-cigarettes*. The National Academies Press; 2018.
- Belushkin M, Djoko DT, Esposito M, et al. Selected harmful and potentially harmful constituents levels in commercial e-cigarettes. *Chem Res Toxicol* 2020;33(2):657–668.
- Wei B, O'Connor RJ, Goniewicz ML, et al. Emerging chemicals of health concern in electronic nicotine delivery systems. *Chem Res Toxicol* 2020;33(10):2637–2646.
- U.S. Food and Drug Administration. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on advancing new policies aimed at preventing youth access to, and appeal of, flavored tobacco products, including e-cigarettes and cigars 2019. www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-advancing-new-policies-aimed-preventing-youth-access. Accessed January 10, 2022.
- Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019;380(7):629–637.
- Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9(9):CD010216.
- Simmons VN, Quinn GP, Harrell PT, et al. E-cigarette use in adults: a qualitative study of users' perceptions and future use intentions. *Addict Res Theory* 2016;24(4):313–321.
- Caraballo RS, Shafer PR, Patel D, et al. Quit methods used by US adult cigarette smokers, 2014–2016. *Prev Chronic Dis* 2017;14:E32.
- Correa JB, Brandon KO, Meltzer LR, et al. Electronic cigarette use among patients with cancer: Reasons for use, beliefs, and patient-provider communication. *Psychooncology* 2018;27(7):1757–1764.
- Borderud SP, Li Y, Burkhalter JE, et al. Electronic cigarette use among cancer patients: characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. *Cancer* 2014;120(22):3527–3535.
- McQueen N, Partington EJ, Harrington KF, et al. Smoking cessation and electronic cigarette use among head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(1):73–79.
- Akinboro O, Nwabudike S, Elias R, et al. Electronic cigarette use among survivors of smoking-related cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(12):2087–2094.
- Sanford NN, Sher DJ, Xu X, et al. Trends in smoking and e-cigarette use among US patients with cancer, 2014–2017. *JAMA Oncol* 2019;5(3): 426–428.
- Salloum RG, Huo J, Lee JH, et al. Tobacco and e-cigarette use among cancer survivors in the United States. *PLoS One* 2019;14(12):e0226110.
- Cummings KM, Dresler CM, Field JK, et al. E-cigarettes and cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014;9(4):438–441.
- Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: tobacco harm reduction. <http://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction-0>. Accessed January 10, 2022.
- Land SR, Toll BA, Moynihan CM, et al. Research priorities, measures, and recommendations for assessment of tobacco use in clinical cancer research. *Clin Cancer Res* 2016;22(8):1907–1913.
- Land SR, Warren GW, Crafts JL, et al. Cognitive testing of tobacco use items for administration to patients with cancer and cancer survivors in clinical research. *Cancer* 2016;122(11):1728–1734.
- Alberg AJ, Worley ML, Toozé JA, et al. The validity of self-reported recent smoking in head and neck cancer surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(6):990–995.
- Morales NA, Romano MA, Cummings KM, et al. Accuracy of self-reported tobacco use in newly diagnosed cancer patients. *Cancer Causes Control* 2013;24(6):1223–1230.
- Warren GW, Arnold SM, Valentino JP, et al. Accuracy of self-reported tobacco assessments in a head and neck cancer treatment population. *Radiother Oncol* 2012;103(1):45–48.
- Burris JL, Studts JL, DeRosa AP, et al. Systematic review of tobacco use after lung or head/neck cancer diagnosis: results and recommendations for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(10):1450–1461.
- Westmaas JL, Alcaraz KI, Berg CJ, et al. Prevalence and correlates of smoking and cessation-related behavior among survivors of ten cancers: findings from a nationwide survey nine years after diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(9):1783–1792.
- Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffery DD, et al. Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol* 2005;23(24):8884–8893.
- Klosky JL, Hum AM, Zhang N, et al. Smokeless and dual tobacco use among males surviving childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(6):1025–1029.
- Underwood JM, Townsend JS, Tai E, et al. Persistent cigarette smoking and other tobacco use after a tobacco-related cancer diagnosis. *J Cancer Surviv* 2012;6(3):333–344.
- Warren GW, Marshall JR, Cummings KM, et al. Practice patterns and perceptions of thoracic oncology providers on tobacco use and cessation in cancer patients. *J Thorac Oncol* 2013;8(5):543–548.
- Warren GW, Marshall JR, Cummings KM, et al. Addressing tobacco use in cancer patients: a survey of American Society of Clinical Oncology (ASCO) members. *J Oncol Pract* 2013;9(5):258–262.
- Gritz ER, Schacherer C, Koehly L, et al. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1999;21(5):420–427.
- Richter KP, Ellerbeck EF. It's time to change the default for tobacco treatment. *Addiction* 2015;110(3):381–386.
- Himelfarb-Blyth S, Vanderwater C, Hartwick J. Implementing a 3As and 'opt-out' tobacco cessation framework in an outpatient oncology setting. *Curr Oncol* 2021;28(2):1197–1203.
- Warren GW, Marshall JR, Cummings KM, et al. Automated tobacco assessment and cessation support for cancer patients. *Cancer* 2014;120(4):562–569.
- Tang MW, Oakley R, Dale C, et al. A surgeon led smoking cessation intervention in a head and neck cancer centre. *BMC Health Serv Res* 2014;14:636.
- US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2021;325(10):962–970.
- Black WC, Ilana FG, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the national lung screening trial. *N Engl J Med* 2014;371:1793–1802.
- Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, et al. The association between smoking abstinence and mortality in the national lung screening trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(5):534–541.
- Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS, et al. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. *Cancer* 2016;122:1150–1159.
- Poghosyan H, Sheldon LK, Cooley ME. The impact of computed tomography screening for lung cancer on smoking behaviors: a teachable moment. *Cancer Nurs* 2012;35(6):446–475.
- Taylor KL, Cox LS, Zincke N, et al. Akciğer cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Akciğer Cancer* 2007;56(1):125–134.
- Townsend CO, Clark MM, Jett JR, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma. *Cancer* 2005;103(10):2154–2162.
- Piñero B, Simmons VN, Palmer AM, et al. Smoking cessation interventions within the context of low-dose computed tomography lung cancer screening: a systematic review. *Akciğer Cancer* 2016;98:91–98.
- Ostroff JS, Copeland A, Borderud SP, et al. Readiness of lung cancer screening sites to deliver smoking cessation treatment: current practices, organizational priority, and perceived barriers. *Nicotine Tob Res* 2016;18(5):1067–1075.
- Joseph AM, Rothman AJ, Almirall D, et al. Akciğer cancer screening and smoking cessation clinical trials. SCALE (smoking cessation within the context of lung cancer screening) collaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(2):172–182.
- Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Primary causes of death after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):433–440.
- “When Analyzing Meaningful Progress, We Can't Ignore the Obvious”

- IASLC Lectureship Award for Tobacco Control, International Association for the Study of Akciğer Cancer, Tobacco Control, September 2021 (<https://wcl2021.iaslc.org/lectureship-awards/>). Accessed January 10, 2022.
62. Ford MB, Sigurdson AJ, Petrusis ES, et al. Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors. *Cancer* 2003;98(7): 1457–1464.
 63. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Akciğer cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):182–192.
 64. Warren GW, Cartmell KB, Garrett-Mayer E, et al. Attributable failure of first-line cancer treatment and incremental costs associated with smoking by patients with cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(4):e191703.
 65. Iragorri N, Essue B, Timmings C, et al. The cost of failed first-line cancer treatment related to continued smoking in Canada. *Curr Oncol* 2020;27(6):307–312.
 66. Djalalov S, Masucci L, Isaranuwachai W, et al. Economic evaluation of smoking cessation in Ontario's regional cancer programs. *Cancer Med* 2018; 7(9):4765–4772.
 67. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, et al. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Akciğer Cancer* 2005;47(3):351–359.
 68. Chen J, Jiang R, Garces YI, et al. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients. *Akciğer Cancer* 2010;67(2):221–226.
 69. Al-Mamgani A, van Rooij PH, Mehilal R, et al. Radiotherapy for T1a glottic cancer: the influence of smoking cessation and fractionation schedule of radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(1):125–132.
 70. Sheikh M, Mukeriyva A, Shangina O, et al. Postdiagnosis smoking cessation and reduced risk for lung cancer progression and mortality: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1232–1239.
 71. Roach MC, Rehman S, DeWees TA, et al. It's never too late: smoking cessation after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(1):12–18.
 72. Tao L, Wang R, Gao YT, et al. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Bio-markers Prev* 2013;22(12):2404–2411.
 73. Dobson Amato KA, Hyland A, Reed R, et al. Tobacco cessation may improve lung cancer patient survival. *J Thorac Oncol* 2015;10(7):1014–1019.
 74. Browman GP, Mohide EA, Willan A, et al. Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study. *Head Neck* 2002;24(12):1031–1037.
 75. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1315–1322.
 76. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009;88(2):362–370.
 77. Heiden BT, Eaton DB Jr, Chang SH, et al. Assessment of Duration of Smoking Cessation Prior to Surgical Treatment of Non-small Cell Akciğer Cancer. *Ann Surg* 2021.
 78. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg* 2002;73(2):420–425.
 79. Jung KH, Kim SM, Choi MG, et al. Preoperative smoking cessation can reduce postoperative complications in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2015;18(4):683–690.
 80. Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, et al. Determination of the duration of pre-operative smoking cessation to improve wound healing after head and neck surgery. *Anesthesiology* 2005;102(5):892–896.
 81. van der Voet JC, Keus RB, Hart AA, et al. The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(2):247–255.
 82. Sloan JA, Zhao X, Novotny PJ, et al. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1498–1504.
 83. Vissers PA, Thong MS, Pouwer F, et al. Prospectively measured lifestyle factors and BMI explain differences in health-related quality of life between colorectal cancer patients with and without comorbid diabetes. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2591–2601.
 84. Bloom EL, Oliver JA, Sutton SK, et al. Post-operative smoking status in lung and head and neck cancer patients: association with depressive symptomatology, pain, and fatigue. *Psychooncology* 2015;24(9):1012–1019.
 85. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006;130:1784–1790.
 86. Gritz ER, Carmack CL, de Moor C, et al. First year after head and neck cancer: quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17(1):352–360.
 87. Safavy S, Kilday PS, Slezak JM, et al. Effect of a smoking cessation program on sexual function recovery following robotic prostatectomy at kaiser permanente southern California. *Perm J* 2017;21:16–138.
 88. Al-Mamgani A, van Rooij PH, Woutersen DP, et al. Radiotherapy for T1–N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clin Otolaryngol* 2013;38(4):306–312.
 89. Luo SJ, Choi E, Aredo JV, et al. Smoking cessation after lung cancer diagnosis and the risk of second primary lung cancer: the multiethnic cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5(5):pkab076.
 90. Aredo JV, Luo SJ, Gardner RM, et al. Tobacco smoking and risk of second primary lung cancer. *J Thorac Oncol* 2021;16(6):968–979.
 91. Warren GW, Sobus S, Gritz ER. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e568–e580.
 92. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2012;122(Suppl 2):S13–S33.
 93. Peck BW, Dahlstrom KR, Gan SJ, et al. Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers. *Head Neck*. 2012;35(6):794–799.
 94. Paik PK, Johnson ML, D'Angelo SP, et al. Driver mutations determine survival in smokers and never-smokers with stage IIIB/IV lung adenocarcinomas. *Cancer* 2012;118(23):5840–5847.
 95. Reck M, Blais N, Juhasz E, et al. Smoking history predicts sensitivity to PARP inhibitor veliparib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12(7):1098–1108.
 96. Ramalingam SS, Novello S, Guclu SZ, et al. Veliparib in combination with platinum-based chemotherapy for first-line treatment of advanced squamous cell lung cancer: a randomized, multicenter Phase III study. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3633–3644.
 97. Takamochi K, Hara K, Hayashi T, et al. Programmed death-ligand 1 expression and its associations with clinicopathological features, prognosis, and driver oncogene alterations in surgically resected lung adenocarcinoma. *Akciğer Cancer* 2021;161:163–170.
 98. Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(12):1726–1735.
 99. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124–128.
 100. Dai L, Jin B, Liu T, et al. The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *E-ClinicalMedicine* 2021;38:100990.
 101. Marin VP, Pytynia KB, Langstein HN, et al. Serum cotinine concentration and wound complications in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:451–457.
 102. Peters EN, Torres E, Toll BA, et al. Tobacco assessment in actively accruing national cancer institute cooperative group program clinical trials. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2869–2875.
 103. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK63952/>. Accessed January 10, 2022.
 104. Land SR. Methodologic barriers to addressing critical questions about tobacco and cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2030–2032.
 105. Rojewski AM, Baldassarri S, Cooperman NA, et al. Exploring issues of comorbid conditions in people who smoke. *Nicotine Tob Res* 2016;18(8): 1684–1696.
 106. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):3–9.
 107. Warren GW, Ward KD. Integration of tobacco cessation services into multi-disciplinary lung cancer care: rationale, state of the art, and future directions. *Transl Akciğer Cancer Res* 2015;4(4):339–352.
 108. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, et al. Successes and failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients. *Cancer* 2006;106(1): 17–27.
 109. Smith S, McCarthy D, Japuntich S, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2148–2155.
 110. Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:1–8.
 111. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000031.
 112. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009;70(12): 1688–1697.
 113. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):56–63.
 114. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507–2520.
 115. Warren GW, Dibaj S, Hutson A, et al. Identifying targeted strategies to improve smoking cessation support for cancer patients. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1532–1537.
 116. Cinciripini PM, Karam-Hage M, Kypriotakis G, et al. Association of a comprehensive smoking cessation program with smoking abstinence among patients with cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(9):e1912251.
 117. Notier AE, Hager P, Brown KS, et al. Using a quitline to deliver opt-out smoking cessation for cancer patients. *JCO Oncol Pract* 2020;16(6): e549–e556.
 118. Posadzki P, Mastellos N, Ryan R, et al. Automated telephone communication systems for preventive healthcare and management of long-term conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12(12):CD0009921.
 119. Graham AL, Carpenter KM, Cha S, et al. Systematic review and meta-analysis of Internet interventions for smoking cessation among adults. *Subst Abuse Rehabil* 2016;7:55–69.

3 Yaşam Tarzı Faktörleri



Justin C. Brown, Tracy E. Crane, Jeffrey A. Meyerhardt, ve Jennifer A. Ligibel
Çeviren : Nilay Şengül

GİRİŞ

Aşırı yağlanma, fiziksel hareketsizlik ve düşük beslenme kalitesi gibi yaşam tarzı faktörlerinin kanser riskine ve sonuçlarına katkıda bulunduğu dair artan kanıtlar mevcuttur.¹ Dünya Kanser Araştırma Fonu, bu faktörlerin her yıl Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanserlerin %18'inden sorumlu olduğunu ve yılda 300.000'den fazla yeni kanser vakasına neden olduğunu tahmin etmektedir.² Çalışmalar ayrıca yaşam tarzı faktörlerinin kanser teşhisinden sonra hastalık ve tedavi sonuçlarını etkilemeye devam ettiğini göstermektedir. Obezitenin ve diğer olumsuz enerji dengesi faktörlerinin artan prevalansı göz önüne alındığında, birincil korunma ve onkoloji hizmet sağlayıcılarından kanser riskini azaltmak ve hastaları için uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için kanıta dayalı öneriler sunmaları giderek daha fazla talep edilmektedir.

Bu bölüm, yaşam tarzı faktörlerini kanser riski ve sonuçlarıyla (nüks etme ve ölüm oranı gibi) ilişkilendiren gözlemsel verilere genel bir bakışın yanı sıra kilo kaybının, artan egzersizin ve diyet değişikliğinin kanser riski ve sonuçları üzerindeki potansiyel faydalarını test eden randomize kontrollü çalışmalardan (RCTs) elde edilen verilerin gözden geçirilmesini sağlamaktadır. Bu bölüm dört ana başlıktan oluşmaktadır: ilki obeziteye, ikincisi fiziksel aktivite ve sedanter davranışa, üçüncüsü beslenmeye ve dördüncüsü mekanik veriler, klinik uygulama kılavuzları ve onkoloji camiasında bu alanlara ilişkin farkındalığı artırma çabalarına odaklanmaktadır. Bu bölüm, enerji dengesiyle ilgili tüm verilerin kapsamlı bir incelemesi değildir, daha çok onkoloji uzmanlarının obezite, fiziksel aktivite ve beslenme biliminin mevcut durumunu anlamaya başlaması için bir başlangıç niteliğindedir.

OBEZİTE

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığını (kilogram cinsinden) boyun karesine (metre cinsinden) bölerek boya göre vücut ağırlığını ölçmek için kullanılır. Obezitenin kesin tanımı konusunda tartışmalar olmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi VKİ ≥ 30 kg/m² olarak tanımlamaktadır.³ Dünya çapında, yetişkin nüfusun beşte biri, yaklaşık 640 milyon kişi obezdir.⁴ Obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve kanser dahil olmak üzere birçok önemli hastalığa yakalanma ve bunlardan ölme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaklaşık iki yetişkinden biri 2030⁵ yılına kadar obeziteye sahip olacak ve Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite ile ilişkili hastalıklara yapılan yıllık harcamanın o yıl itibarıyla 66 milyar dolara ulaşacağı tahmin ediliyor (6). ABD popülasyonunda artan obezite prevalansı ve azalan sigara içme oranları göz önüne alındığında⁷, obezite, yeni kanser vakalarının %20'si ve obeziteye atfedilebilen kansere bağlı ölümlerin %17'si ile önlenabilir önde gelen kanser nedeni olarak sigarayı hızla geride bırakmaya başlamıştır.⁸ Ancak yetişkin nüfusun yaklaşık dörtte üçü obezite ve kanser arasındaki ilişkinin farkında değil⁹.

Obezite ve Kanser Riski

2003 yılında, 900.000 ABD'li yetişkin üzerinde yapılan dönüm noktası niteliğindeki bir çalışma, obezitesi olan erkek ve kadınların,

normal kilolu erkekler ve kadınlara kıyasla sırasıyla %52 ve %62'ye kadar daha fazla kansere yakalanma ve ölme olasılığının olduğunu gösterdi¹⁰. Bu ufuk açıcı çalışmayı takiben, düzinelerce ilave vaka kontrol ve kohort çalışması, vücut ağırlığı ile kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendirdi. 2016 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), obezitenin kanser riski üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 21 bağımsız uluslararası uzmandan oluşan bir çalışma grubu topladı. Bu çalışma grubu, obezite ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştıran 1.000'den fazla çalışmayı sistematik olarak gözden geçirdi ve obezitenin 13 farklı kanser türüne yakalanma riskinin artmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varmak için yeterli kanıt olduğunu belirledi (Tablo 3.1)¹¹.

Obezite ile ilişkili artan malignite riski, en güçlü endometrial kanserdedir (Rölatif Risk: 7.1). Obezite ve risk arasındaki bağlantının özellikle güçlü olduğu diğer kanserler arasında özofagus adenokarsinomu, mide kardiyak tümörü, karaciğer, renal hücreli kanser ve multipl miyelom (Göreceli Riskler $\geq 1,5$) yer alır. Obezite ile ilişkili olmayan kanserler, genellikle sigara içmenin güçlü bir risk faktörü olduğu kanserlerdir, çünkü sigara ve obezite ters orantılıdır¹².

Gözlemsel veriler ayrıca kilo kaybının kanser geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir¹³⁻¹⁸. Gözlemle 10 yıllık medyan takip sırasında 6.930 invaziv meme kanserli 180.885 birey dahil olmak üzere 10 postmenopozal kadın kohortunun toplu bir analizi, kilo kaybı ile meme kanseri riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösterdi¹⁶. Sabit kilolu (± 2 kg) kadınlarla karşılaştırıldığında, >2 ila 4,5 kg kaybeden kadınların meme kanseri riskinde %18 azalma (Hazard Ratio [HR] = 0,82, %95 güven aralığı [CI] = 0,70 ila 0,96), $>4,5$ ila <9 kg kaybeden kadınların riskinde %25 azalma (HR = 0,75, %95 CI = 0,63 ila 0,90) ve ≥ 9 kg kaybeden kadınların riskinde %32 azalma vardı (HR = 0,68, %95 CI = 0,50 ila 0,93).

Benzer şekilde, Kadın Sağlığı Girişimi Gözlemsel Çalışması-na (WHI-OS) katılan 50 ila 79 yaşları arasındaki 58.667 menopoz sonrası kadın arasında, 3 yılda ≥ 5 'lik kilo kaybını objektif olarak ölçtüler ve kasıtlı olarak kendileri tarafından bildirilen kilo kaybı, obezite ile ilişkili kanser riskinde %12 göreceli risk azalması sağlarken [HR: 0,88, %95 CI: 0,80 ila 0,98]; kişinin istemeyerek verdiği ≥ 5 kilo kaybı ise kanser riski ile ilişkili değildi (HR: 0,99, %95 CI: 0,88, 1,12)¹³. WHI-OS'de isteyerek kasıtlı kilo vermesinin faydası en çok endometrium kanserleri içindi^{14,15}.

Obezite cerrahisi kohortlarından elde edilen gözlemsel veriler, bariatrik cerrahi geçiren bireylerde özellikle obezite ile ilişkili kanserler olmak üzere kanser insidansında çarpıcı bir azalma olduğunu göstermektedir^{19,20}. Bariatrik cerrahi geçiren 304.516 obezite hastası ve 8.492.408 eşleştirilmiş kontrol dahil olmak üzere 21 kohort çalışmasının yakın tarihli bir meta-analizi, obezite cerrahisi geçiren obez bireylerin, bu prosedürün uygulanmadığı bireylere kıyasla neredeyse %50 daha düşük kanser ve kanserden ölüm riskine sahip olduğunu bulmuştur. (OR = 0,56, %95 CI = 0,46 - 0,68 kanser riski için ve OR = 0,56, %95 CI = 0,41 - 0,75 kanser mortalitesi için). Alt grup analizinde, bariatrik cerrahinin faydaları, ortalama risk azalmasının %38 olduğu (P < 0,0001) meme ve endometrium gibi obezite ile ilişkili kanserlerin önlenmesinde özellikle etkiliydi (P < 0,0001)²⁰.

takipte, progresyona kadar geçen süre (progresyon tanımı; PSA'nın 10 ng/mL veya daha yüksek olması, PSA ikiye katlanma süresinin 3 yıldan az olması veya takip biyopsisinde patolojik progresyon olması) diyet kolu ve kontrol grupları arasında benzerdi (HR 0.96, %95 CI 0.75 ila 1.24).

Kanser sonuç son noktaları (WINS ve WHEL dahil ancak MEAL hariç) içeren diyet uygulayan RCT'lerine ilişkin 2019 Cochrane incelemesi, %86,5'i kadın olan (n = 6.282) 7.259 katılımcıyı içeren 25 çalışma belirledi. Bu incelemeye dahil edilen diyet uygulamaları, nüks, genel sağkalım veya ikinci primer malignite riskini etkilemedi⁹⁶. Yazarlar, mevcut kanıtlara dayanarak, diyet uygulamalarının meyve ve sebze porsiyonlarını ve diyet kalitesini ve potansiyel olarak lif alımını iyileştirmede yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır. DIANA-5, SUCCSS-C, LIVES ve BWEL çalışmaları dahil olmak üzere birçok yeni çalışma, meme ve yumurtalık kanseri olan hastalarda artan fiziksel aktivite ile birlikte diyet değişikliğinin kanser sonuçları üzerindeki etkisi hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

MEKANİSTİK VERİLER

Obeziteyi, fiziksel aktivite ve beslenmeyi kanser riski ve prognoz ile ilişkilendiren spesifik biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Düşük dereceli sistemik inflamasyon, sağlıklı insülin konsantrasyonları gibi obezite ile ilişkili metabolik anormalliklerin ve leptin ve seks steroid hormonları gibi diğer metabolik hormonların, habis hücre büyümesini ve ilerlemesini teşvik eden bir konak tümör mikro ortamını destekleyebileceği varsayılmaktadır⁹⁷. 2016 IARC çalışma grubu, obezite ile kanser riski ve prognoz arasındaki ilişkinin fizyolojik araçları olarak enflamasyonu ve seks steroidlerini ima eden güçlü kanıtlar ve insülin/insülin benzeri büyüme faktörlerini ima eden orta düzeyde kanıtlar olduğu sonucuna varmıştır¹¹.

Fiziksel aktivite ve beslenmenin, seks steroidleri ve metabolik hormonlar, inflamasyon ve bağışıklık dahil olmak üzere çoklu mekanizmalar yoluyla çeşitli kanser riskini azaltabileceği varsayılmıştır^{98,99}. Biyobelirteç uç noktaları ile randomize kontrollü çalışmaları inceleyen sistematik incelemeler, fiziksel aktivite ve beslenmenin dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını, insülin benzeri büyüme faktörlerini, iltihaplanmayı ve muhtemelen bağışıklığı olumlu yönde değiştirebileceği sonucuna vardı^{100,101}.

KANSER ÖNLEME VE KONTROLÜ İÇİN YAŞAM TARZI KILAVUZLARI

Yaşam tarzı faktörlerinin kanser riskini ve sonuçlarını etkilediğine dair artan kanıtlar göz önüne alındığında, bazı gruplar diyet, fiziksel aktivite ve kilo yönetiminin kanseri önleme ve kontrol stratejilerine dahil etmesi için kılavuzlar geliştirmiştir^{71,102}.

Sürekli Güncelleme Projesi aracılığıyla WCRE, yaşam tarzı faktörlerini kanser riskine bağlayan kanıtların güncellenmiş bir özeti sunar. Bu kanıtlara ve uzman panellerinin fikir birliğine dayanan Amerikan Kanser Derneği, 20 yılı aşkın bir süredir hem kanserin önlenmesi hem de kontrolü için diyet ve fiziksel aktivite önerileri yayınladı⁶⁶. Bu yönergeler, bireylerin sağlıklı bir kiloya ulaşmalarını ve bu kiloyu korumalarını, fiziksel olarak aktif olmalarını, her yaşta sağlıklı bir beslenme modelini izlemelerini ve alkol alımından kaçınmalarını veya sınırlamalarını önermektedir. Son olarak, Amerikan Spor Hekimliği Koleji Yuvarlak Masa Raporu, yorgunluk, kaygı, depresyon ve lenfödem dahil olmak üzere kanser tedavisinin ortak yan etkilerini hafifletmek için egzersiz kullanımı için FITT reçeteleri sağlar. Birlikte ele alındığında, bu çabalar onkoloji klinisyenlerine hastalarına kanseri önleme ve kontrol etmede sağlıklı bir yaşam tarzının önemi hakkında danışmanlık yapma konusunda önemli bir çerçeve sağlar.

SONUÇ

Çok sayıda kanıt, obezite, fiziksel aktivite ve diyetin kanser riski ve sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezite, fiziksel hareketsizlik ve yetersiz beslenmenin dünya genelindeki epidemik seviyeleri göz önüne alındığında, onkoloji uzmanlarının, obezitesi olan ve/veya fiziksel olarak aktif olmayan hastaların yüksek bir oranıyla karşılaşması muhtemeldir ve kilo yönetimini düzenli fiziksel aktiviteye katılarak ve hastalarını sağlıklı bir diyet modelini takip ederek sağlıklı yaşam tarzı uygulamalarını teşvik etmeye yardımcı olmak için benzersiz bir konuma sahiptirler.

Onkoloji hastalarında enerji dengesi çalışması emekleme aşamasındadır ve veriler hızla ortaya çıkmaktadır. Pek çok kıskırtıcı soru devam ediyor (103) ve çok sayıda klinik çalışma devam ediyor. Bu ek veriler, malignite teşhisi konan bireylerde kanseri önlemede ve sonuçları iyileştirmede yaşam tarzı değişikliğinin rolü için daha kesin, kanıta dayalı rehberlik sağlayacaktır.

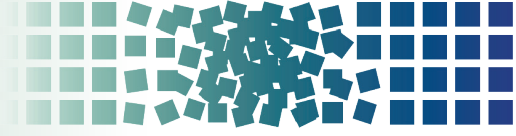
KAYNAKLAR

1. Alfano CM, Bluethmann SM, Tesaro G, et al. NCI funding trends and priorities in physical activity and energy balance research among cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(1):djv285.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Available <https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/>
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization, 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
4. Collaboration NRE. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377–1396.
5. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med* 2019;381(25):2440–2450.
6. Wang YC, McPherson K, Marsh T, et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011;378(9793):815–825.
7. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, et al. American society of clinical oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3568–3574.
8. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15(6):556–565.
9. Research UC. Public knowledge of the link between obesity and cancer. Cancer Research UK. 2016. (https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/obesity_awareness_executive_summary_final.pdf).
10. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–1638.
11. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794–798.
12. Gruber J, Frakes M. Does falling smoking lead to rising obesity? *J Health Econ* 2006;25(2):183–197.
13. Luo J, Hendryx M, Manson JE, et al. Intentional weight loss and obesity-related cancer risk. *JNCI Cancer Spectr* 2019;3(4):pkz054.
14. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer* 2019;125(2):205–212.
15. Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, et al. Intentional weight loss and endometrial cancer risk. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1189–1193.
16. Teras LR, Patel AV, Wang M, et al. Sustained weight loss and risk of breast cancer in women 50 years and older: a pooled analysis of prospective data. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(9):929–937.
17. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(12):1447–1452.
18. Wood GC, Bailey-Davis L, Benotti P, et al. Effects of sustained weight

- loss on outcomes associated with obesity comorbidities and healthcare resource utilization. *PLoS One* 2021;16(11):e0258545.
19. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(4):796–802.
 20. Zhang K, Luo Y, Dai H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer risk: evidence from meta-analysis. *Obes Surg* 2020;30(4):1265–1272.
 21. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25(10):1901–1914.
 22. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1370–1378.
 23. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, et al. Weight gain after breast cancer diagnosis and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv275.
 24. Brown JC, Meyerhardt JA. Obesity and energy balance in GI cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4217–4224.
 25. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(4):486–501.
 26. Joshi CE, Mondul AM, Menke A, et al. Weight gain is associated with an increased risk of prostate cancer recurrence after prostatectomy in the PSA era. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(4):544–551.
 27. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):184–190.
 28. Yang L, Drake BF, Colditz GA. Obesity and Diğer Kanseler. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4231–4237.
 29. Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(8):940–953.
 30. Brown JC, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(7):1200–1208.
 31. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25(6):329–343.
 32. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):959–966.
 33. Deluche E, Leobon S, Desport JC, et al. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer* 2018;26(3):861–868.
 34. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(6):798–804.
 35. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 2016;57:58–67.
 36. Xiao J, Mazurak VC, Olobatuyi TA, et al. Visceral adiposity and cancer survival: a review of imaging studies. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016;27(2):e12611.
 37. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2008;15(8):2164–2172.
 38. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol* 2004;22(4):648–657.
 39. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3157–3165.
 40. Bao T, Basal C, Seluzicki C, et al. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Mem Cancer Res Treat* 2016;159(2):327–333.
 41. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, et al. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011;19(6):853–857.
 42. Huo J, Smith BD, Giordano SH, et al. Post-mastectomy breast reconstruction and its subsequent complications: a comparison between obese and non-obese women with breast cancer. *Mem Cancer Res Treat* 2016;157(2):373–383.
 43. Renehan AG, Harvie M, Cutress RI, et al. How to manage the obese patient with cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4284–4294.
 44. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):30–67.
 45. Look ARG, Yeh HC, Bantle JP, et al. Intensive weight loss intervention and cancer risk in adults with type 2 diabetes: analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(9):1678–1686.
 46. Brown JC, McTiernan A. Obesity and cancer: it's causal and...reversible? *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(9):1575.
 47. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, et al. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD012110.
 48. Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, et al. The German SUCCESS Cstudy – the first European lifestyle study on breast cancer. *Mem Care (Basel)* 2010;5(6):395–400.
 49. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:e22–e33.
 50. Janni W, Rack BK, Friedl TW, et al. Lifestyle intervention and effect of disease free survival in early breast cancer patients: interim analysis from the randomized SUCCESS C study. *Cancer Res* 2019;79(4):GS5–03.
 51. Ligibel JA, Barry WT, Alfano C, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of weight loss in adjuvant treatment of overweight and obese women with early breast cancer (Alliance A011401): study design. *NPJ Mem Cancer* 2017;3:37.
 52. Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and breast cancer prognosis: evidence, challenges, and opportunities. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4203–4216.
 53. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100(2):126–131.
 54. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380(9838):219–229.
 55. van Dam RM, Li T, Spiegelman D, et al. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ* 2008;337:a1440.
 56. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet* 2016;388(10051):1311–1324.
 57. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;9(11):e1001335.
 58. Knox EC, Eslinger DW, Biddle SJ, et al. Lack of knowledge of physical activity guidelines: can physical activity promotion campaigns do better? *BMJ open* 2013;3(12):e003633.
 59. Fund WCR, Research Afic. Diet, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective: Amer Inst for Cancer Research, 2007. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>.
 60. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176(6):816–825.
 61. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1252–1261.
 62. Schmid D, Leitzmann M. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25(7):1293–1311.
 63. Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, et al. Physical activity and survival after prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(4):576–585.
 64. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011;29(6):726–732.
 65. Shen D, Mao W, Liu T, et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014;9(8):e105709.
 66. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):243–274.
 67. Courneya KS, Booth CM, Gill S, et al. The colon health and life-long exercise change trial: a randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol* 2008;15(6):279–285.
 68. Newton RU, Galvao DA. Accumulating evidence for physical activity and prostate cancer survival: time for a definitive trial of exercise medicine? *Eur Urol* 2016;70(4):586–587.
 69. Thomson CA, Crane TE, Miller A, et al. A randomized trial of diet and physical activity in women treated for stage II-IV ovarian cancer: rationale and design of the Lifestyle Intervention for Ovarian Cancer Enhanced Survival (LIVES): An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-225) Study. *Contemp Clin Trials* 2016;49:181–189.
 70. Bruno E, Krogh V, Gargano G, et al. Adherence to dietary recommendations after one year of intervention in breast cancer women: The DIANA-5 Trial. *Nutrients* 2021;13(9):2990.
 71. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(11):2375–

- 2390.
72. U.S. Department of Health and Human Services USDHA. 2020–2025 Dietary Guidelines for Americans. 2020. (https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf).
 73. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(4):245–271.
 74. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at www.dietandcancerreport.org
 75. Wang L, Du M, Cudhea F, et al. Disparities in health and economic burdens of cancer attributable to suboptimal diet in the United States, 2015–2018. *Am J Public Health* 2021;111(11):2008–2018.
 76. Zhang FF, Cudhea F, Shan Z, et al. Preventable cancer burden associated with poor diet in the United States. *JNCI Cancer Spectr* 2019;3(2):pkz034.
 77. Lee-Kwan SH, Moore LV, Blanck HM, et al. Disparities in state-specific adult fruit and vegetable consumption—United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(45):1241–1247.
 78. Good M, Braun AC, Taylor CA, et al. US adults fall short of the dietary guidelines for cancer prevention regardless of BMI category. *J Acad Nutr Diet* 2021;S2212–2672(21)00120–9.
 79. WCRF/AICR. Continuous Update Project (CUP) Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Ovarian Cancer. 2018. (<https://www.wcrf.org/sites/default/files/Ovarian-cancer-report.pdf>).
 80. Steck SE, Murphy EA. Dietary patterns and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2020;20(2):125–138.
 81. Jochims SHJ, Van Osch FHM, Bryan RT, et al. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature. *BMJ Open* 2018;8(2):e014530.
 82. Molina-Montes E, Salamanca-Fernández E, Garcia-Villanova B, et al. The impact of plant-based dietary patterns on cancer-related outcomes: a rapid review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12(7):2010.
 83. Terranova CO, Protani MM, Reeves MM. Overall dietary intake and prognosis after breast cancer: a systematic review. *Nutr Cancer* 2018;70(2): 153–163.
 84. Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, et al. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev* 2016;74(12):737–748.
 85. Hurtado-Barroso S, Trius-Soler M, Lamuela-Raventós RM, et al. Vegetable and fruit consumption and prognosis among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Adv Nutr* 2020;11(6): 1569–1582.
 86. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2012;96(1): 123–132.
 87. Qiu S, Jiang C. Soy and isoflavones consumption and breast cancer survival and recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019; 58(8):3079–3090.
 88. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(6):629–642.
 89. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(6):643–654.
 90. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. Low-fat dietary pattern and breast cancer mortality in the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2919–2926.
 91. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298(3):289–298.
 92. Chlebowski R, Blackburn G, Hoy M, et al. Survival analyses from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome. *American Society of Clinical Oncology*. Chicago, IL: Journal of Clinical Oncology; 2008:abstr 522.
 93. Pierce J, Natarajan L, Caan B, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298(3):289–298.
 94. Parsons JK, Zahrh D, Mohler JL, et al. Effect of a behavioral intervention to increase vegetable consumption on cancer progression among men with early-stage prostate cancer: the MEAL randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323(2):140–148.
 95. Burden S, Jones DJ, Sremanakova J, et al. Dietary interventions for adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(11):CD011287.
 96. Himbert C, Delphan M, Scherer D, et al. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link—a systematic review. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017;10(9):494–506.
 97. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(3):205–211.
 98. Lampe JW. Diet and cancer prevention research: from mechanism to implementation. *J Cancer Prev* 2020;25(2):65–69.
 99. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(11):815–840.
 100. Gray A, Dang BN, Moore TB, et al. A review of nutrition and dietary interventions in oncology. *SAGE Open Med* 2020;8:2050312120926877.
 101. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous update project: diet, nutrition, physical activity and the prevention of cancer. (<https://www.wcrf.org/dietandcancer/summary-thirdexpert-report>).
 102. Courneya KS, Rogers LQ, Campbell KL, et al. Top 10 research questions related to physical activity and cancer survivorship. *Res Q Exerc Sport* 2015; 86(2):107–116.
 103. Doleman B, Mills KT, Lim S, et al. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2016; 20(8):517–535.

4 Genetik Danışmanlık ve Genetik Testler



Danielle C. Bonadies, Meagan B. Farmer, ve Ellen T. Matloff

Çeviren : Ahmet Baran

ONKOLOJİDE GENETİK TESTLERİN DURUMU

Son 25 yılda kanserle ilgili genetik testlerdeki değişiklikler daha kapsamlı, daha yaygın hale gelmiş ve sürekli bir gelişim sergilemektedir. Geçmişte, kanser hastalarının yalnızca küçük bir bölümü, kişisel veya ailesel kanser öykülerine dayalı olarak herediter genetik testler için aday olabilmekteydi. Günümüzde ise kanser tanısı alan birçok kişi herediter ve/veya somatik testler için aday olarak görülmektedir.¹ Gerek somatik gerekse herediter genetik testlerin sonuçları, tedavide en iyi yaklaşım için daha kesin kararlar alınmasına yardımcı olmaktadır. Herediter genetik testlerin sonuçları ek primer kanser riskine ilişkin bilgiler de sağlayabilir ve kanser taramalarının yoğunlaştırılmasıyla risk azaltıcı müdahalelerden (örn. risk azaltıcı ameliyat, önleyici-kemo) yarar görebilecek, risk altındaki akrabaların belirlenmesine yardımcı olma amacıyla da kullanılabilir.

Ayrıca, kanserle ilgili aile öyküsü (maternal ve/veya paternal) olan ve kanserden etkilenmemiş birçok kişi de herediter genetik testler için adaydır. Kişinin kalıtsal olarak kansere yakalanma riskinin olduğunu belirlemek ve uygun taramaların yanı sıra risk azaltma planlarının uygulanması, o kişinin kansere yakalanma veya kanser nedeniyle ölme riskini anlamlı ölçüde azaltabilir. Herediter genetik testler, doğru şekilde istem yapıp yorumlanmaları durumunda hayat kurtarıcı olmalarının yanı sıra sağlık hizmetleri sistemi genelinde maddi tasarruf ve kaynakların uygun kullanımını da sağlar.

Genetik test seçenekleri ve modelleri katlanan bir hızla artmaktadır.² Genetik testlerin güncel durumuna genel bir bakış sağlayan 2018 tarihli bir çalışmada, pazarda yaklaşık 75,000 genetik test olduğu ve her gün 10 yeni testin pazara sunulduğu tahmininde bulunulmaktadır.³ Kanser, genomik tıbbın öncüsüdür ve NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü), genomik bilginin düzenli kullanımının 2025 yılına kadar tüm klinik ortamlarda butik uygulamadan ana akım uygulamaya geçerek genomik testleri tam kan sayımı kadar rutin bir duruma getireceğini öngörmektedir.^{4,5} Farmakogenomik bilgiler, ilaç etkililiğini giderek daha iyi hale getirmekte, advers olayları azaltmakta ve maliyetleri düşürmektedir.⁶ Hücresiz DNA (cfDNA), 2030 yılına kadar kanser gözetiminin temel dayanağı durumuna gelecek ve kanser tespiti için cfDNA'nın kullanıldığı kan bazlı testler, geleneksel kanser tarama yöntemleriyle kombinasyon halinde kullanılacaktır.^{6,7} Proaktif sağlık alanında tüketici tarafından başlatılan tıbbi kullanıma uygun genetik testlerin yanı sıra tıbbi kullanıma uygun sonuçlar vermeyen, doğrudan tüketiciye yönelik genetik testler de, aksi koşullarda genetik test önerilmeyecek olan, kanser riski yüksek bireyleri belirlemektedir.⁸ Genetik testlerin bugün ve önümüzdeki on yılda onkoloji tedavilerini etkileyeceği yolların sınırsız görüldüğü söylenebilir.

GENETİK DANIŞMANLARIN GELİŞEN ROLÜ

Geleneksel olarak, kalıtsal kanser riskine ilişkin genetik testler genellikle sertifikalı genetik danışmanların yardımıyla kanser genetiği danışmanlığı veya multidisipliner klinikler ortamında gerçekleştirilmiştir. Genetik danışma, genetiğin hastalığa katkılarının tıbbi, psikolojik ve ailesel sonuçlarını anlama ve bunlara uyum sağlama noktasında bireylere yardımcı olma sürecidir.⁹ Genetik danışmanlar, bazıları onkoloji alanında uzmanlaşmış olmak üzere, genetik danışmanlık sun-

ma konusunda lisansüstü eğitim almış sağlık mesleği mensuplarıdır.

Genetik danışmanlar, genetik testlerdeki hızlı gelişmeleri yönetebilmek açısından iyi konumlandırılmıştır. Söz konusu alan, sertifikalı genetik danışmanların sayısının önümüzdeki 10 yıl içinde ikiye katlanacağı yönündeki öngörüyle istikrarlı bir şekilde büyümektedir.² Öte yandan, genetik danışmanlık için daha iyi geri ödeme modellerinin oluşturulması gerekmektedir. Hastalarla doğrudan ilgilenen genetik danışmanlar, bazı eyaletlerde klinik hizmetler kapsamında bazı ticari sigorta şirketleri tarafından geri ödemeye dahil ediliyor olsa da, henüz Medicare kapsamında sağlayıcı olarak değerlendirilmemektedir. Bu önemli boşluk, hastaların bu hizmetlere erişiminde ve genetik hizmet arayışında olanlara sunulan hizmetin kalitesinde eşitsizliklere yol açmaktadır.²

Söz konusu alandaki istikrarlı büyümeye rağmen, hastalarla doğrudan ilgilenen sertifikalı genetik danışmanların sayısı genetik test yapılan her hastayı görmek için yeterli değildir. Çoğu durumda, genetik testler artık onkologlar, cerrahlar, jinekologlar, birinci basamak hekimleri ve kanser hastalarıyla veya kanser riski altında olanlarla ilgilenen diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından istenmektedir. Genetik danışmanlar, meslektaşlarının genetik testlerin önemi ve uygun kullanımı konusunda eğitim almaları; kompleks öyküleri olan ve/veya halihazırda genetik tanı almış hastaları görerek kapsamlarının en üst düzeyinde çalışma; büyük kuruluşlar için genetik test uygulamaları ve stratejileri geliştiren sağlık hizmeti liderliği pozisyonları ve genetik ürünler ile hizmetler konusunda endüstri oluşturma, bunları pazarlama ve kullanımlarını destekleme gibi pek çok alanda giderek daha fazla rol üstlenmektedir.

Herediter genetik testlerin uzmanlık kliniklerinden hasta başı ortamlara kaydırılması, bu testlere erişimi artırmıştır. Bununla birlikte, birtakım ek zorlukları da beraberinde getirmiştir. Pek çok sağlık hizmeti sağlayıcısı, hangi testin isteneceğini veya sonuçların nasıl yorumlanıp kullanılacağını belirleyecek kadar genetik testler konusunda uzman değildir. Sıklıkla, genetik alanındaki hızlı değişimlere ayak uydurmak için yeterli zamanları, kaynakları veya istekleri yoktur. Son teknoloji genetik testlerin yanlış kullanılması, kanser riskini azaltma ve erken tespit fırsatlarının kaçırılmasına neden olabilir.¹⁰⁻¹⁴ Ayrıca, bu durumun gereksiz profilaktik ameliyatlara gibi uygunsuz müdahalelere yol açma olasılığı da vardır.¹⁵ Bu tür hatalar, kişiselleştirilmiş tedavi hedeflerini baltalayabilir ve hasta, hastanın ailesi, hizmet sağlayıcılar, sağlık hizmeti sistemleri ve ödeme yapan kurumlar açısından yüksek maliyetli ve zararlıdır.

GENETİK HİZMETLERİN SORUMLU BİR ŞEKİLDE ÖLÇEKLENDİRİLMESİ

Genetik testler onkolojide ve bir bütün olarak tıp alanında ana akım uygulama haline geldikçe, genomik tıbbın sorumlu bir şekilde nasıl ölçeklendirileceği konusunun gündemdeki ağırlığı artmaktadır. Bu konu test adaylarının belirlenmesi, test seçimi, testlerin yorumlanması, hastanın tıbbi/aile öyküsündeki nüansların dahil edilmesi, tıbbi yönetim planlarının özelleştirilmesi ve yeni risk bilgileri, test seçenekleri ve kılavuzlar ortaya çıkıtkı yönetim planlarının güncellenmesi gibi konuları içermektedir.

organ hasarı yer alır. Geç etkilerin kökeni için iki teori önesürülmüştür: mikrovasküler çevrede geç hasar ve parankimde doğrudan hasar. Vasküler hasar teorisi önemli olmasına rağmen, organların radyasyona karşı farklı hassasiyetlerini hesaba katmaz. Belki mikrovasküler yapı her organda kendine özgü olabilir. Toksikite mekanizmasına olursa olsun, tüm organların radyasyon toleransı artık oldukça iyi bir şekilde saptanmıştır (Tablo 5.2). Geç komplikasyonlar da iki kategoriye ayrılabilir: sonuçsal ve geç etkiler. Sonuçsal bir geç yan etkinin en iyi örneği, baş ve boyun kanseri için yüksek doz kemoradyoterapiden sonra fibrozis ve disfajidir.

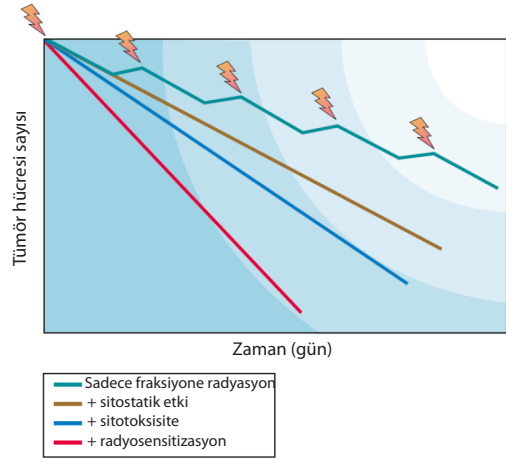
Geç fibrozis veya ülserasyon, mukozanın uzun bir süre hasarlı hale gelmesinin bir sonucu gibigörünmektedir. Geç sonuçsal etkiler, gerçek geç yan etkilerden farklıdır, normal bir tedavi sürecini takip eden kendi kendini sınırlayan toksisite ve 6 ay veya daha fazlasemptomsuz bir dönem içerir. Gerçek geç yan etkilerin örnekleri, radyasyon miyeliti, radyasyona bağlı beyin nekrozu veradyasyonun neden olduğu barsak obstrüksiyonudur. Tüm beyin radyoterapisinöro bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, bu bozukluğun hipokampus koruyucu IMRT kullanılarak azaltılabileceğini göstermiştir.⁷⁷

RADYASYON CEVABINI ETKİLEYEN MADDELERİN KULLANIM İLKELERİ

Daha önce bahsedildiği gibi, kemoterapi ile radyoterapinin birleştirilmesi, tedavi sonuçlarındaönemli gelişmeler sağlamıştır. Randomize klinik çalışmalar, eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapikullanımının yüksek ve düşük dereceli gliomaları, lokal olarak ileri baş-boyun, akciğer, özefagus, pankreas, mide, rektum, serviks ve anal kanserleri olan hastalarda lokal kontrol ve/veya sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir. Kemoradyoterapinin başarılı olmasının iki nedeni olduğuöngörülür. Birincisi radyosensitizasyondur, yani kemoterapi ve radyoterapinin aynı andakullanımının gözlemlenen etkisi, ikisinin ayrı ayrı toplamından daha fazladır.⁷⁸ İkinci bir neden,uzaysaltoplamsallıkadı verilen bir kavram olan, kemoterapinin sistemik etkisi ile radyoterapinin sağladığılokal kontrolün kombinasyonudur.⁷⁹

Hem radyosensitizasyon hem de uzaysal toplamsallık, farklı klinik durumlarda farklı boyutlarda katkıda bulunur. Baş ve boyun kanseri durumunda, radyosensitizasyon baskındır. Bu sonuç, baş ve boyun kanseri meta-analizi ile desteklenmektedir: Ardışık kemoradyoterapi sağ kalımda çok az iyileşme sağlarken, eş zamanlı kemoradyoterapi sağkalımda önemli bir artış sağlar.⁸⁰ Ayrıca, eş zamanlı kemoradyoterapinin kullanıldığı erken pozitif çalışmalarda, sağkalım iyileşmesine rağmen sistemik metastazların etkilenmediği saptanmıştır. Lokal ileri serviks kanserinde kombine tedavi ile hem lokal hem de sistemik nükslerin azalması bu durumda hemradyosensitizasyon hem de uzaysal toplamsallık etkisinin temelinioluşturur.⁸¹

Kanser hücrelerine özgü anormal büyüme faktörü yollarını hedefleyen, molekülertedaviler, toksisiteyi artırmadan sonucu iyi-



Şekil 5.11 EGFR inhibitörleri ve radyoterapi arasındaki potansiyel sinerji mekanizmaları. Günlük radyasyon hücrelerin bir kısmını öldürse de bazı hücreler ertesi gün yeniden büyürler bu durum radyoterapinin etkinliğini azaltır. Bir EGFR inhibitörü yalnızca seçici bir sitostatik etkiye sahipse ve fraksiyonlar arasında yeniden büyümeyi bloke ederse, sonuç radyasyon etkinliğinde çarpıcı bir artış olacaktır. Inhibitör molekülü, tümör hücrelerinde sitotoksitesine veya radyosensitizasyona neden olursa faydası daha da fazla olacaktır.

leştirme potansiyeli sunar. Tümöre karşı seçici bir sitostatik etkinin bile radyasyonla sinerjistik olarak etki edeceği tahmin edilebilir (Şekil 5.11). Bir faz III klinik çalışması, setuksimabın radyoterapiye eklenmesinin, tek başına radyoterapiye kıyasla lokal olarak ileri baş ve boyun kanseri olan hastaların medyan sağkalımını neredeyse iki katına çıkardığını göstermiştir.⁸² Sonuçlar önemli bir bulgu oluştursa da, bu çalışmanın klinik etkisi, bu kombinasyonun radyoterapi kombine edilen standart sispilin tedavisinden daha düşük olduğunu gösteren son çalışmadan sonra azalmıştır.⁸³ DNA hasarı tepkisinin inhibitörleri artık umut verici sonuçlar veren radyoterapi ile birlikte değerlendirilmektedir.⁸⁵

Kemoradyoterapinin başarısı nedeniyle, klinik eğilim setuksimab gibi moleküler olarak hedeflenmiş ajanların kemoterapinin yerine geçmesi değil, kemoradyoterapiye setuksimab eklenmesi olmuştur. Sispilin, setuksimab ve radyoterapi kombinasyonunun, lokal ileri baş boyun kanseri olan hastalarda sispilin veradyoterapi ile aynı kontrol oranına sahip olduğu, ancak setuksimab kolunun daha fazla toksisiteye neden olduğu bulundu. Ne yazık ki, üçlü tedavi hiçbir zaman preklinik olarak değerlendirilmedi ve EGFR inhibitörlerinin kemoterapiden önce verildiğinde antagonizma oluşturabilecekleri preklinik olarak gösterildi.⁸⁵ Kemoradyoterapiye moleküler olarak hedeflenmiş tedavi ekleme çalışmaları hala sürmektedir.⁸⁶

KAYNAKLAR

1. Tripuraneni P, Watson RL, Ang KK, et al. Intersociety Radiation Oncology Summit-SCOPE II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):323–326.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129–1137.
3. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2012.
4. Van Dyk J, ed. Radiation oncology medical physics resources for working, teaching, ve learning. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology*. Volume 3. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2013. <http://www.medical-physics.org/vandykch16.pdf>.
5. Greene D, Williams P. *Linear accelerators for radiation therapy*. Second edition. New York: CRC Press; 1997.
6. Webb S. *Contemporary IMRT: Developing Physics ve Clinical Implementation*. London: IOP Publishing; 2004.
7. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008;35(1):310–317.
8. Fenwick JD, Tomé WA, Soisson ET, et al. Tomotherapy ve other innovative IMRT delivery systems. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(4):199–208.
9. Bourland JD, ed. *Image-guided Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012.
10. Ménard C, van der Heide UA. Introduction: Magnetic resonance imag-

- ing comes of age in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2014;24(3):149–150.
11. Benedict SH, Schlesinger DJ, Goetsch SJ, et al. *Stereotactic Radiosurgery ve Stereotactic Body Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016.
 12. Seco J, Verhaegen F, eds. *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016.
 13. Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, et al. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol* 2010;55(3):581–598.
 14. Hogstrom KR, Almond PR. Review of electron beam therapy physics. *Phys Med Biol* 2006;51(13):R455–R489.
 15. Ma C-MC, Lomax T, eds. *Proton ve carbon ion therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012.
 16. Kessler ML. Image registration ve data fusion in radiation therapy. *Br J Radiol* 2006;79(1):S99–S108.
 17. Grau C, Hoyer M, Alber M, et al. Biology-guided adaptive radiotherapy (BiGART): more than a vision? *Acta Oncol* 2013;52(7):1243–1247.
 18. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUAN-TEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S1–S2.
 19. Allen Li X, Alber M, Deasy JO, et al. The use ve QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Med Phys* 2012;39(3):1386–1409.
 20. Maughan R, Yudelev M. Neutron therapy. In: Van Dyk J, ed. *The Modern Technology of Radiation Oncology*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 1999.
 21. Das IJ, Paganetti H, eds. *Principles ve practice of proton beam therapy*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2015.
 22. Mohan R, Das IJ, Ling CC. Empowering intensity modulated proton therapy through physics ve technology: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):304–316.
 23. Rivard MJ, Beaulieu L, Thomadsen B, eds. *Clinical Brachytherapy Physics*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2017.
 24. Meredith RE. Systemic targeted radionuclide therapy symposium introduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S7.
 25. Gomarteli K, Fleckenstein J, Kirschner S, et al. Radiation-induced malignancies after intensity-modulated versus conventional mediastinal radiotherapy in a small animal model. *Sci Rep* 2019;9(1):15489.
 26. Filippi AR, Vanoni V, Meduri B, et al. Intensity modulated radiation therapy ve second cancer risk in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(1):17–20.
 27. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(7):706–714.
 28. Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study). *J Clin Oncol* 2021;39(25):2816–2824.
 29. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(5):295–301.
 30. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):40–47.
 31. Combs SE, Laperriere N, Brada M. Clinical controversies: proton radiation therapy for brain ve skull base tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013;23(2):120–126.
 32. Ventura LM, Grieco JA, Evans CL, et al. Executive functioning, academic skills, ve quality of life in pediatric patients with brain tumors post-proton radiation therapy. *J Neurooncol* 2018;137(1):119–126.
 33. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored ve ignored. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4066–4074.
 34. Mishra MV, Aggarwal S, Bentzen SM, et al. Establishing evidence-based indications for proton therapy: an overview of current clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):228–235.
 35. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy ve intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1813–1822.
 36. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1569–1579.
 37. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, et al. Proton therapy for head ve neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 2018;28(1):53–63.
 38. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma ve intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(5):460–468.
 39. Bekelman JE, Denicoff A, Buchsbaum J. Randomized trials of proton therapy: why they are at risk, proposed solutions, ve implications for evaluating advanced technologies to diagnose ve treat cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2461–2464.
 40. Douglas JG, Koh WJ, Austin-Seymour M, et al. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(9):944–948.
 41. Lee JY, Spratt DE, Liss AL, et al. Vessel-sparing radiation ve functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(5):e198–e208.
 42. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–852.
 43. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, ve colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–4351.
 44. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10.
 45. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20(3):620–623.
 46. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558–1565.
 47. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830–2838.
 48. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2018;392(10162):2353–2366.
 49. Stammel EF, Wolchok JD, Gnjatich S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):293–295.
 50. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus nivolumab alone in metastatic head ve neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(1):30–37.
 51. Theelen W, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the pembrolizumab phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1276–1282.
 52. Yu J, Green MD, Li S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med* 2021;27(1):152–164.
 53. Nagtegaal ID, Gossens MJ, Marijnen CA, et al. Combinations of tumor ve treatment parameters are more discriminative for prognosis than the present TNM system in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1647–1650.
 54. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable ve borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1763–1773.
 55. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–1740.
 56. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy ve of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence ve 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)* 2005;366(9503):2087–2106.
 57. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337(14):996–997.
 58. Marks LB, Prosnitz LR. Postoperative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):625–627.
 59. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e720–e730.
 60. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):229–236.
 61. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head ve neck cancer—the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):831–836.

62. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2006;368(9538):843–854.
63. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145–153.
64. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–520.
65. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261–3272.
66. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884–1890.
67. Davuluri R, Jiang W, Fang P, et al. Lymphocyte nadir and esophageal cancer survival outcomes after chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):128–135.
68. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919–1929.
69. Feyer P, Maranzano E, Molassiotis A, et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer* 2005;13(2):122–128.
70. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer* 2005;104(8):1772–1778.
71. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(4):279–283.
72. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1075–1086.
73. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson IL, et al. Using biological markers to predict risk of radiation injury. *Semin Radiat Oncol* 2007;17(2):89–98.
74. Hart JP, Broadwater G, Rabbani Z, et al. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1448–1454.
75. Barnett GC, Coles CE, Elliott RM, et al. Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012;13(1):65–77.
76. Fajardo LE. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1(1):108–110.
77. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1019–1029.
78. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(1):85–91.
79. Tannock IF. Treatment of cancer with radiation and drugs. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3156–3174.
80. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011;100(1):33–40.
81. Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):77–85.
82. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21–28.
83. Gebre-Medhin M, Brun E, Engstrom P, et al. ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(1):38–47.
84. Cuneo KC, Morgan MA, Sahai V, et al. Dose escalation trial of the weel inhibitor adavosertib (AZD1775) in combination with gemcitabine and radiation for patients with locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2643–2650.
85. Chun PY, Feng FY, Scheurer AM, et al. Synergistic effects of gemcitabine and gefitinib in the treatment of head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2006;66(2):981–988.
86. Morgan MA, Parsels LA, Maybaum J, et al. Improving the efficacy of chemoradiation with targeted agents. *Cancer Discov* 2014;4(3):280–291.

5

Radyoterapinin Temelleri



Randall K. Ten Haken ve Theodore S. Lawrence

Çevirenler : Kerime Küçüksoy, Süheyla Aytaç Arslan

GİRİŞ

Radyasyon Onkolojisi erken evreden ileri evreye kadar hastalığın tüm zamanlarını kapsayan tedavi modalitesidir. Uzmanlık için tıp fakültesi eğitimi sonrası, 1 yıllık iç hastalıkları veya cerrahi stajı ve 4 yıllık radyasyon onkolojisi ihtisası olmak üzere toplam 5 yıllık eğitim gerekir. Bu eğitim biyoloji, fizik ve radyasyonun klinik kullanımlarını içerir¹. İhtisas süresince aynı zamanda radyasyondan koruyucu ve radyo duyarlaştırıcı olarak kullanılan antikanser ajanlarının uygulanması ve bu tedavilere bağlı oluşan toksisitelerin teorik ve pratik yönetimini içerir. Asistanlar medikal ve cerrahi onkoloji, destek tedavileri, semptom ve ağrı yönetimi konusunda eğitim alırlar. Bu eğitim, ikisi de küratif tedavi edilebilecek 2 mm'lik vokal kord lezyonu olan ya da 10 cm'lik bir yumuşak doku sarkomu olan hastalara yaklaşımı ya da aynı zamanda yaygın metastazi olup, palyatif radyoterapi ihtiyacı olan hastanın ağrı ve depresyon için medikal bakımı ve ölümün tartışılmasını içeren çok yönlü bir hazırlık niteliğindedir. Geleneksel olarak kanser hastalarının (cilt kanseri dışındaki) %50'sinin, hastalık² süresince radyoterapi aldıkları söylenirse de, tahminler bugün bu oranın daha düşük olduğu lehinedir. Bu bölüm, radyasyon fiziği ve onkolojinin genel ilkelerin klinik uygulamalarına odaklanacaktır. Özellikle, bu alanda pratiği değiştiren iki kavramı tartışacağız: stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT, bazen stereotaktik ablatif radyasyon tedavisi (SABR) olarak adlandırılır) ve oligometastazların tedavisi. Radyasyon biyolojisi büyük ilgi görmesine rağmen, kapsamlı bir değerlendirme bu bölümün kapsamı dışındadır ve diğer metinlerde bulunabilir³.

RADYASYON FİZİĞİ

Foton Etkileşim Fiziği

Tedavinin temel amacı, tümör alanına yeterli iyonize radyasyon vermektir. Buna absorbe doz denir. Bu durum hem tedavi ışınlarının varlığını, hem de uygulama tekniklerini ve tedavileri planlamak ve güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlamayı içerir. Bu bölüm, tümörlerin tedavisinde iyonize radyasyon kullanımının fiziksel temelini oluşturur, bazı tedavi yöntemlerini özetle tanımlar, tedavi ışınlarının fiziksel özelliklerini vurgular ve tedavi plan sürecini özetler. Daha derinlemesine ayrıntı isteyenler, ders kitaplarına ve tıbbi fizik ve radyasyon onkolojisinin teknolojik yönleri ile ilgili diğer kaynaklara yönlendirilebilir (yıllık olarak güncellenir⁴). Radyasyon tedavisi gören çoğu hasta yüksek enerjili eksternal ışın foton tedavisi alırlar. Burada kullanılan eksternal terimi tedavi ışınının vücudun dışındaki bir kaynaktan geldiğini belirtir. Yüksek enerjili (6-20 MV) foton dalgaları dokuyu penetre eder, bu da derin yerleşimli tümörlerde tedavi olanağı sağlar. Modern ekipmanlar teröpatik dozları kısa tedavi seanslarında verebilirler. Diğer türlü partikül ve ışınlar dainternal ve eksternal tedavide yer alır. Bununla birlikte, eksternal foton ışınları uygulamaya hakim olduğundan (ve modaliteler arasında ileti-

len dozla ilgili ortak temel fizik ilkeleri bulunduğundan), buradaki odak noktası dokuda foton ışını üretimi ve etkileşimleri olacaktır.

İyonizeradyasyon hücreleri, direk DNA hasarı yaparak («direkt etki») ya da DNA hasarına sebep olacak serbest radikal üreterek («indirekt etki») öldürür. Radyasyon tedavisi, özellikle tümör hücrelerinde bu iyonizasyonları ve olayları başlatmayı amaçlar. Fotonlar ağırlığı olmayan, madde ile primer olarak elektromanyetik yolla etkileşen yüksüz enerji paketleridir. Bu etkileşimlerin sonucu olarak, gelen fotontamamen absorbe edilebilir (enerjisini atomik bir elektronun fırlatılmasına verir [fotoelektrik etki]) ya da enerjisinin bir kısmını serbest elektrona vererek, enerji miktarında azalma ve yön değiştirme ile elektron saçılması yapar (Kompton saçılması). Bu etkileşimler sonucu sekonder olarak oluşan elektronlarda kalıntı enerji, kitle ve en önemli elektrik yük vardır. Maddede atomun primer olarak elektronlarıyla etkileşime geçerek yavaşlarlar ve bu atomlarda uyarılma ve iyonizasyona sebep olurlar. Bu iyonizasyonlar, enerjinin lokal absorpsiyonuna ve tümör tedavisi için gerekli olan direkt ve indirekt hücre ölümü etkisine yol açar. Absorbe doz Gray (Gy) (1 kg maddede absorbe edilen 1 Joule enerjiyi tanımlar) birimi ile ölçülür.

Kanser tedavisi için eksternal foton ışınlarının kullanılması iki aşamalı bir süreci içerir: fotonların etkileşimi (saçılması), ve ikincil elektronlar yoluyla doz biriktirme şeklinde. Foton etkileşimleri enerji bağımlıdır. Düşük foton enerjilerinde fotoelektrik etkileşimler baskın olarak oluşur. Bu ışınlar tanı prosedürleri için ideal olsa da (kemik gibi farklı atom numaralı dokular tarafından tercihli absorpsiyonları nedeniyle iyi özne kontrastına yol açarlar), dokuda çok hızlı bir şekilde zayıflatılırlar ve yüzeysel tümörler dışında herhangi bir terapi için faydalı olmazlar. Yüksek foton enerjilerinde çift oluşum etkileşimleri baskındır; buna rağmen yüksek enerjili fotonlarda doku ile etkileşim ihtimali çok düşüktür bu da onları genel kullanımdan uzaklaştırır. Onlar-yüzlerce kiloelektron volttan birkaç megaelektron volta kadar olan enerji aralığında Kompton saçılması baskın olarak oluşur. Bu ışınlar penetrasyon ve tümör tedavilerinde kullanılmak için yeterli intensiteye sahiptir, özellikle farklı yönlerden hastanın vücuduna girip tümör noktasında buluşan tedavi ışınlarının kullanıldığı planlamalarla kombine edildiklerinde. Eksternal foton ışını tedavileri için fiziksel referans ölçeklerini belirtmek yararlıdır. Tipik bir megavoltluk foton ışını ortalama 2MeV'lik bir foton enerjisine sahiptir. Bu fotonlar öncelikle, dokuda ortalama yaklaşık 20 cm'lik bir serbest yol ile Kompton saçılmasına uğrar. Ortalama bir Komptonetkileşimi ortalama enerjisi 0.5 MeV olan sekonder bir elektron (ve muhtemel olarak kaçan ve hastanın başka bir yerinde saçılan, yaklaşık enerjisi 1.5 MeV olan Kompton saçılma fotonu) ile sonuçlanır. 0.5 MeV'lik tipik bir sekonder elektron yaklaşık olarak 2 mm'lik bir yol uzunluğu boyunca enerjisini dağıtırken atomların uyarılmasına ve iyonlaşmasına neden olur. Bunun yaklaşık olarak, 10.000 iyonlaşmaya veya doku mikronu başına 5 iyonlaşmaya yol açması beklenebilir. Tümör hücrelerinin teröpatik DNA hasarı bu sebeple, ikincil elektronların yavaşlamasından kaynaklanan iyonlaşmalar arasındaki istatistiksel etkileşime sahip bir çok Kompton saçılması gerektirir.

organ hasarı yer alır. Geç etkilerin kökeni için iki teori önerilmiştir: mikrovasküler çevrede geç hasar ve parankimde doğrudan hasar. Vasküler hasar teorisi önemli olmasına rağmen, organların radyasyona karşı farklı hassasiyetlerini hesaba katmaz. Belki mikrovasküler yapı her organda kendine özgü olabilir. Toksikite mekanizmasına olursa olsun, tüm organların radyasyon toleransı artık oldukça iyi bir şekilde saptanmıştır (Tablo 5.2). Geç komplikasyonlar da iki kategoriye ayrılabilir: sonuçsal ve gerçek geç etkiler. Sonuçsal bir geç yan etkinin en iyi örneği, baş ve boyun kanseri için yüksek doz kemoradyoterapiden sonra fibrozis ve disfajidir.

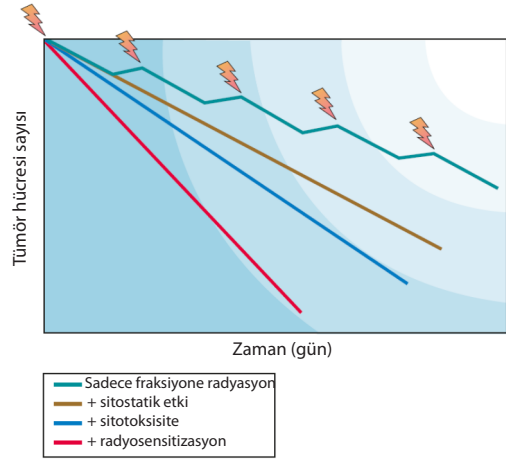
Geç fibrozis veya ülserasyon, mukozanın uzun bir süre hasarlı hale gelmesinin bir sonucu gibigörülmektedir. Geç sonuçsal etkiler, gerçek geç yan etkilerden farklıdır, normal bir tedavi sürecini takip eden kendi kendini sınırlayan toksisite ve 6 ay veya daha fazlasemptomsuz bir dönem içerir. Gerçek geç yan etkilerin örnekleri, radyasyon miyeliti, radyasyona bağlı beyin nekrozu veradyasyonun neden olduğu barsak obstrüksiyonudur. Tüm beyin radyoterapisinöro bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, bu bozukluğun hipokampus koruyucu IMRT kullanılarak azaltılabileceğini göstermiştir.⁷⁷

RADYASYON CEVABINI ETKİLEYEN MADDELERİN KULLANIM İLKELERİ

Daha önce bahsedildiği gibi, kemoterapi ile radyoterapinin birleştirilmesi, tedavi sonuçlarındaönemli gelişmeler sağlamıştır. Randomize klinik çalışmalar, eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapikullanımının yüksek ve düşük dereceli gliomaları, lokal olarak ileri baş-boyun, akciğer, özefagus, pankreas, mide, rektum, serviks ve anal kanserleri olan hastalarda lokal kontrol ve/veya sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir. Kemoradyoterapinin başarılı olmasının iki nedeni olduğuöngörülür. Birincisi radyosensitizasyondur, yani kemoterapi ve radyoterapinin aynı andakullanımının gözlemlenen etkisi, ikisinin ayrı ayrı toplamından daha fazladır.⁷⁸ İkinci bir neden,uzaysaltoplamsallıkadı verilen bir kavram olan, kemoterapinin sistemik etkisi ile radyoterapinin sağladığılokal kontrolün kombinasyonudur.⁷⁹

Hem radyosensitizasyon hem de uzaysal toplamsallık, farklı klinik durumlarda farklı boyutlarda katkıda bulunur. Baş ve boyun kanseri durumunda, radyosensitizasyon baskındır. Bu sonuç, baş ve boyun kanseri meta-analizi ile desteklenmektedir: Ardışık kemoradyoterapi sağ kalımda çok az iyileşme sağlarken, eş zamanlı kemoradyoterapi sağkalımda önemli bir artış sağlar.⁸⁰ Ayrıca, eş zamanlı kemoradyoterapinin kullanıldığı erken pozitif çalışmalarda, sağkalım iyileşmesine rağmen sistemik metastazların etkilenmediği saptanmıştır. Lokal ileri serviks kanserinde kombine tedavi ile hem lokal hem de sistemik nükslerin azalması bu durumda hemradyosensitizasyon hem de uzaysal toplamsallık etkisinin temelinioluşturur.⁸¹

Kanser hücrelerine özgü anormal büyüme faktörü yollarını hedefleyen, molekülertedaviler, toksisiteyi artırmadan sonucu iyi-



Şekil 5.11 EGFR inhibitörleri ve radyoterapi arasındaki potansiyel sinerji mekanizmaları. Günlük radyasyon hücrelerin bir kısmını öldürse de bazı hücreler ertesi gün yeniden büyürler bu durum radyoterapinin etkinliğini azaltır. Bir EGFR inhibitörü yalnızca seçici bir sitostatik etkiye sahipse ve fraksiyonlar arasında yeniden büyümeyi bloke ederse, sonuç radyasyon etkinliğinde çarpıcı bir artış olacaktır. İnhibitör molekülü, tümör hücresinde sitotoksitesine veya radyosensitizasyona neden olursa faydası daha da fazla olacaktır.

leştirme potansiyeli sunar. Tümöre karşı seçici bir sitostatik etkinin bile radyasyonla sinerjistik olarak etki edeceği tahmin edilebilir (Şekil 5.11). Bir faz III klinik çalışması, setuksimabın radyoterapiye eklenmesinin, tek başına radyoterapiye kıyasla lokal olarak ileri baş ve boyun kanseri olan hastaların medyan sağkalımını neredeyse iki katına çıkardığını göstermiştir.⁸² Sonuçlar önemli bir bulgu oluştursa da, bu çalışmanın klinik etkisi, bu kombinasyonun radyoterapi kombine edilen standart sisplatin tedavisinden daha düşük olduğunu gösteren son çalışmadan sonra azalmıştır.⁸³ DNA hasarı tepkisinin inhibitörleri artık umut verici sonuçlar veren radyoterapi ile birlikte değerlendirilmektedir.⁸⁵

Kemoradyoterapinin başarısı nedeniyle, klinik eğilim setuksimab gibi moleküler olarak hedeflenmiş ajanların kemoterapinin yerine geçmesi değil, kemoradyoterapiye setuksimab eklenmesi olmuştur. Sisplatin, setuksimab ve radyoterapi kombinasyonunun, lokal ileri baş boyun kanseri olan hastalarda sisplatin veradyoterapi ile aynı kontrol oranına sahip olduğu, ancak setuksimab kolunun daha fazla toksisiteye neden olduğu bulundu. Ne yazık ki, üçlü tedavi hiçbir zaman preklinik olarak değerlendirilmedi ve EGFR inhibitörlerinin kemoterapiden önce verildiğinde antagonizma oluşturabilecekleri preklinik olarak gösterildi.⁸⁵ Kemoradyoterapiye moleküler olarak hedeflenmiş tedavi ekleme çalışmaları hala sürmektedir.⁸⁶

KAYNAKLAR

1. Tripuraneni P, Watson RL, Ang KK, et al. Intersociety Radiation Oncology Summit-SCOPE II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):323–326.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129–1137.
3. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2012.
4. Van Dyk J, ed. Radiation oncology medical physics resources for working, teaching, ve learning. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology*. Volume 3. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2013. <http://www.medical-physics.org/vandykch16.pdf>.
5. Greene D, Williams P. *Linear accelerators for radiation therapy*. Second edition. New York: CRC Press; 1997.
6. Webb S. *Contemporary IMRT: Developing Physics ve Clinical Implementation*. London: IOP Publishing; 2004.
7. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008;35(1):310–317.
8. Fenwick JD, Tomé WA, Soisson ET, et al. Tomotherapy ve other innovative IMRT delivery systems. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(4):199–208.
9. Bourland JD, ed. *Image-guided Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012.
10. Ménard C, van der Heide UA. Introduction: Magnetic resonance imag-

- ing comes of age in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2014;24(3):149–150.
11. Benedict SH, Schlesinger DJ, Goetsch SJ, et al. *Stereotactic Radiosurgery ve Stereotactic Body Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016.
 12. Seco J, Verhaegen F, eds. *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016.
 13. Vassiliev ON, Wareing TA, McGhee J, et al. Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Phys Med Biol* 2010;55(3):581–598.
 14. Hogstrom KR, Almond PR. Review of electron beam therapy physics. *Phys Med Biol* 2006;51(13):R455–R489.
 15. Ma C-MC, Lomax T, eds. *Proton ve carbon ion therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012.
 16. Kessler ML. Image registration ve data fusion in radiation therapy. *Br J Radiol* 2006;79(1):S99–S108.
 17. Grau C, Hoyer M, Alber M, et al. Biology-guided adaptive radiotherapy (BiGART): more than a vision? *Acta Oncol* 2013;52(7):1243–1247.
 18. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUAN-TEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S1–S2.
 19. Allen Li X, Alber M, Deasy JO, et al. The use ve QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Med Phys* 2012;39(3):1386–1409.
 20. Maughan R, Yudelev M. Neutron therapy. In: Van Dyk J, ed. *The Modern Technology of Radiation Oncology*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 1999.
 21. Das IJ, Paganetti H, eds. *Principles ve practice of proton beam therapy*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2015.
 22. Mohan R, Das IJ, Ling CC. Empowering intensity modulated proton therapy through physics ve technology: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):304–316.
 23. Rivard MJ, Beaulieu L, Thomadsen B, eds. *Clinical Brachytherapy Physics*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2017.
 24. Meredith RE. Systemic targeted radionuclide therapy symposium introduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S7.
 25. Gomarteli K, Fleckenstein J, Kirschner S, et al. Radiation-induced malignancies after intensity-modulated versus conventional mediastinal radiotherapy in a small animal model. *Sci Rep* 2019;9(1):15489.
 26. Filippi AR, Vanoni V, Meduri B, et al. Intensity modulated radiation therapy ve second cancer risk in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(1):17–20.
 27. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(7):706–714.
 28. Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study). *J Clin Oncol* 2021;39(25):2816–2824.
 29. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(5):295–301.
 30. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):40–47.
 31. Combs SE, Laperriere N, Brada M. Clinical controversies: proton radiation therapy for brain ve skull base tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013;23(2):120–126.
 32. Ventura LM, Grieco JA, Evans CL, et al. Executive functioning, academic skills, ve quality of life in pediatric patients with brain tumors post-proton radiation therapy. *J Neurooncol* 2018;137(1):119–126.
 33. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored ve ignored. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4066–4074.
 34. Mishra MV, Aggarwal S, Bentzen SM, et al. Establishing evidence-based indications for proton therapy: an overview of current clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):228–235.
 35. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy ve intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1813–1822.
 36. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1569–1579.
 37. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, et al. Proton therapy for head ve neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 2018;28(1):53–63.
 38. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma ve intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(5):460–468.
 39. Bekelman JE, Denicoff A, Buchsbaum J. Randomized trials of proton therapy: why they are at risk, proposed solutions, ve implications for evaluating advanced technologies to diagnose ve treat cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2461–2464.
 40. Douglas JG, Koh WJ, Austin-Seymour M, et al. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(9):944–948.
 41. Lee JY, Spratt DE, Liss AL, et al. Vessel-sparing radiation ve functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(5):e198–e208.
 42. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–852.
 43. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, ve colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–4351.
 44. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10.
 45. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20(3):620–623.
 46. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558–1565.
 47. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830–2838.
 48. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2018;392(10162):2353–2366.
 49. Stammel EF, Wolchok JD, Gnjatich S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):293–295.
 50. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus nivolumab alone in metastatic head ve neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(1):30–37.
 51. Theelen W, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the pembrolizumab phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1276–1282.
 52. Yu J, Green MD, Li S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med* 2021;27(1):152–164.
 53. Nagtegaal ID, Gossens MJ, Marijnen CA, et al. Combinations of tumor ve treatment parameters are more discriminative for prognosis than the present TNM system in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1647–1650.
 54. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable ve borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1763–1773.
 55. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–1740.
 56. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy ve of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence ve 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)* 2005;366(9503):2087–2106.
 57. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337(14):996–997.
 58. Marks LB, Prosnitz LR. Postoperative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):625–627.
 59. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e720–e730.
 60. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):229–236.
 61. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head ve neck cancer—the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):831–836.

62. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2006;368(9538):843–854.
63. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145–153.
64. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–520.
65. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261–3272.
66. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884–1890.
67. Davuluri R, Jiang W, Fang P, et al. Lymphocyte nadir and esophageal cancer survival outcomes after chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):128–135.
68. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919–1929.
69. Feyer P, Maranzano E, Molassiotis A, et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer* 2005;13(2):122–128.
70. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer* 2005;104(8):1772–1778.
71. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(4):279–283.
72. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1075–1086.
73. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson IL, et al. Using biological markers to predict risk of radiation injury. *Semin Radiat Oncol* 2007;17(2):89–98.
74. Hart JP, Broadwater G, Rabbani Z, et al. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1448–1454.
75. Barnett GC, Coles CE, Elliott RM, et al. Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012;13(1):65–77.
76. Fajardo LE. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1(1):108–110.
77. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1019–1029.
78. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(1):85–91.
79. Tannock IF. Treatment of cancer with radiation and drugs. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3156–3174.
80. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011;100(1):33–40.
81. Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):77–85.
82. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21–28.
83. Gebre-Medhin M, Brun E, Engstrom P, et al. ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(1):38–47.
84. Cuneo KC, Morgan MA, Sahai V, et al. Dose escalation trial of the weel inhibitor adavosertib (AZD1775) in combination with gemcitabine and radiation for patients with locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2643–2650.
85. Chun PY, Feng FY, Scheurer AM, et al. Synergistic effects of gemcitabine and gefitinib in the treatment of head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2006;66(2):981–988.
86. Morgan MA, Parsels LA, Maybaum J, et al. Improving the efficacy of chemoradiation with targeted agents. *Cancer Discov* 2014;4(3):280–291.

6 Alkilleyici Ajanlar



Kenneth D. Tew

Çevirenler : Hilal Dinçel Karataş, Gökhan Uçar

TARİHİ PERSPEKTİFLER

Alkilleyici ajanlar, bir elektrofilik alkil grubunun veya değiştirilmiş bir alkil grubunun hücresel nükleofilik bölgelere kovalent olarak bağlanabileceği şekilde reaksiyona girmeleri gibi ortak noktaları olan bir antikanser ajan grubudur. Elektrofiliklik, karbonyum iyonu ara ürünlerinin oluşumu yoluyla elde edilir ve hedef moleküllerle geçiş kompleksleri oluşumu ile sonuçlanabilir.

Sonuçta, reaksiyonlar, DNA'daki bazlar da dahil olmak üzere çok çeşitli nükleofilik gruplarla alkilasyon yoluyla kovalent bağlanmaların oluşumuna neden olur ki, bunların nihai sitotoksikite ve terapötik etkiden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Alkilleyici ajanlar, hücre döngüsünün tüm aşamalarında hücrelerle reaksiyona girmelerine rağmen, etkinlikleri ve toksisiteyi hızla çoğalan dokularla etkileşimlerinden kaynaklanır. Tarihsel bir bakış açısıyla I. Dünya Savaşı sırasında kullanılan hardal gazının yakıcı özelliklerine, deney hayvanlarında lenfoid ve hematolojik fonksiyonların baskılanmasının eşlik ettiği gösterilmiş 1 ve insanlarda kanser yönetiminde kullanılan ilk alkilleyici ajan olarak mekloretoaminin geliştirilmesine yol açmıştır.² Daha sonra lösemi, lenfoma ve solid tümör tedavisinde rolleri olan bir dizi ilgili ilaç geliştirilmiştir. Alkilleyici ajanların çoğu, kemik iliğine ve daha az derecede bağırsak mukozasında doz sınırlayıcı toksisitelere neden olur, diğer organ sistemleri de ilgili ilaca, doza ve tedavi süresine bağlı olarak etkilenir. Hedefe yönelik mevcut eğilime rağmen, bu "spesifik olmayan" ilaç sınıfı, kanser kemoterapisinde önemli bir rol oynamaktadır.

KİMYA

Alkilleyici reaksiyonlar genellikle kinetik özelliklerine göre S_N1 (nükleofilik yer değiştirme, birinci dereceden) veya S_N2 (nükleofilik yer değiştirme, ikinci dereceden) olarak sınıflandırılır (Şekil 6.1). S_N1 reaksiyonunun birinci dereceden kinetiği, orijinal alkilleyici ajanın konsantrasyonuna bağlıdır. Hız sınırlayıcı adım, reaktif ara maddenin ilk oluşumudur ve oran esas olarak substratın konsantrasyonundan bağımsızdır. S_N2 alkilasyon reaksiyonu, oranın hem alkilleyici ajanın hem de hedef nükleofilin konsantrasyonuna bağlı olduğu ikinci dereceden kinetik ile bimoleküler nükleofilik bir yer değiştirir. Elektrofillerin reaktivitesi 3, hücresel nükleofillerin (tiyoller, fosfatlar, amino ve imidazol amino asit grupları ve nükleik asit bazlarındaki çeşitli reaktif bölgeler dahil) alkilasyon oranlarının en çok potansiyel enerji durumlarına bağlı olduğunu göstermektedir ve reaktif merkezlerinin kutuplaşaabilirliğine dayanarak "sert" veya "yumuşak" olarak tanımlanır. 4 Azot hardallarının ve nitrozürelerin metabolizması ve metabolitleri farklı olsa da, her birinin aktif alkilleyici türü elektrofilik merkezdeki yüksek pozitif yük yoğunluğunun bir sonucu olarak oldukça polarize bir sert elektrofil olan alkil karbonyum iyonudur (bkz. Şekil 6.1). Alkil karbonyum iyonları, yüksek enerjili geçiş durumunun en uygun olduğu sert nükleofiller (yüksek polarize negatif yük yoğunluğuna sahip) ile en kolay reaksiyona girerler. Spesifik ifadeyle, bir azot hardalından

aktif bir alkilleyici tür, aşağıdaki sırayla hücresel nükleofiller için seçicilik gösterecektir: (1) RNA ve DNA'nın fosfat gruplarındaki oksijen, (2) pürinlerin ve pirimidinlerin oksijenleri, (3) pürin bazlarının amino grupları, (4) proteinlerin birincil ve ikincil amino grupları, (5) metiyoninin kükürt atomları ve (6) protein ve glutatyonon sistenil kalıntılarındaki tiyol grupları. 3 En az tercih edilen reaksiyonlar yine de meydana gelir ancak katalize edilmedikçe çok daha yavaş oranlarda olacaktırlar.

Yüksek reaktif ara ürünler (örneğin, mekloretoamin) yoluyla alkilasyonun, hedeflerinde, daha az reaktif S_N2 reaktiflerinden (örneğin, busulfan) daha az seçici olması beklenir. Bununla birlikte alkilleyici ajanların terapötik ve toksik etkileri, kimyasal reaktiviteleriyle doğrudan ilişkili değildir. Klinik olarak yararlı ajanlar, S_N1 veya S_N2 özelliklerine sahip ilaçları ve bazıları her ikisini de içerir. 5 Bunlar toksisite profilleri ve antitümör aktiviteleri bakımından farklılık gösterir, ancak daha çok farmakokinetik, lipid çözünürlüğü, merkezi sinir sisteminin (CNS) penetrasyonu, membran taşınması, metabolizma ve detoksifikasyon ve DNA üzerindeki alkilasyon bölgelerini onarabilen spesifik enzimatik reaksiyonlardaki farklılıkların bir sonucu olarak farklılık gösterir.

SINIFLANDIRMA

Klinik olarak yararlı alkilleyici ajanların başlıca sınıfları Tablo 6.1'de gösterilmiş ve aşağıda özetlenmiştir. Çeşitli ajanların dozları ve çizelgeleri Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Alkil Sülfonatlar

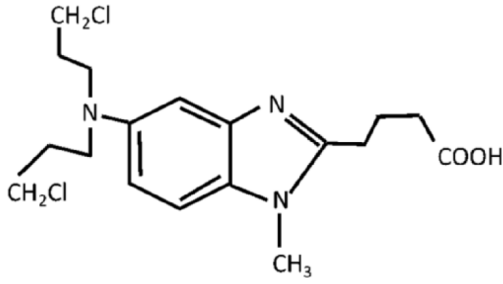
Busulfan, kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılır. S_N2 alkilasyon kinetiği sergiler ve tiyol grupları için nükleofilik seçicilik gösterir, bu da DNA yerine protein alkilasyonu yoluyla sitotoksikite uygulayabileceğini düşündürmektedir. Azot hardalları ve nitrozürelerin aksine, busulfanmiyeloid hücreler üzerinde lenfoid hücrelerden daha büyük bir etkiye sahiptir, bu nedenle kronik miyeloid lösemiye karşı kullanımında da etkisi büyüktür.⁶

Aziridinler

Aziridinler, azot hardallarının kapalı halka içeren ara ürünlerinin analoglarıdır ve kimyasal olarak daha az reaktifler, ancak eşdeğer terapötik özelliklere sahiptirler. Thiotepa, meme ve ovarian karsinomunun tedavisinde çeşitli CNS hastalıkları için ve yüksek doz kemoterapi rejimlerinin bir bileşeni olarak artan sıklıkta kullanılmıştır.⁷ Thiotepa ve onun birincil sülfürden arındırılmış metabolit trietilenetiyofosforamid (TEPA), azot hardallarına benzer bir mekanizma olan aziridin halka açıklıklı yoluyla alkile olur.

Triazinler

Belki de alkilleyici ajan alanındaki en yeni klinik gelişme temozolomidin ortaya çıkmasıdır. Bu ajan bir ön ilaç ve bir triazin türevidir olan



Şekil 6.3 Geliştirilmekte olan yeni bir alkilleyici ilaç olan kanfosfamidlutatyon-S-transferazpi (GSTP1-1) ile aktivasyonu ve yapısı.

Peptidazın bir tümör hücresi zarına seçici olarak lokalize olan herhangi bir antikora bağlanması uygun bir seçenektir. Peptidazın hücre yüzeyindeki ekspresyonu daha sonra ilaç aktivasyonuna ve hücreyi öldürmeye yol açar. Tümöre özgü ilaç yollamanın bir başka mantığı, glutatyon-S-transferaz p'nin (GSTP1-1) tercihen bir dizi solid tümörde ve bazı lenfomalarda eksprese edildiği gözleminde yola çıkmıştır. Bu durumda, ön ilaç, ikame edilmiş bir glutatyon-peptidomimetik konjuge edilmiş olağandışı bir alkilleyici ajandan oluşur. GSTP bölünmeyi başlatır (Şekil 6.3), böylece sitotoksik bir alkilleyici tür oluşturur.⁶⁶ İlk kanfosfamid tasarım stratejisi, GST'nin aktif bölgesindeki proton soyutlama bölgelerinin, inaktif bir ön ilacı sitotoksik bir türe dönüştürecek bir bölünme reaksiyonu başlatabileceği ilkesine dayanıyordu.

G bağlanma bölgesine yakın bir histidin atığının varlığı, sülfhidril protonun GSH kosubstratından çıkarılmasının ayrılmaz bir parçasıydı ve nükleofilik sülfür anyonu ile sonuçlandı. Bu kısım, GSH'nin yokluğunda elektrofillerle daha reaktif olacaktır. Şekil 6.3'te gösterilen şemada, proton soyutlaması, aktif alkilleyici türleri vermek için daha sonra bir β eliminasyonuna tabi tutulan sülfonu elde etmek için α -karbonun protondan arındırılmasıyla sonuçlanır. Diğer standart azot hardal ilaçlarının aksine, kanfosfamid bir tetrakis (kloroetil) fosfordiamid kısım içerir. Bu yapıyı taşıyan diğer bileşiklerin tek bir bis-(kloro-etil) amin grubuna sahip benzer bir yapıdan daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Diğer azot hardalları olduğu gibi, klorinler ayrılan gruplar olarak hareket edebilir, böylece elektrofilik özelliklere sahip aziridinyum iyonları oluşturabilir. Dört olası klor bırakma olayının kesin zamansal veya sıralı oluşumu bilinmemekle birlikte, varsayım, bu türlerin DNA bazları gibi hedef nükleofilleri alkileştirme kapasiteleri sayesinde sitotoksik özelliklere sahip olduklarıdır. Tetrafonksiyonellik, iki fonksiyonlu ajanlardan daha büyük bağlanma mesafelerine sahip çapraz bağlanmaların oluşmasına neden olabilir. Bununla birlikte, bu yorum için birtakım uyarılar geçerlidir. Örneğin mono-, bi- veya varsayılan olarak tetrafonksiyon olunsun, alkilleyici ajanlar genellikle bir çeşit miyelosupresyona yol açar. Erken klinik çalışmalarda, kanfosfamid-monoterapi bu toksisiteyi göstermemiştir. Kanfosfamid şu anda faz III klinik testlere tabi tutulmaktadır. Başka bir hedefleme yaklaşımı, bir sitokrom P450 izoenzimi genini viral vektör ile tümörlere iletir, böylece siklofosfamidin spesifik tümör hücresi aktivasyonunu artırır.⁶⁸ Bu terapinin temeli gen dağıtım teknolojilerinde olduğu için, gelişmeler bu alanda daha fazla ilerlemeyi bekleyecektir.

KAYNAKLAR

- Adair FE, Bagg HJ. Experimental ve clinical studies of the treatment of cancer by dichloroethylsulfide (mustard gas). *Ann Surg* 1931;93(1):190-199.
- Rhoads CP. Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease: official statement. *J Am Med Assoc* 1946;131:656-658.
- Coles B. Effects of modifying structure on electrophilic reactions with biological nucleophiles. *Drug Metab Rev* 1984; 15(7):1307-1334.
- Pearson R, Songstad J. Application of the principle of hard ve soft acids ve bases to organic chemistry. *J Am Chem Soc* 1967;89(8):1827-1836.
- Ross W. Alkylating agents. In: Ross W, ed. *Biological Alkylating Agents*. London: Butterworths; 1962.
- Elson LA. Hematological effects of the alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci* 1958;68(3):826-833.
- Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al. Topotecan, thiopeta, ve carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(3):271-276.
- Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *Oncologist* 2000;5(2):144-151.
- Vistica DT. Cytotoxicity as an indicator for transport mechanism: evidence that murine bone marrow progenitor cells lack a high-affinity leucine carrier that transports melphalan in murine L1210 leukemia cells. *Blood* 1980;56(3):427-429.
- Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001;11(7):1156-1166.
- Sensenbrenner LL, Marini JJ, Colvin M. Comparative effects of cyclophosphamide, isophosphamide, 4-methylcyclophosphamide, ve phosphoramidate mustard on murine hematopoietic ve immunocompetent cells. *J Natl Cancer Inst* 1979;62(4):975-981.
- Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393 γ -[1-methyl-5-bis-(P-chloroethyl)-aminobenzimidazole-(2)]-butyryl chloride, a new cytostatic agent of the group of benzimidazole nitrogen mustards. *Zbl Pharm* 1971;1103:1013-1019.
- Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity ve unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):309-317.
- Strumberg D, Harstrick A, Doll K, et al. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs* 1996;7(4):415-421.
- Chow KU, Boehrer S, Geduldig K, et al. In vitro induction of apoptosis of neoplastic cells in low-grade non-Hodgkin's lymphomas using combinations of established cytotoxic drugs with bendamustine. *Haematologica* 2001;86(5):485-493.
- Ogura M, Ishizawa K, Maruyama D, et al. Bendamustine plus rituximab for previously untreated patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma: a multicenter phase II clinical trial in Japan. *Int J Hematol* 2017;105(4):470-477.
- Eichbaum M, Bischofs E, Nehls K, et al. Bendamustine hydrochloride: a renaissance of alkylating strategies in anticancer medicine. *Drugs Today (Barc)* 2009;45(6):431-444.
- Young RC. Hexamethylmelamine (altretamine): early National Cancer Institute trials. *Cancer Treat Rev* 1991;18(Suppl A):31-35.
- Damia G, D'Incalci M. Clinical pharmacokinetics of altretamine. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(6):439-448.
- Lee CR, Faulds D. Altretamine. A review of its pharmacodynamic ve pharmacokinetic properties, ve therapeutic potential in cancer chemotherapy. *Drugs* 1995;49(6):932-953.
- Rinehart KL. Antitumor compounds from tunicates. *Med Res Rev* 2000;20(1):1-27.
- Grohar PJ, Griffin LB, Yeung C, et al. Ecteinascidin 743 interferes with the activity of EWS-FLI1 in Ewing sarcoma cells. *Neoplasia* 2011;13(2):145-153.
- Evangelisti G, Barra F, D'Alessandro G, et al. Trabectedin for the therapy of ovarian cancer. *Drugs Today (Barc)* 2020;56(10):669-688.
- Grosso F, D'Ambrosio L, Zucchetti M, et al. Pharmacokinetics, safety, ve activity of trabectedin as first-line treatment in elderly patients who are affected by advanced sarcoma ve are unfit to receive standard chemotherapy: A phase 2 study (TRIUS study) from the Italian Sarcoma Group. *Cancer* 2020;126(21):4726-4734.
- Patel S, Petty WJ, Sands JM. An overview of lurbinectedin as a new second-line treatment option for small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211020529.
- Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Lurbinectedin: an FDA-approved inducer of immunogenic cell death for the treatment of small-cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1795995.
- Povo-Retana A, Mojena M, Stremitan AB, et al. Specific effects of trabectedin ve lurbinectedin on human macrophage function ve fate-novel insights. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):3060.

28. Markham A. Lurbinectedin: first approval. *Drugs* 2020;80(13):1345–1353.
29. Yokoi E, Mabuchi S, Shimura K, et al. Lurbinectedin (PM01183), a selective inhibitor of active transcription, effectively eliminates both cancer cells ve cancer stem cells in preclinical models of uterine cervical cancer. *Invest New*
30. Cruz C, Llop-Guevara A, Garber JE, et al. Multicenter phase II study of lurbinectedin in BRCA-mutated ve unselected metastatic advanced breast cancer ve biomarker assessment substudy. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3134–3143.
31. Montgomery JA, James R, McCaleb GS, et al. The modes of decomposition of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea ve related compounds. *J Med Chem* 1967;10(4):668–674.
32. Brundrett RB, Cowens JW, Colvin M. Chemistry of nitrosoureas. Decomposition of deuterated 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *J Med Chem* 1976;19(7):958–961.
33. Tew KD, Kyle G, Johnson A, et al. Carbamylation of glutathione reductase ve changes in cellular ve chromosome morphology in a rat cell line resistant to nitrogen mustards but collaterally sensitive to nitrosoureas. *Cancer Res* 1985;45(5):2326–2333.
34. Anderson T, McMenamin MG, Schein PS. Chlorozotocin, 2-(3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose, an antitumor agent with modified bone marrow toxicity. *Cancer Res* 1975;35(3):761–765.
35. Schein PS, O'Connell MJ, Blom J, et al. Clinical antitumor activity ve toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974;34(4):993–1000.
36. Pieper RO. Understanding ve manipulating O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression. *Pharmacol Ther* 1997;74(3):285–297.
37. Tew K, Colvin OM, Jones RB. Clinical ve high dose alkylating agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer: Chemotherapy ve Biotherapy: Principles ve Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005:283.
38. Colvin M, Hilton J. Pharmacology of cyclophosphamide ve metabolites. *Cancer Treat Rep* 1981;65(Suppl 3):89–95.
39. Brookes P, Lawley PD. The reaction of mono- ve di-functional alkylating agents with nucleic acids. *Biochem J* 1961;80(3):496–503.
40. Penta JS, Poster DS, Bruno S, et al. Clinical trials with antiemetic agents in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1981;21(S1):11S–22S.
41. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis: identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol* 1979;28(13):2045–2049.
42. Andriole GL, Sandlund JT, Miser JS, et al. The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5(5):799–803.
43. Schacht RG, Feiner HD, Gallo GR, et al. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1981;48(6):1328–1334.
44. Littler WA, Ogilvie C. Lung function in patients receiving busulphan. *Br Med J* 1970;4(5734):530–532.
45. Mark GJ, Lehingar-Zadeh A, Ragsdale BD. Cyclophosphamide pneumonitis. *Thorax* 1978;33(1):89–93.
46. Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 1992;19(5):508–520.
47. Kumar R, Biggart JD, McEvoy J, et al. Cyclophosphamide ve reproductive function. *Lancet* 1972;1(7762):1212–1214.
48. Miller JJ III, Williams GF, Leissring JC. Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. *Am J Med* 1971;50(4):530–535.
49. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75(3):307–312.
50. Einhorn N. Acute leukemia after chemotherapy (melphalan). *Cancer* 1978; 41(2):444–447.
51. Reimer RR, Hoover R, Fraumeni JF Jr, et al. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N Engl J Med* 1977;297(4):177–181.
52. Penn I. Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medications. *Cancer* 1976;37(2 Suppl):1024–1032.
53. Calvert W. Alopecia ve cytotoxic drugs. *Br Med J* 1966;2(5517):831.
54. Weiss RB, Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981;94(1):66–72.
55. Santos GW, Sensenbrenner LL, Burke PJ, et al. Marrow transplantation in man following cyclophosphamide. *Transplant Proc* 1971;3(1):400–404.
56. de Jonge ME, Huitema AD, Beijnen JH, et al. High exposures to bioactivated cyclophosphamide are related to the occurrence of veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94(9): 1226–1230.
57. Baruchel S, Diez M, Hargrave D, et al. Safety ve pharmacokinetics of temozolomide using a dose-escalation, metronomic schedule in recurrent paediatric brain tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(14):2335–2342.
58. Pratt CB, Goren MR, Meyer WH, et al. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8(8):1399–1401.
59. Steinherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D, et al. Cardiac changes with cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1981;9(5):417–422.
60. Bastholt L, Johansson CJ, Pfeiffer P, et al. A pharmacokinetic study of prednimustine as compared with prednisolone plus chlorambucil in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(3):205–210.
61. Tew KD, Glusker JP, Hartley-Asp B, et al. Preclinical ve clinical perspectives on the use of estramustine as an antimitotic drug. *Pharmacol Ther* 1992; 56(3):323–339.
62. Punzi JS, Duax WL, Strong P, et al. Molecular conformation of estramustine ve two analogues. *Mol Pharmacol* 1992;41(3):569–576.
63. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al. Phase II study of estramustine ve vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1754–1761.
64. Tew K, Houghton JA, Houghton PJ. *Preclinical ve Clinical Modulation of Anticancer Drugs*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993.
65. Friedlos F, Davies L, Scanlon I, et al. Three new prodrugs for suicide gene therapy using carboxypeptidase G2 elicit bystander efficacy in two xenograft models. *Cancer Res* 2002;62(6):1724–1729.
66. Tew KD. TLK-286: a novel glutathione S-transferase-activated prodrug. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14(8):1047–1054.
67. Borch RF, Valente RR. Synthesis, activation, ve cytotoxicity of aldophosphamide analogues. *J Med Chem* 1991;34(10):3052–3058.
68. Chase M, Chung RY, Chiocca EA. An oncolytic viral mutant that delivers the CYP2B1 transgene ve augments cyclophosphamide chemotherapy. *Nat Biotechnol* 1998;16(5):444–448.

7 Platin Analogları

Jan H. Beumer, Fabienne Thomas, ve Étienne Chatelut
Çevirenler : Murat Bardakçı, Fahriye Tuğba Köş

GİRİŞ

Platin ilaçlar, benzersiz ve önemli bir antitümör bileşikler sınıfını temsil eder. Tek başına veya diğer terapötiklerle kombinasyon halinde, cis-diamindikloroplatin (II) (sisplatin) vesonrakinesil platin ajanları, 40 yılı aşkın bir süredir çeşitli solid tümörlerin tedavisinde önemli bir etki yapmıştır ve klinik önemi halen devam etmektedir. İlk klinik deneylerde sisplatin ile gözlemlenen benzersiz aktivite ve yüksek toksisite profili, daha tolere edilebilir olan ve bazıları sisplatin dirençli olanlar da dahil olmak üzere daha geniş bir tümör tipi çeşitliliğine karşı aktif olan platin analoglarının geliştirilmesine dayanak olmuştur. Sisplatin (Platinol®) ek olarak, şuan da dünya çapında kullanım için onaylanmış iki platin kompleksi daha vardır: cis-diaminsiklobutandikarboksilat platin (II) (karboplatin, Paraplatin®) ve 1,2-diaminosikloheksan oksalato platin (II) (oksalipatin, Eloxatin®). Karboplatin, farklılıklarının kendi terapötik etkilerini üzerinde bir etkisi olmasına rağmen, aynı reaktif ara ürünle sonuçlanan bir sisplatin analogu olarak kabul edilebilirken, oksalipatin daha belirgin farklılıklar gösterir.¹

TARİHÇE

1961'de Dr. Barnett Rosenberg, elektromanyetik radyasyonun bakteriyi büyümesi üzerindeki etkilerini araştırırken tesadüfen platin komplekslerinin anti-tümör aktivite sergilediğini gözlemledi.^{2,3} Bakterilerin bir elektrik alanına maruz bırakılması, besin ortamındaki amonyum klorür varlığında platin elektrotlardan üretilen elektroliz ürünlerinin yol açtığı derin morfolojik değişikliklerle sonuçlanmıştır. Bu ürünlerin analizi, aktif bileşik olarak bir platin koordinasyon kompleksinin cis-izomerini tanımlamıştır. İn vitro ve in vivo modellerde ve daha sonra erken klinik çalışmalarda cis-diamindikloroplatin (II) testleri, sisplatinin geniş bir antitümör aktivite spektrumu sergilediğini, ancak ciddi renal ve gastrointestinal (GI) toksisite yapabildiğini göstermiştir. Renal toksisite, kısmen yoğun ön hidrasyon ile sınırlandırılabilir.^{4,5} Şuan da sisplatin, testis ve over germ hücreli tümörlerde küratiftir ve over, akciğer, baş ve boyun, mesane ve üst GI kanserler için kombinasyon rejimlerinde sağkalımı önemli ölçüde uzatır.

PLATİN KİMYASI

Platin kompleksleri öncelikle +2 veya +4 oksidasyon durumunda bulunur. Bu oksidasyon durumları, platin atomunu çevreleyen ligandların stereo kimyasını belirler. Platin (II) bileşikler, aminligandlarının (taşıyıcı gruplar olarak da adlandırılır) kararlı olduğu kare düzlemsel bir geometri sergilerken, zıt, daha polar ligandlar (aynı gruplar) kolayca yer değiştirir ve DNA üzerindeki nükleofilik bölgeler de dahil olmak üzere yüklü makro moleküllere karşı reaktivite sağlar.⁶ Platin komplekslerinin stereokimyası, trans-diaminedikloroplatinum (II) ile gözlemlenen önemli ölçüde azalmış etkinlikle kanıtlandığı gibi, antitümör aktiviteleri için kritik öneme-

sahiptir. Sulu çözeltide, sisplatinin klorür çıkış grupları, özellikle hücre içi ortamı karakterize eden 100 mM'ün altındaki klorür konsantrasyonlarında mono- ve diaquaikamesine maruz kalır.

Bu nedenle, sisplatinin yüksek klorürlü solüsyonlarda (genellikle normal salin) uygulanması stabilitesine katkıda bulunur. Kısmen ve tamamen suyla reaksiyona girmiş komplekslerin hücre içi oluşumu, DNA'yı bağlayan kloroakua ve hidroksaquaquis platin türlerini oluşturur.⁷

SISPLATİN SONRASI PLATİN KOMPLEKSLERİ

Sisplatinin klinik gelişiminin başlarında, toksisitesinin terapötik yararlılığının bir sınırlaması olduğu ve bazı hastalıklarda çarpıcı olmasına rağmen aktivitesinin tüm kanserleri kapsamadığı anlaşılmıştır. Bu gözlemler, daha az toksisite ve farklı bir antitümör aktivite profiline sahip yapısal analogların araştırılmasına dayanak olmuş ve ayrıca kemoterapi ile birlikte kullanılmak üzere antiemetiklerin ve diğer destekleyici bakım önlemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Genel olarak, sisplatinin klorür ayrılma gruplarının modifikasyonu farklı farmako kinetik, toksisite ve DNA'ya karşı reaktiviteye sahip bileşiklerle sonuçlanırken, taşıyıcı ligandların modifikasyonu ortaya çıkan kompleksin antitümör aktivite spektrumunu değiştirir. Sisplatin ek olarak, karboplatin ve oksalipatin dünya çapında onaylanırken, nedaplatin (Japonya), lobaplatin (Çin), heptaplatin (Kore) ve miriplatin (Japonya) belirli ülkelerde kullanım için onaylanmıştır¹; yapılar için Şekil 7.1'e bakınız.

Karboplatin

Karboplatin molekülü, cisplatin ile aynı amin taşıyıcı ligandlara sahiptir. Nefrotoksisite için bir fare taraması kullanan Harrap ve Calvert, sisplatinin iki klorürlü gandi yerine bir siklobüt andikarboksilat parçasının ikame edilmesinin böbrek toksisitesini azaltan bir kompleksle sonuçlandığını keşfettiler.⁸ Bu gözlem, böbrek tesistatinden daha az karmaşık farmakokinetik davranışa sahip daha stabil bir analog olan karboplatin şeklinde kliniğe aktarılmıştır. Doz sınırlayıcı toksisitesine nefrotoksisteden ziyade kemik iliği toksisitesidir. Etkili dozlarda karboplatin, sisplatinden daha az mide bulantısı, kusma, nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite oluşturmuştur. Ayrıca, miyelosupresyon, farmakokinetik ile yakından ilişkilidir. Calvert ve arkadaşları⁹ ile Egorin ve arkadaşlarının¹⁰ çalışması, renal fonksiyon tahminleri yoluyla maruziyeti hedefleyen dozlama stratejileriyle toksisitenin daha öngörülebilir hale getirilebileceğini göstermiştir. Sisplatin ve karboplatin, Ulusal Kanser Enstitüsü 60 (NCI-60) hücre hattı taramasında neredeyse aynı aktivite profillerine sahiptir, bu da aktivite spektrumunun belirlenmesinde amin ligandının önemini daha da vurgulamaktadır.

Oksalipatin

Sisplatin dirençli modellerde aktiviteye sahip bileşikler, taşıyıcı gruptaki modifikasyonlardan ortaya çıkmıştır (Şekil 7.1'deki ana-

fikasyonları kullanılır (kombine modalite kemoradyoterapi rejimlerinde olduğu gibi). Karboplatin hedef AUC maruziyet değeri, Calvert Denklemi kullanılarak bu AUC hedefine ulaşmak için gereken ilaç miktarını hesaplamakta böbrek fonksiyonu tahmini ile birlikte kullanılır: $\text{Doz (mg)} = \text{AUC (mg/mL.dk)} \cdot [\text{GFR (mL/dk)} + 25]$.⁹ Son çalışmalar, CKD-EPI formülünün tüm hasta alt gruplarında GFR'yi homojen bir şekilde tahmin etmek için en uygun kreatinin bazlı formül olduğunu göstermektedir.⁹³ CKD-EPI formülünde ırkın kullanılmasından kaçınma çabaları, bu ortak değişkenin değerinin daha fazla incelenmesine ve çok yakın zamanda eGFRcr(AS) olarak kısaltılan, yalnız kreatininin (cr), yaş (A) vecinsiyete (S) dayalı bir denklemin yeniden türetilmesine yol açmıştır.^{98,99} Baş ve boyun kanserli hastalarda sisleptin AUC'si, hem lökositlerdeki pDNA eklenti içeriği hem de DNA-eklenti-zaman eğrisinin altındaki alan ile yakından ilişkilidir ve bunlar da yanıtın önemli belirleyicileridir.¹⁰⁰

Farmakogenomik

Sitotoksik ilaçların farmako kinetiği ve farmako dinamiğindeki değişkenlik, terapötik indeksin önemli bir belirleyicisidir. Bu bireyler arası varyasyon, kısmen hastalar arasındaki genetik farklılıklara bağlanabilir.

Çok sayıda çalışma, aday gen yaklaşımlarını kullanarak tekniikle otidipolimorfizmlerinin (SNP'ler), örneğin NER yolundaki rolünü araştırmıştır. En çok çalışılan SNP'ler, ERCC1'de rs11615 (C118 T) ve rs3212986 (C8092A) olmuştur. Yine de bu SNP'ler ve platin yanıtı arasındaki korelasyon tartışmalı olmaya devam etmektedir ve hem GWAS (genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) hem de meta-analizler, ERCC1 C118T/C8092A ve platin arasında anlamlı bir korelasyonun varlığını desteklememektedir.^{101,102} Bu nedenle, bu SNP'ler ipatine hasta yanıtını öngörmek için biyobelirteçler olarak önermek için kanıtlar düşük seviyededir.

Birçok çalışma sisleptin kaynaklı ototoksiste için genetik bir yatkınlık olduğunu öne sürmüştür. GWAS, tiopurinmetil transferaz geninde (TPMT), katekol O-metiltransferaz geninde (COMT), asilfosfat 2 geninde (ACYP2) veya wolfram geninde (WFS1) belirteçler tanımlanmıştır. Bununla birlikte, çelişkili çalışmalar ve tekrarlanma eksikliği klinik pratikte kullanımlarını sınırlamıştır.

2020'de, Avrupa Pan Care LIFE kohort çalışması,¹⁰³ daha önce ototoksiste ile ilişkilendirilmiş 11 aday gendeki (ABCC3, OTOS, TPMT, SLC22A2, NFE2L2, SLC16A5, LRP2, GSTP1, SOD2, WFS1 ve ACYP2) 14 genetik polimorfizmin, 900 hastada genetik ilişkilerini ve tanısal doğruluğunu teyit etmeyi amaçlamıştır. Sadece OCT2'yi kodlayan SLC22A2'de eş anlamlı olmayan bir SNP (c.808G>T, p.Ser270Ala) olan rs316019, multinomial lojistik regresyonda hafif platin kaynaklı ototoksiste ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyonda hafif platin kaynaklı ototoksiste ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu genetik belirtecin öngörü performansı, yaş, kraniyal radyasyon ve kümülatif doz gibi klinik risk faktörlerinin etkisine kıyasla düşüktü. Bugüne kadar, hiçbir genetik belirteç klinik ortamda kullanılabilecek kadar güçlü görünmemektedir. Nefrotoksiste ile ilgili olarak, sisleptin renal proksimal tübüler hücre alımında yer alan SLC31A1 (CTR1), SLC22A2 (OCT2), ATP7A ve ATP7B (Bakır Taşıyan ATPazlar 1 ve 2) gibi genlerin ve bu hücrelerde nürinersisleptin akışını düzenleyen genler SLC47A1 (MATE1), ABCB1 (P-glikoprotein), ABCG2 (BCRP) ve ABCC1-2 (MRP1-2) gibi genlerin genetik polimorfizmlerine odaklanan birkaç çalışma yapılmıştır. Sistematik bir analiz,¹⁰⁴ OCT2 varyantı rs316019'un sisleptin renal toksisitesi ile en tutarlı şekilde ilişkili olduğu sonucuna varmıştır ki bu da SNP'nin yukarıda açıklanan ototoksiste üzerindeki etkisi ile uyumludur.

KAYNAKLAR

- Johnstone TC, Suntharalingam K, Lippard SJ. The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, ve Pt(IV) produgs. *Chem Rev* 2016;116(5):3436–3486.
- Rosenberg B. Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 1985;55(10):2303–2306.
- Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature* 1969;222(5191):385–386.
- Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, et al. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. *Cancer* 1977;39(4):1357–1361.
- Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39(4):1372–1381.
- Roberts JJ, Thomson AJ. The mechanism of action of antitumor platinum compounds. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1979;22:71–133.
- Martin RB. Platinum complexes: hydrolysis ve binding to N(7) ve N(1) of purines. In: Lippert B, ed. *Cisplatin*. 1999:181–205.
- Harrap KR. Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treat Rev* 1985;12(Suppl A):21–33.
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1748–1756.
- Egorin MJ, Van Echo DA, Olman EA, et al. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum(II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res* 1985;45(12 Pt 1):6502–6506.
- Connors TA, Jones M, Ross WC, et al. New platinum complexes with antitumor activity. *Chem Biol Interact* 1972;5(6):415–424.
- Burchenal JH, Kalaher K, Dew K, et al. Rationale for development of platinum analogs. *Cancer Treat Rev* 1979;63(9–10):1493–1498.
- Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, ve carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines ve in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol* 1996;52(12):1855–1865.
- Wheate NJ, Walker S, Craig GE, et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic ve in clinical trials. *Dalton Trans* 2010;39(35):8113–8127.
- Akaza H, Togashi M, Nishio Y, et al. Phase II study of cis-diammine(glycolato)platinum, 254-S, in patients with advanced germ-cell testicular cancer, prostatic cancer, ve transitional-cell carcinoma of the urinary tract. 254-S Urological Cancer Study Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31(3): 187–192.
- Shimada M, Itamochi H, Kigawa J. Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. *Cancer Manag Res* 2013;5:67–76.
- Welink J, Boven E, Vermorken JB, et al. Pharmacokinetics ve pharmacodynamics of lobaplatin (D-19466) in patients with advanced solid tumors, including patients with impaired renal of liver function. *Clin Cancer Res* 1999;5(9):2349–2358.
- Fojo T, Farrell N, Ortuzar W, et al. Identification of non-cross-resistant platinum compounds with novel cytotoxicity profiles using the NCI anticancer drug screen ve clustered image map visualizations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53(1):25–34.
- Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based drugs: past, present ve future. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(6):1103–1124.
- Kim NK, Kim TY, Shin SG, et al. A Phase I study of cis-malonato[(4R,5R)- 4,5-bis(aminomethyl)-1,3-dioxolane] platinum(II) in patients with advanced malignancies. *Cancer* 2001;91(8):1549–1556.
- Lee KH, Hyun MS, Kim HK, et al. Randomized, multicenter, phase III trial of heptaplatin 1-hour infusion ve 5-fluorouracil combination chemotherapy comparing with cisplatin ve 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2009;41(1):12–18.
- Fujiyama S, Shibata J, Maeda S, et al. Phase I clinical study of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma refractory to cisplatin/lipiodol. *Br J Cancer* 2003;89(9):1614–1619.
- Flaherty KT, Stevenson JP, Redlinger M, et al. A phase I, dose escalation trial of ZD0473, a novel platinum analogue, in combination with

- gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53(5):404–408.
24. Hamilton G. Picoplatin pharmacokinetics ve chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(10):1381–1390.
 25. Hall MD, Okabe M, Shen DW, et al. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:495–535.
 26. Larson CA, Blair BG, Safaei R, et al. The role of the mammalian copper transporter 1 in the cellular accumulation of platinum-based drugs. *Mol Pharmacol* 2009;75(2):324–330.
 27. Planells-Cases R, Lutter D, Guyader C, et al. Subunit composition of VRAC channels determines substrate specificity ve cellular resistance to Pt-based anti-cancer drugs. *EMBO J* 2015;34(24):2993–3008.
 28. Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, et al. Cisplatin ve oxaliplatin, but not carboplatin ve nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 ve multidrug ve toxin extrusion family). *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319(2):879–886.
 29. Tashiro A, Tatsumi S, Takeda R, et al. High expression of organic anion transporter 2 ve organic cation transporter 2 is an independent predictor of good outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX-based chemotherapy. *Am J Cancer Res* 2014;4(5):528–536.
 30. Lippard SJ. New chemistry of an old molecule: cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. *Science* 1982;218(4577):1075–1082.
 31. Eastman A. The formation, isolation ve characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complexes. *Pharmacol Ther* 1987;34(2):155–166.
 32. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7(8):573–584.
 33. Woyrnarowski JM, Faivre S, Herzog MC, et al. Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Mol Pharmacol* 2000;58(5):920–927.
 34. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action ve molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003;22(47):7265–7279.
 35. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1291–1295.
 36. Welsh C, Day R, McGurk C, et al. Reduced levels of XPA, ERCC1 ve XPF DNA repair proteins in testis tumor cell lines. *Int J Cancer* 2004;110(3):352–361.
 37. Vaisman A, Varchenko M, Umar A, et al. The role of hMLH1, hMSH3, ve hMSH6 defects in cisplatin ve oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Res* 1998;58(16):3579–3585.
 38. Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, et al. Recognition ve processing of cisplatin- ve oxaliplatin-DNA adducts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53(1):3–11.
 39. Wei M, Cohen SM, Silverman AP, et al. Effects of spectator ligands on the specific recognition of intrastrand platinum-DNA cross-links by high mobility group box ve TATA-binding proteins. *J Biol Chem* 2001;276(42):38774–38780.
 40. Kiss RC, Xia F, Acklin S. Targeting DNA damage response ve repair to enhance therapeutic index in cisplatin-based cancer treatment. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):8199.
 41. Bruno PM, Liu Y, Park GY, et al. A subset of platinum-containing chemotherapeutic agents kills cells by inducing ribosome biogenesis stress. *Nat Med* 2017;23(4):461–471.
 42. Mandic A, Hansson J, Linder S, et al. Cisplatin induces endoplasmic reticulum stress ve nucleus-independent apoptotic signaling. *J Biol Chem* 2003;278(11):9100–9106.
 43. Vekris A, Meynard D, Haaz MC, et al. Molecular determinants of the cytotoxicity of platinum compounds: the contribution of in silico research. *Cancer Res* 2004;64(1):356–362.
 44. Fan J, Bertino JR. Modulation of cisplatin cytotoxicity by p53: effect of p53-mediated apoptosis ve DNA repair. *Mol Pharmacol* 1999;56(5):966–972.
 45. Paek AL, Liu JC, Loewer A, et al. Cell-to-cell variation in p53 dynamics leads to fractional killing. *Cell* 2016;165(3):631–642.
 46. Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2021;21(1):37–50.
 47. Kelland LR. New platinum antitumor complexes. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15(3):191–219.
 48. Blair BG, Larson CA, Safaei R, et al. Copper transporter 2 regulates the cellular accumulation ve cytotoxicity of Cisplatin ve Carboplatin. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4312–4321.
 49. Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(1):5–18.
 50. Myint K, Biswas R, Li Y, et al. Identification of MRP2 as a targetable factor limiting oxaliplatin accumulation ve response in gastrointestinal cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):2245.
 51. Mistry P, Kelland LR, Abel G, et al. The relationships between glutathione, glutathione-S-transferase ve cytotoxicity of platinum drugs ve melphalan in eight human ovarian carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 1991;64(2):215–220.
 52. Britten RA, Green JA, Wrenn HM. Cellular glutathione (GSH) ve glutathione S-transferase (GST) activity in human ovarian tumor biopsies following exposure to alkylating agents. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(3):527–531.
 53. Shiga H, Heath EI, Rasmussen AA, et al. Prognostic value of p53, glutathione S-transferase pi, ve thymidylate synthase for neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in head ve neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5(12):4097–4104.
 54. Fracasso PM. Overcoming drug resistance in ovarian carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2001;3(1):19–26.
 55. Calvert P, Yao KS, Hamilton TC, et al. Clinical studies of reversal of drug resistance based on glutathione. *Chem Biol Interact* 1998;111–112:213–224.
 56. Kelley SL, Basu A, Teicher BA, et al. Overexpression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. *Science* 1988;241(4874):1813–1815.
 57. Kelland LR, Mistry P, Abel G, et al. Establishment ve characterization of an in vitro model of acquired resistance to cisplatin in a human testicular nonseminomatous germ cell line. *Cancer Res* 1992;52(7):1710–1716.
 58. Selvakumaran M, Pisarcik DA, Bao R, et al. Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the nucleotide excision repair pathway in ovarian cancer cell lines. *Cancer Res* 2003;63(6):1311–1316.
 59. Bohanes P, Labonte MJ, Lenz HJ. A review of excision repair cross-complementation group 1 in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10(3):157–164.
 60. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer ve cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(10):983–991.
 61. Barsanti-Innes B, Hey SP, Kimmelman J. The challenges of validating in precision medicine: the case of excision repair cross-complement group 1 diagnostic testing. *Oncologist* 2017;22(1):89–96.
 62. Albertella MR, Green CM, Lehmann AR, et al. A role for polymerase eta in the cellular tolerance to cisplatin-induced damage. *Cancer Res* 2005;65(21):9799–9806.
 63. Ceppi P, Novello S, Cambieri A, et al. Polymerase eta mRNA expression predicts survival of non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):1039–1045.
 64. Teng KY, Qiu MZ, Li ZH, et al. DNA polymerase eta protein expression predicts treatment response ve survival of metastatic gastric adenocarcinoma patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. *J Transl Med* 2010;8:126.
 65. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline ve somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response ve survival in ovarian, fallopian tube, ve peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014;20(3):764–775.
 66. Sakai W, Swisher EM, Karlan BY, et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature* 2008;451(7182):1116–1120.
 67. Hengstler JG, Lange J, Kett A, et al. Contribution of c-erbB-2 ve topoisomerase IIalpha to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 1999;59(13):3206–3214.
 68. Seetharam R, Sood A, Goel S. Oxaliplatin: pre-clinical perspectives on the mechanisms of action, response ve resistance. *Ecancermedicallscience* 2009;3:153.
 69. Dallas NA, Xia L, Fan F, et al. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, ve increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res* 2009;69(5):1951–1957.
 70. Zhao ZL, Zhang L, Huang CF, et al. NOTCH1 inhibition enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic agents by targeting head neck cancer stem cell. *Sci Rep* 2016;6:24704.
 71. Chen D, Wu M, Li Y, et al. Targeting BMI1(+) cancer stem cells overcomes chemoresistance ve inhibits metastases in squamous cell carcinoma. *Cell Stem Cell* 2017;20(5):621–634.e626.
 72. Su S, Chen J, Yao H, et al. CD10(+)GPR77(+) cancer-associated fibroblasts promote cancer formation ve chemoresistance by sustaining cancer stemness. *Cell* 2018;172(4):841–856.e816.
 73. Roodhart JM, Daenen LG, Stigter EC, et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. *Cancer Cell* 2011;20(3):370–383.
 74. Kondagunta GV, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell

- tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5493–5502.
75. Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PH, et al. A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol* 1999;10(12):1467–1473.
 76. Ho GY, Woodward N, Coward JI. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:37–46.
 77. Ozols RF. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000;27(3 Suppl 7):3–7.
 78. Stein A, Arnold D. Oxaliplatin: a review of approved uses. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(1):125–137.
 79. Basourakos SP, Li L, Aparicio AM, et al. Combination platinum-based ve DNA damage response-targeting cancer therapy: evolution ve future directions. *Curr Med Chem* 2017;24(15):1586–1606.
 80. Cheng H, Zhang Z, Borczuk A, et al. PARP inhibition selectively increases sensitivity to cisplatin in ERCC1-low non-small cell lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2013;34(4):739–749.
 81. Dieras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin ve paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1269–1282.
 82. Markman M. Pharmaceutical management of ovarian cancer: current status. *Drugs* 2019;79(11):1231–1239.
 83. Jo U, Senatorov IS, Zimmermann A, et al. Novel ve highly potent ATR inhibitor M4344 kills cancer cells with replication stress, ve enhances the chemotherapeutic activity of widely used DNA damaging agents. *Mol Cancer Ther* 2021;20(8):1431–1441.
 84. Hall AB, Newsome D, Wang Y, et al. Potentiation of tumor responses to DNA damaging therapy by the selective ATR inhibitor VX-970. *Oncotarget* 2014;5(14):5674–5685.
 85. Teng PN, Bateman NW, Darcy KM, et al. Pharmacologic inhibition of ATR ve ATM offers clinically important distinctions to enhancing platinum or radiation response in ovarian, endometrial, ve cervical cancer cells. *Gynecol Oncol* 2015;136(3):554–561.
 86. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–2092.
 87. Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 2021;32(7):881–895.
 88. Salas-Benito D, Perez-Gracia JL, Ponz-Sarvise M, et al. Paradigms on immunotherapy combinations with chemotherapy. *Cancer Discov* 2021;11(6):1353–1367.
 89. Elferink F, van der Vijgh WJ, Klein I, et al. Pharmacokinetics of carboplatin after i.v. administration. *Cancer Treat Rep* 1987;71(12):1231–1237.
 90. Maillard M, Le Louedec F, Thomas F, et al. Diversity of dose-individualization ve therapeutic drug monitoring practices of platinum compounds: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16(10):907–925.
 91. Boer H, Proost JH, Nuver J, et al. Long-term exposure to circulating platinum is associated with late effects of treatment in testicular cancer survivors. *Ann Oncol* 2015;26(11):2305–2310.
 92. Egorin MJ, Van Echo DA, Tipping SJ, et al. Pharmacokinetics ve dose-age reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res* 1984;44(11):5432–5438.
 93. White-Koning M, Paludetto MN, Le Louedec F, et al. Formulae recently proposed to estimate renal glomerular filtration rate improve the prediction of carboplatin clearance. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85(3):585–592.
 94. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1205–1218.
 95. Sprowl JA, Ness RA, Sparreboom A. Polymorphic transporters ve platinum pharmacodynamics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(1):19–27.
 96. Chatelut E, Canal P, Brunner V, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological ve biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(8):573–580.
 97. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure ve tumor response ve toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(4):520–528.
 98. Casal MA, Ivy SP, Beumer JH, et al. Effect of removing race from glomerular filtration rate-estimating equations on anticancer drug dosing ve eligibility a retrospective analysis of National Cancer Institute phase 1 clinical trial participants. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1333–1340.
 99. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine-and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;385(19):1737–1749.
 100. Schellens JH, Ma J, Planting AS, et al. Relationship between the exposure to cisplatin, DNA-adduct formation in leucocytes ve tumour response in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 1996;73(12):1569–1575.
 101. Yin M, Yan J, Voutsina A, et al. No evidence of an association of ERCC1 ve ERCC2 polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapies in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2011;72(3):370–377.
 102. Tang N, Lyu D, Zhang Y, et al. Association between the ERCC1 polymorphism ve platinum-based chemotherapy effectiveness in ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Womens Health* 2017;17(1):43.
 103. Langer T, Clemens E, Broer L, et al. Usefulness of current candidate genetic markers to identify childhood cancer patients at risk for platinum-induced ototoxicity: results of the European PanCareLIFE cohort study. *Eur J Cancer* 2020;138:212–224.
 104. Zazuli Z, Vijverberg S, Slob E, et al. Genetic variations ve cisplatin nephro-toxicity: a systematic review. *Front Pharmacol* 2018;9:1111.

8 Antimetabolitler

Chaoyuan Kuang ve Edward Chu

Çeviren : Emre Hafizoğlu

ANTİFOLATLAR

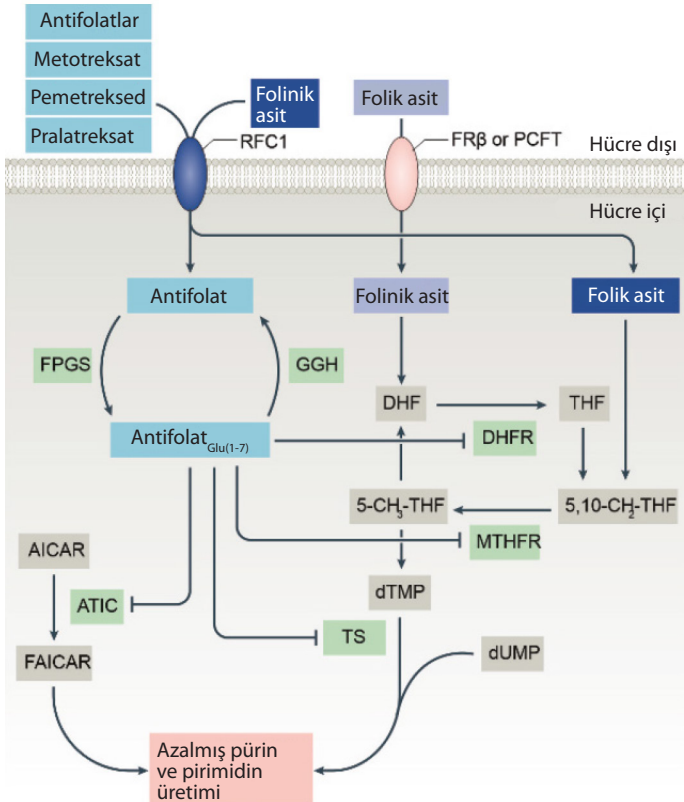
İndirgenmiş folatlar; pürin, timidilat ve protein biyosentezi için gerekli olduklarından, tek karbon metabolizmasında merkezi bir rol oynarlar (Şekil 8.1). Aminopterin, 1940'larda akut lösemili çocukların tedavisinde klinik etkinliği kanıtlanmış ilk antimetabolittir. Folik asidin 4-amino-10-metil analogu olan metotreksat (MTX) daha sonra geliştirilmiştir ve hematolojik maligniteler (akut lenfoblastik lösemi ve non-Hodgkin lenfoma) ile birçok solid tümör (meme kanseri, baş ve boyun kanseri, osteojenik sarkom, mesane kanseri ve gestasyonel trofoblastik kanser) dahil olmak üzere geniş bir tümöral yelpazede (Tablo 8.1) etkin olarak kullanılan bir antifolat analogu olmaya devam etmektedir.

Pemetreksed, timidilat sentaz (TS), dihidrofolat redüktaz (DHFR), glisinamid ribonükleotid (GAR) formiltransferaz ve aminoimidazol karboksamid formiltransferaz (AICAR) dahil olmak üzere folat metabolizmasında yer alan birçok enzimi hedefleyen bir pirolopirimidin ve çok hedefli antifolat analogudur (bkz. Şekil 8.1).^{1,2} Bu ajan, malign mezotelyoma, meme, pankreas, baş-boyun, küçük hücre dışı akciğer, kolon, mide, serviks ve mesane kanseri da-

hil solid tümörlere karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir.³⁻⁵

Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik pratikte kullanılan üçüncü antifolat ajan pralatreksattır (10-propargil-10-deazaaminopterin) ve bu ajan rasyonel olarak indirgenmiş folat taşıyıcı (RFC)-1 taşıma proteinine, MTX'e kıyasla daha yüksek afinite ile bağlanmak üzere tasarlanmıştır ve böylece tümör hücrelerine gelişmiş hücre zarı transportuna sağlar. Bu ajan, folilpoliglutamil sentaz (FPGS) enzimi için geliştirilmiş bir substrattır ve sitotoksik poliglutamit metabolitlerinin artmasına neden olur.^{6,7} MTX ile karşılaştırıldığında pralatreksat; TS, DHFR ve denovo pürin biyosentezinde yer alan enzimler dahil olmak üzere folatla ilişkili enzimlerin daha güçlü bir inhibitörüdür (bkz. Şekil 8.1). Pralatreksat şu anda nükseden veya dirençli periferik T-hücreli lenfoma tedavisi için onaylanmıştır.⁸

NHL, non-Hodgkin lenfoma; SSS, merkezi sinir sistemi; ALL, akut lenfoblastik lösemi; IA, intraarteriyel; IV, intravenöz; IT, intratekal; BOS, beyin omurilik sıvısı; KHDAK, küçük hücre dışı akciğer kanseri; 5-FU, 5-fluorourasil; FUDR, florodeoksüridin; KRK, kolorektal kanser; HSK, hepatoselüler kanser; TAS-102, trifluridin/ tipiracil; AML, akut miyeloid lösemi; 6-MP, 6 merkaptopurin; 6-TG, 6-tioguanin; KLL, kronik lenfositik lösemi; LBL, lenfoblastik lenfoma.



Şekil 8.1 Antifolatlar ve etki mekanizmaları. AICAR, 5-amino-4-karboksamid ribonükleotid; ATIC, AICAR transformilaz; dUMP, deoksüridin monofosfat; TS, timidilat sentaz; dTMP, deoksitimidin monofosfat; CH2THF, 5,10-metilentetrahidrofolat; FAICAR, formil AICAR; FPGS, folilpoliglutamit sentaz; FRβ, folat reseptörü-β; GGH, -glutamil hidrolaz; MTHFR, metilentetrahidrofolat redüktaz; THF, tetrahidrofolat; DHF, dihidrofolat; DHFR, dihidrofolat redüktaz; RFC1, azaltılmış folat taşıyıcı 1; PCFT, protona bağlı folat taşıyıcı.

NELARABİN

Nelarabin, bir pürin deoksiguanozin nükleosid analogu ve arabinofuranosilguanin (ara-G) ön ilacıdır. T-hücreli ALL (T-ALL) ve T-hücreli lenfoblastik lösemilerin (T LBL) tedavisi için onaylanmıştır (bkz. Tablo 8.1).^{67,68}

Etki Mekanizması

Ana formunda, nelarabin aktif değildir ve sitotoksik trifosfat metaboliti olan ara-GTP'ye daha fazla metabolize olan ilk monofosfat nükleotidini oluşturmak için deoksisisitidin kinaz tarafından hücre içi aktivasyonu gerektirir.⁶⁷ Ara-GTP daha sonra DNA'ya dahil edilir, bu da zincirin sonlanması ve DNA sentezinin ile fonksiyonunun inhibisyonuna neden olur ve trifosfat metaboliti, DNA polimeraz α , β ve gama'yı doğrudan inhibe edebilir, bu da DNA zincirinin uzamasına, DNA sentezine ve DNA onarımına müdahale eder. Diğer antimetabolitlerde olduğu gibi nelarabin, S fazında etki gösteren hücre döngüsüne özgü bir ajandır.

Direnç Mekanizmaları

Preklinik modellerde iki ana direnç mekanizması tanımlanmıştır ve bunlar, deoksisisitidin kinazın ekspresyonunun azalmasıyla ilacın azalan aktivasyonunu^{69,70} ve nükleosid taşıyıcı protein yoluyla ilacın hücrelere taşınmasının azalmasını içerir.⁶⁸ Nelarabin trifosfat metabolitlerinin yanı sıra dNTP'leri parçalayan bir dNTP hidrolaz

enzimi olan steril alfa motif histidinaspartat alanı içeren protein 1'in (SAMHD1) artan ekspresyonu, nelarabin ve diğer pürin analogları için yeni bir direnç mekanizması olarak tanımlanmıştır.⁷¹

Klinik Farmakoloji

Nelarabin, önce monofosfat metabolitine ve sonunda trifosfat metabolitine fosforile edilen ara-G'yi oluşturmak için adenozin deaminaz tarafından metabolize edilir. Bu ilaç, guanine daha fazla metabolize olan metilguanin oluşturmak için hidroliz yoluyla bir miktar metabolize edilir. Nelarabine ve ara-G, sırasıyla 18 dakika ve 3 saatlik ortalama yarı ömürle plazmadan hızla elimine edilir. Uygulanan nelarabin ve ara-G dozunun yalnızca yaklaşık %5 ila %10'u ve %20 ila %30'u böbrekler tarafından temizlenir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinin nelarabinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri özel olarak değerlendirilmemiştir.

Toksiste

Nötropeni, anemi ve trombositopeni ile ortaya çıkan miyelosüpresyon yaygın bir yan etkidir (bkz. Tablo 8.1). Bununla birlikte, nörotoksiste doz sınırlayıcıdır ve baş ağrısı, değişen mental durum, uyuşukluk, parestezi ve motor güçsüzlük ile birlikte periferik nöropati ile kendini gösterir.⁶⁸ Diğer yan etkiler arasında hafif mide bulantısı/kusma, serum transaminazlarının ve serum bilirubinin yükselmesi ile görülen karaciğer fonksiyon bozukluğu, yorgunluk ve asteni yer alır.

KAYNAKLAR

- Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The antifolates. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(3):629–648.
- Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Mol Cancer Ther* 2007;6(2):404–417.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636–2644.
- Yap TA, Aerts JG, Popat S, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17(8):475–488.
- Genova C, Rijavec E, Truini A, et al. Pemetrexed for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(11):1545–1558.
- Zain J, O'Connor O. Pralatrexate: basic understanding and clinical development. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1705–1714.
- Dondi A, Bari A, Pozzi S, et al. The potential of pralatrexate as a treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23(5):711–718.
- Hui J, Przeszo E, Elefante A, et al. Pralatrexate: a novel synthetic antifolate for relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma and other potential uses. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18(2):275–283.
- Gonen N, Assaraf YG. Antifolates in cancer therapy: structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resist Updat* 2012;15(4):183–210.
- Zhao R, Goldman ID. Resistance to antifolates. *Oncogene* 2003;22(47):7431–7457.
- Reich S, Nguyen CDL, Has C, et al. A multi-omics analysis reveals the unfolded protein response regulon and stress-induced resistance to folate-based antimetabolites. *Nature Commun* 2020;11(1):2936.
- Giovannetti E, Zucali PA, Assaraf YG, et al. Role of protein-coupled folate transporter in pemetrexed resistance of mesothelioma: clinical evidence and new pharmacological tools. *Ann Oncol* 2017;28(11):2725–2732.
- Chen Y, Sun Y, Zhao W, et al. Elevated SRC3 expression predicts pemetrexed resistance in lung adenocarcinoma. *Biomed Pharmacother* 2020;125:109958.
- Han X, Chen L, Hu Z, et al. Identification of proteins related with pemetrexed resistance by iTRAQ and PRM-based comparative proteomic analysis and exploration of IGF2BP2 and FOLR1 functions in non-small cell lung cancer cells. *J Proteomics* 2021;237:104122.
- Zheng F, Xu R. CircPVT1 contributes to chemotherapy resistance of lung adenocarcinoma through miR-145-5p/ABCC1 axis. *Biomed Pharmacother* 2020; 124:109828.
- Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs* 2000;18(4):299–313.
- Longley DB, Harkin P, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330–338.
- Hussain S. On a new proposed mechanism of 5-fluorouracil-mediated cytotoxicity. *Trends Cancer* 2020;6(5):365–368.
- Liang YY, Bacanu S, Sreekuma L, et al. CETSA interaction proteomics define specific RNA-modification pathways as key components of fluorouracil-based cancer drug cytotoxicity. *Cell Chem Biol* 2021;28:S2451-9456(21)00306-8.
- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1639–1650.
- Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(3):447–464.
- Grem JL. Biochemical modulation of 5-FU in systemic treatment of advanced colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15(1 Suppl 2):13–19.
- Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: manifestations, mechanisms, and management. *Curr Oncol Rep* 2016;18(6):35.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005;27(1):23–44.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–2743.
- Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):831–841.
- Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. *Semin Oncol* 2005;32(1):43–51.
- Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2118–2123.
- Lee JJ, Chu E. Adherence, dosing, and managing toxicities with trifluridine/tipiracil (TAS-102). *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(2):85–92.
- Hong DS, Abbruzzese JL, Bogaard K, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. *Cancer* 2006;107(6):1383–1390.
- Overman MJ, Varadhachary G, Kopetz S, et al. Phase 1 study of TAS-102 administered once daily on a 5-day-per-week schedule in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 2008;26(5):445–454.

32. Lee JJ, Seraj J, Yoshida K, et al. Human mass balance study of TAS-102 using (14)C analyzed by accelerator mass spectrometry. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(3):515–526.
33. Mayer RJ, van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909–1919.
34. Muggia F, Diaz I, Peters GJ. Nucleoside ve nucleobase analogs in cancer treatment: not only spacitabine, but also gemcitabine. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(4):403–408.
35. Galmarini CM, Thomas X, Calvo F, et al. In vivo mechanisms of resistance to cytarabine in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2002;117(4):860–868.
36. Lamba JK. Genetic factors influencing cytarabine therapy. *Pharmacogenomics* 2009;10(10):1657–1674.
37. Marin JJ, Briz O, Rodríguez-Macias G, et al. Role of drug transport ve metabolism in the chemoresistance of acute myeloid leukemia. *Blood Rev* 2016;30(1):55–64.
38. Löwenberg B. Sense ve nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(1):26–28.
39. de Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: metabolism ve molecular mechanisms of action, sensitivity ve chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol* 2014;741:8–16.
40. Gesto DS, Cerqueira NM, Fernandes PA, et al. Gemcitabine: a critical nucleoside for cancer therapy. *Curr Med Chem* 2012;19(7):1076–1087.
41. Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Drug Resist Updat* 2015;23:55–68.
42. Nordh S, Ansari D, Andersson R. hENT1 expression is predictive of gemcitabine outcome in pancreatic cancer: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20(26):8482–8490.
43. Zhao S, Chen C, Chang K, et al. CD44 expression level ve isoform contributes to pancreatic cancer cell plasticity, invasiveness, ve response to therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5592–5604.
44. Shukla SK, Purohit V, Mehla K, et al. MUC1 ve HIF-1 alpha signaling crosstalk induces anabolic glucose metabolism to impart gemcitabine resistance to pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2017;32:71–87.
45. Uehara M, Domoto T, Takenaka S, et al. Glycogen synthase kinase-3 β partic-ipates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2020;111(12):4405–4416.
46. Jia Y, Gu D, Wan J, et al. The role of GLI-SOX2 signaling axis for gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Oncogene* 2019;38(10):1764–1777.
47. Halbrook CJ, Pontious C, Kovalenko I, et al. Macrophage-released pyrimidines inhibit gemcitabine therapy in pancreatic cancer. *Cell Metab* 2019;29:1390–1399.
48. Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2018;78:5287–5299.
49. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine ve oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(30): 3778–3785.
50. Hande KR, Chabner BA. Purine antimetabolites. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy, Immunotherapy, ve Biotherapy: Principles ve Practice*. 6th ed. Wolters Kluwer; 2019.
51. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology ve pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(8):753–767.
52. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype ve thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(3):387–391.
53. Vora A, Mitchell CD, Lennard L, et al. Toxicity ve efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet* 2006;368(9544):1339–1348.
54. Montillo M, Ricci F, Tedeschi A. Role of fludarabine in hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(9):1141–1161.
55. Pettitt AR. Mechanism of action of purine analogues in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;121(5):692–702.
56. Robak T, Robak P. Purine nucleoside analogs in the treatment of rarer chronic lymphoid leukemias. *Curr Pharm Des* 2012;18(23):3373–3388.
57. Mansson E, Flordal E, Liliemark J, et al. Down-regulation of deoxycytidine kinase in human leukemic cell lines resistant to cladribine ve clofarabine ve increased ribonucleotide reductase activity contribute to fludarabine resistance. *Biochem Pharmacol* 2003;65(2):237–247.
58. Klanova M, Lorkova L, Vit O, et al. Downregulation of deoxycytidine kinase in cytarabine-resistant mantle cell lymphoma cells confers cross-resistance to nucleoside analogs gemcitabine, fludarabine, ve cladribine, but not to other classes of anti-lymphoma agents. *Mol Cancer* 2014;13:159.
59. Pandzic T, Larsson J, He L, et al. Transposon mutagenesis reveals fludarabine resistance mechanisms in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2016;22(24):6217–6227.
60. Huang C, Tu Y, Freter CR. Fludarabine-resistance associated with ceramide metabolism ve leukemia stem cell development in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget* 2018;9(69):33124–33137.
61. Johnston JB. Mechanism of action of pentostatin ve cladribine in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52(Suppl 2):43–45.
62. Robak P, Robak T. Older ve new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias. *Cancer Treat Rev* 2013;39(8):851–861.
63. Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A, et al. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive ve antineoplastic agents: mechanism of action ve clinical activity. *Curr Med Chem* 2006;13(26):3165–3189.
64. Ghanem H, Kantarjian H, Ohanian M, et al. The role of clofarabine in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):688–698.
65. Fozza C. The role of clofarabine in the treatment of adults with acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(3):237–245.
66. Zhenchuk A, Lotfi K, Juliusson G, et al. Mechanisms of anti-cancer action ve pharmacology of clofarabine. *Biochem Pharmacol* 2009;78(11):1351–1359.
67. Sanford M, Lysen-Williamson KA. Nelarabine. *Drugs* 2008;68(4):439–447.
68. Kadia TM, Gandhi V. Nelarabine in the treatment of pediatric ve adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia ve lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2017;10(1):1–8.
69. Yamauchi T, Uzui K, Nishi R, et al. Reduced drug incorporation into DNA ve antiapoptosis as the crucial mechanisms of resistance in a novel nelarabine-resistant cell line. *BMC Cancer* 2014;14:547.
70. Yoshida K, Fujita A, Narazaki H, et al. Drug resistance to nelarabine in leukemia cell lines might be caused by reduced expression of deoxycytidine kinase through epigenetic mechanisms. *Cancer Chemother Pharmacol* 2022;89(1):83–91.
71. Rothenburger T, McLaughlin KM, Herold T, et al. SAMHD1 is a key regulator of the lineage-specific response of acute lymphoblastic leukemias to nelarabine. *Commun Biol* 2020;3(1):324.

9 Topoizomeraz-Etkileşimli Ajanlar

Anish Thomas, Khanh T. Do, Shivaani Kummar, ve Yves Pommier

Çeviren : Doğan Bayram

TOPOİZOMERAZLARIN BİYOKİMYASAL VE BİYOLOJİK İŞLEVLERİ

Nükleik asitler (DNA ve RNA) uzun polimerlerdir; topoizomerazlar da hücresel DNA'nın hücre çekirdeğinde yoğun bir şekilde paketlenmesi, kopyalanması ve replikasyonun ardından yeni hücreler arasında doğru bir şekilde dağıtılması ihtiyacını karşılarlar. Topoizomerazlar DNA ve RNA dolaşıklıklarını önledikleri, transkripsiyon ve replikasyon sırasında DNA süper sarmalını çözdükleri için her yerde bulunurlar ve tüm organizmalar için gereklidirler. Ayrıca kromatin yapısında ve DNA'nın hücresel iskelede sabitlenmesinde de rol oynamaları muhtemeldir. Bu bölüm, topoizomerazların etki mekanizmasını ve inhibitörlerinin enzimlerle nasıl etkileşime girdiğini anlamak için gerekli temel unsurları özetlemektedir. Ek ve daha ayrıntılı bilgiler son incelemelerde¹⁻³ ve yeni kitaplarda^{4,5} bulunabilir. Bu bölümde ayrıca topoizomeraz inhibitörlerinin antikanser ilaç olarak kullanımı da özetlenmektedir.

Topoizomerazların Sınıflandırılması

İnsan hücreleri altı topoizomeraz geni içerir (Tablo 9.1)¹, bunlar tarihsel olarak numaralandırılmıştır. Yaygın olarak kullanılan kısaltmalar topoizomeraz I için TOP1'dir (TOP1MT mitokondriyal geni hücre çekirdeğinde kodlanan topoizomeraz), TOP2 için topoizomeraz II ve TOP3 topoizomeraz III içindir. TOP1, Champoux ve Dulbecco tarafından keşfedilen ilk ökaryotik topoizomerazdır⁶. Topoizomerazlar DNA omurgasını keserek DNA topolojik sorunlarını çözer ve herhangi bir ek ligaz yardımı olmaksızın yeniden birleştirirler. TOP1 ve TOP3 enzimleri DNA çift zincirinin tek bir

ipliğini keserek/yeniden birleştirerek hareket ederken, TOP2 enzimleri her iki ipliği de kesip yeniden birleştirerek 4 baz çiftli tersinir kademeli bir kesim yaparlar (Şekil 9.1 ve Tablo 9.1). Tek numaralı olan topoizomerazlar (TOP1 ve TOP3) bir ipliği keser ve yeniden birleştirir, çift numaralı topoizomeraz (TOP2'ler) her iki ipliği ayırır ve yeniden birleştirirler.

Farklı Topoizomerazların Biyokimyasal Özellikleri ve Bölünme Kompleksleri

DNA kesme/religasyon mekanizması tüm topoizomerazlar için ortaktır ve bir nükleofil gibi davranan ve kırık DNA'nın ucuna kovalent olarak bağlanan bir enzim katalitik tirozin kalıntısı kullanır. Bu katalitik ara ürünler, bölünme kompleksleri olarak adlandırılır (bkz. Şekil 9.1, orta paneller B, E). Ters religasyon reaksiyonu, riboz hidroksil uçlarının tirozil-DNA bağına doğru saldırısıyla gerçekleşir.

TOP1 (ve TOP1MT) kırılmanın 3' ucuna bağlanırken, diğer topoizomerazlar (TOP2 ve TOP3) zıt polariteye sahiptir ve kopmaların 5' ucuna kovalent olarak bağlanır (bkz. Tablo 9.1, 2. sütun; Şekil 9.1B ve E). TOP2 enzimleri ise dimer olarak çalışan, ATP bağlanması ve hidrolizi ve kataliz için iki değerlikli bir metal (Mg2+) gerektiren en karmaşık topoizomerazlardır. TOP3 enzimleri ayrıca kataliz için Mg2+ gerektirir, ancak ATP gereksinimi olmadan monomerler olarak işlev görür. Özellikle, DNA substratları TOP3 enzimleri için farklılık gösterir. Hem TOP1 hem de TOP2 çift sarmallı DNA'yı işlerken, TOP3 substratlarının tek sarmallı nükleik asitler olması gerekir (TOP3α için DNA ve TOP3β için RNA veya RNA) (bkz. Tablo 9.1)⁷⁻⁹.

TABLO 9.1

İnsan Topoizomerazlarının ve Topoizomeraz İnhibitörlerinin Sınıflandırılması

Tip	Polaritea	Mekanizma	Genler	Proteinler	Ana Fonksiyonlar	İlaçlar ^b
IB	3'-PY	Rotasyon Döndürme	TOP1	TOP1	DNA süpersarmal gevşemesi	Kamptotesinler (irinotekan, topotekan) İndenoizokinolinler (LMP400, LMP776, LMP744)
			TOP1MT	TOP1MT	Çoğaltma ve transkripsiyon	
IIA	5'-PY	İplik geçişi ATPase	TOP2A	TOP2α	Dekatenasyon/replikasyon	Antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin) Mitoksantron Epipodofilotoksiner (etoposid, teniposid)
			TOP2B	TOP2β	Transkripsiyon	
IA	5'-PY	İplik geçişi	TOP3A	TOP3α	BLM ile DNA replikasyonu	Hiçbiri
			TOP3B	TOP3β	RNA ve DNA topoizomeraz	

^a 3'-PY, topoizomerazın katalitik tirozininin, topoizomeraz tarafından yapılan DNA kırılmasının 3' ucuna kovalent bağı; 5'-PY, topoizomerazın katalitik tirozininin topoizomeraz tarafından yapılan DNA kırılmasının 5' ucuna kovalent bağı

^b İlaç sınıfları kalın belirtilmiştir.

TOP1, topoizomeraz I; TOP1MT, mitokondriyal topoizomeraz I; TOP2α, topoizomeraz IIa; TOP2β, topoizomeraz IIβ; TOP3α, topoizomeraz IIIa; BLM, Bloom sendromu helikaz; TOP3β, topoizomeraz IIIβ

TROP2, meme kanseri de dahil olmak üzere birçok tümör tipinde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran sinyal transdüseridir. Sacituzumabgovitecan, daha önce sistemik tedaviler almış metastatik üçlü negatif meme kanseri (TNBC) ve lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanserli hastalar için hızlandırılmış onay almıştır. Sacituzumabgovitecan ile tedavi edilen metastatikTNBC'li hastalar, hekimin seçimine göre tek ajan kemoterapi (eribulin, vinorelbin, kapesitabin veya gemsitabin) ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalıma sahiptir¹²⁰. Sacituzumabgovitecan ile tedavi edilen lokal olarak ilerlemiş veya rezeke edilemeyen metastatik ürotelyalkarsinomlu hastalarda, geçmiş kontrollere kıyasla daha yüksek tümör yanıt oranı ve yanıt süresi olmuştur¹²¹. Sacituzumabgovitecan ayrıca TROP2 eksprese eden bazı kanserlerde, preklinal modellerde umut verici etkinlik göstermiştir. Önerilen doz, 21 günlük tedavi sikluslarının 1. ve 8. günlerinde haftada bir kez intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 10 mg/kg'dır. Sacituzumabgovitecan ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında en şiddetli veya ciddi yan etkiler, nötrofil sayısında azalma (hastaların %52'sinde), anemi (%9) ve lökopenidir (%11). İshal, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler yaygındır. Bir DXd yükü taşıyan TROP2'ye yönelik başka bir ADC olan Datopotamabderuxetecan (DS-1062a), erken klinik geliştirme aşamasındadır.

TOPOİZOMERASE I İNHİBİTÖR KOMBİNASYONLARI

Topoizomerase inhibitörleri ile akılcı kombinasyonlar, DNA hasarı tepkisini (DDR) ve onarımını hedefleyen ajanları içerir. DDR'deki erken olaylardan biri, çeşitli DNA onarım yollarına ve genomik stabilitenin korunmasına katkıda bulunan nükleer poli(ADP-riboz) polimerazların (PARP) toplanmasıdır. TOP1/PARP1-inhibitör kombinasyonları, hücre dizisi ve tümör modellerinde oldukça etkili olmasına rağmen, miyelosupresyon ve diyarenin doz sınırlayıcı ana toksisiteler olduğu bu tür kombinasyonların klinikte zorlayıcı olduğu kanıtlanmıştır³⁵. Kabul edilemez normal doku toksisitelerini azaltırken TOP1/PARP inhibitör kombinasyonlarının antitümör aktivitesini artırmaya yönelik stratejiler klinik araştırma altındadır. Bu yaklaşımlar, tümör hedefli TOP1 inhibitörlerini (TTT'iler) boşluklu çizelgeleme kullanarak birleştirmek³⁵, TTT'in her 3 haftada bir uygulanması ve DDRi inhibitörünün TTT'den sonraki bir boşlukta (2 ila 5 gün) oral olarak verilmesi ve bir sonraki TTT'den 2 ila 5 gün önce kesilmesidir.

Ataksi-telenjiyektazi mutasyonlu(ATM), ataksi-telenjiyektazi ve Rad3 ile ilişkili (ATR) ve DNA'ya bağımlı protein kinaz katalitik alt birimi (DNA-PKcs), genom bütünlüğünü korumak için hücre döngüsü ilerlemesinin ve DNA onarım yollarının durdurulmasını koordine eden çeşitli proteinleri aktive eden DDR kinazlarıdır¹²².

ATR'nin bir substratı olan CHK1 ve CHK1'in bir aşağı akış efektorü olan WEE1, hücre döngüsü ilerlemesinin temel düzenleyicileridir. DDR kinazları ve substratları birlikte DNA replikasyon çatallarını korur, replikasyon orijini ateşlemesini bastırır ve onarılmamış DNA hasarı taşıyan hücrelerin mitozu girmesini önler. Hücre döngüsü ilerlemesinin yeniden başlaması ancak DNA hasarı giderildiğinde gerçekleşir. Yüksek oranda güçlü ve seçici küçük molekülü DDR inhibitörleri klinikte denemeleri ve bunların topoizomerase inhibitörleri ile kombinasyonu, antitümör etkinliğini artırmak için optimal bir strateji olabilir. Bir klinik çalışmada, ATR inhibitörü berzosertib ve topotekan kombinasyonu platine dirençli küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda kalıcı yanıtlar üretmiştir, ATR inhibisyonunun kanser hücrelerinde topotekan kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu mekanizmaları bozabileceğini ve böylece bu hücrelerde sentetik bir ölümcüllük yaratabileceğini düşündürmektedir¹²³. Özellikle, hızlı bölünen kanser hücrelerinin, onları DDR yollarına daha bağımlı ve sonuç olarak DDR inhibitörlerine normal hücrelerden daha duyarlı hale getirebilecek daha yüksek replikasyon stresi ve artan DNA hasarı gibi farklılaştırıcı özellikleri nedeniyle, kombinasyonlarda ek toksisiteler sınırlı kalmıştır.

TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİNE YANITIN BELİRLEYİCİLERİ

Yeni topoizomerase inhibitörlerinin klinik gelişimi ve klasik topoizomerase inhibitörlerinin geliştirilmiş kullanımı için tümörlerin moleküler karakterizasyonu, tedaviye yanıtı izlemek için farmakodinamik biyobelirteçler ve optimize edilmiş kombinasyon dozları ve çizelgeleri gereklidir¹²⁴. Topoizomerase seviyelerini ve topoizomerase inhibisyonuna DNA hasarı yanıtının bir belirteci olan fosforilehiston H2AX (gamma-H2AX) seviyelerini değerlendirmek için onaylanmış analizler mevcuttur¹²⁵⁻¹²⁷.

ATM, BRCA1 veya BRCA2'nin (BRCAness) genetik değişiklikleri nedeniyle kusurlu DNA onarımına sahip tümörler, topoizomerase inhibitörleri için sentetik öldürücülük sağlar^{18,19}. Dolayısıyla, BRCAness ve homolog rekombinasyon (HR) eksiklikleri, topoizomerase inhibitörlerinin rasyonel kullanımı için kullanılabilir.

Son olarak, son çalışmalar, memeli proteinlerinin Schlafen ailesine ait varsayılan bir helikaz-endonükleaz olan Schlafen 11'i (SLFN11)¹²⁸ TOP1 ve TOP2 inhibitörlerine yanıtın nedensel ve baskın bir genomik belirleyicisi olarak tanımlamıştır^{129,130}. Ön tedavi tümörlerinde yüksek SLFN11 ekspresyonu, preklinal ve retrospektif testlerde bu ajanlara (ve geniş bir DNA replikasyon inhibitörleri spektrumuna) daha yüksek yanıt verme olasılığı ile ilişkilidir^{124,131,132}. Daha büyük ve klinik prospektif çalışmalarda daha fazla doğrulama devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pommier Y, Sun Y, Huang SN, et al. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17(11):703-721.
2. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9(5):338-350.
3. Nitiss JL. DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. *Nat Rev Cancer* 2009;9(5):327-337.
4. Pommier Y. DNA topoisomerases and cancer. In: Teicher BA, ed. *Cancer Drug Discovery and Development*. New York: Springer & Humana Press; 2012.
5. Wang JC. *Untangling the Double Helix: DNA Entanglements and the Action of DNA Topoisomerases*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
6. Champoux JJ, Dulbecco R. An activity from mammalian cells that untwists superhelical DNA—a possible swivel for DNA replication (polyoma-ethidium bromide-mouse-embryo cells-dye binding assay). *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69(1):143-146.
7. Ahmad M, Xue Y, Lee SK, et al. RNA topoisomerase is prevalent in all domains of life and associates with polyribosomes in animals. *Nucleic Acids Res* 2016;44(13):6335-6349.
8. Wu L, Hickson ID. The Bloom's syndrome helicase suppresses crossing over during homologous recombination. *Nature* 2003;426(6968):870-874.
9. Plank JL, Wu J, Hsieh TS. Topoisomerase IIIalpha and Bloom's helicase can resolve a mobile double Holliday junction substrate through convergent branch migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30):11118-11123.
10. Seol Y, Gentry AC, Osheroff N, et al. Chiral discrimination and writhed-

- pendent relaxation mechanism of human topoisomerase II alpha. *J Biol Chem* 2013;288(19):13695–13703.
11. Pommier Y, Marchand C. Interfacial inhibitors: targeting macromolecular complexes. *Nat Rev Drug Discov* 2011;11(1):25–36.
 12. Bjornsti M-A, Benedetti P, Viglianti GA, et al. Expression of human DNA topoisomerase I in Yeast cells lacking yeast DNA topoisomerase I: restoration of sensitivity of the cells to the antitumor drug camptothecin. *Cancer Res* 1989;49(22):6318–6323.
 13. Nitiss J, Wang JC. DNA topoisomerase-targeting antitumor drugs can be studied in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(20):7501–7505.
 14. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization ve immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in nodepositive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4287–4297.
 15. Pommier Y, Pourquier P, Urasaki Y, et al. Topoisomerase I inhibitors: selectivity ve cellular resistance. *Drug Resist Updat* 1999;2(5):307–318.
 16. Holm C, Covey JM, Kerrigan D, et al. Differential requirement of DNA replication for the cytotoxicity of DNA topoisomerase I ve II inhibitors in Chinese hamster DC3F cells. *Cancer Res* 1989;49(22):6365–6368.
 17. Hsiang Y-H, Lihou MG, Liu LF. Arrest of DNA replication by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin. *Cancer Res* 1989;49(18):5077–5082.
 18. Maede Y, Shimizu H, Fukushima T, et al. Differential ve common DNA repair pathways for topoisomerase I-and II-targeted drug in a genetic DT40 repair screen panel. *Mol Cancer Ther* 2014;13(1):214–220.
 19. Coussy F, El-Botty R, Chateau-Joubert S, et al. BRCAness, SLFN11, ve RB1 loss predict response to topoisomerase I inhibitors in triple-negative breast cancers. *Sci Transl Med* 2020;12(531):eaa2625.
 20. Pommier Y, Huang, SN, Gao R, et al. Tyrosyl-DNA-phosphodiesterases (TDP1 ve TDP2). DNA Repair (Amst) 2014;19:114–129.
 21. Zhang YW, Regairaz M, Seiler JA, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase ve XPF-ERCC1 participate in distinct pathways for the repair of topoisomerase I-induced DNA damage in mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 2011;39(9):3607–3620.
 22. Sun Y, Saha LK, Saha S, et al. Debulking of topoisomerase DNA-protein crosslinks (TOP-DPC) by the proteasome, non-proteasomal ve non-proteolytic pathways. DNA Repair (Amst) 2020;94:102926.
 23. Sun Y, Saha S, Wang W, et al. Excision repair of topoisomerase DNA-protein crosslinks (TOP-DPC). DNA Repair (Amst) 2020;89:102837.
 24. Huang SN, Williams JS, Arana ME, et al. Topoisomerase I-mediated cleavage at unrepaired ribonucleotides generates DNA double-strand breaks. *EMBO J* 2017;36(3):361–373.
 25. Koster DA, Palle K, Bot ES, et al. Antitumor drugs impede DNA uncoiling by topoisomerase I. *Nature* 2007;448(7150):213–217.
 26. Sordet O, Redon CE, Guirouilh-Barbat J, et al. Ataxia telangiectasia mutated activation by transcription ve topoisomerase I-induced DNA double-strand breaks. *EMBO Rep* 2009;10(8):887–893.
 27. Ban Y, Ho CW, Lin RK, et al. Activation of a novel ubiquitin-independent proteasome pathway when RNA polymerase II encounters a protein roadblock. *Mol Cell Biol* 2013;33(20):4008–4016.
 28. Pommier Y, Leo E, Zhang H, et al. DNA topoisomerases ve their poisoning by anticancer ve antibacterial drugs. *Chem Biol* 2010;17(5):421–433.
 29. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons ve challenges. *ACS Chem Biol* 2013;8(1):82–95.
 30. Long BH, Musial ST, Brattain MG. Comparison of cytotoxicity ve DNA breakage activity of congeners of podophyllotoxin including VP16-213 ve VM26: a quantitative structure-activity relationship. *Biochemistry* 1984;23(6): 1183–1188.
 31. Zwelling LA, Michaels S, Erickson LC, et al. Protein-associated deoxyribonucleic acid strand breaks in L1210 cells treated with the deoxyribonucleic acid intercalating agents 4'-(9-acridinylamino) methanesulfon-m-aniside ve adriamycin. *Biochemistry* 1981;20(23):6553–6563.
 32. Wall ME, Wani MC. Camptothecin ve taxol: discovery to clinic-thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995;55(4):753–760.
 33. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins ve beyond. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):789–802.
 34. Pommier Y, Cushman M. The indenisoquinoline noncamptothecin topoisomerase I inhibitors: update ve perspectives. *Mol Cancer Ther* 2009;8(5):1008–1014.
 35. Thomas A, Pommier Y. Targeting topoisomerase I in the era of precision medicine. *Clin Cancer Res* 2019;25(22):6581–6589.
 36. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041–1047.
 37. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil ve leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan study group. *N Engl J Med* 2000;343(13):904–914.
 38. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
 39. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2038–2043.
 40. Iyer L, King CD, Whittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998;101(4):847–854.
 41. Schmitt A, von Weikersthal LF, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(4):663–667.
 42. Gibson RJ, Bowen JM, Inglis MR, et al. Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(9):1095–1100.
 43. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1382–1388.
 44. Schaaf LJ, Hammond LA, Tipping SJ, et al. Phase I ve pharmacokinetic study of intravenous irinotecan in refractory solid tumor patients with hepatic dysfunction. *Clin Cancer Res* 2006;12(12):3782–3791.
 45. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183–2193.
 46. Ardizzone A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory ve sensitive disease. The European Organization for Research ve Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group ve New Drug Development Office, ve the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2090–2096.
 47. Long H Jr, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626–4633.
 48. Baker SD, Heideman RL, Crom WR, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics ve penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;37(3):195–202.
 49. Schluep T, Cheng J, Khin KT, et al. Pharmacokinetics ve biodistribution of the camptothecin-polymer conjugate IT-101 in rats ve tumor-bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57(5):654–662.
 50. Young C, Schluep T, Hwang J, et al. CRLX101 (formerly IT-101)-A novel nanopharmaceutical of camptothecin in clinical development. *Curr Bioact Compd* 2011;7(1):8–14.
 51. Weiss GJ, Chao J, Neidhart JD, et al. First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies. *Invest New Drugs* 2013;31(4):986–1000.
 52. Vergote IB, Garcia A, Michal J, et al. Randomized multicentre phase II trial comparing two schedules of etirinotecan pegol (NKTR-102) in women with recurrent platinum-resistant/refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4060–4066.
 53. Awada A, Garcia AA, Chan S, et al. Two schedules of etirinotecan pegol (NKTR-102) in patients with previously treated metastatic breast cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1216–1225.
 54. Perez EA, Awada A, O'Shaughnessy J, et al. Eirinotecan pegol (NKTR-102) versus treatment of physician's choice in women with advanced breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, ve capecitabine (BEA-CON): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1556–1568.
 55. Cortes J, Rugo HS, Awada A, et al. Erratum to: Prolonged survival in patients with breast cancer ve a history of brain metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEA-CON trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166(1):327–328.
 56. Fontaine SD, Santi AD, Reid R, et al. PLX038: a PEGylated prodrug of SN-38 independent of UGT1A1 activity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85(1):225–229.
 57. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil ve folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10018):545–557.
 58. Gayle S, Aiello R, Leelatian N, et al. Tumor-selective, antigen-independent delivery of a pH sensitive peptide-topoisomerase inhibitor conjugate suppresses tumor growth without systemic toxicity. *NAR*

- Cancer* 2021;3(2):zcab021.
59. Basili S, Moro S. Novel camptothecin derivatives as topoisomerase I inhibitors. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19(5):555-574.
 60. Choi CH, Lee Y-Y, Song T-J, et al. Phase II study of belotecan, a camptothecin analogue, in combination with carboplatin for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Cancer* 2011;117(10):2104-2111.
 61. Hwang JH, Lim MC, Seo SS, et al. Phase II study of belotecan (CKD 602) as a single agent in patients with recurrent or progressive carcinoma of the uterine cervix. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(5):624-629.
 62. Frapolli R, Zucchetti M, Sessa C, et al. Clinical pharmacokinetics of the new oral camptothecin gimatecan: the inter-patient variability is related to alpha1-acid glycoprotein plasma levels. *Eur J Cancer* 2010;46(3):505-516.
 63. Pecorelli S, Ray-Coquard I, Tredan O, et al. Phase II of oral gimatecan in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer, previously treated with platinum and taxanes. *Ann Oncol* 2010;21(4):759-765.
 64. Clinicaltrials.gov identifier: NCT01051635
 65. Kummur S, Chen A, Gutierrez M, et al. Clinical and pharmacologic evaluation of two dosing schedules of indotecan (LMP400), a novel indenoloquinoline, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(1):73-81.
 66. Antony S, Agama KK, Miao Z-H, et al. Novel indenoloquinolines NSC 725776 ve NSC 724998 produce persistent topoisomerase I cleavage complexes ve overcome multidrug resistance. *Cancer Res*. 2007;67(21):10397-10405.
 67. Burton JH, Mazcko C, LeBlanc A, et al. NCI comparative oncology program testing of non-camptothecin indenoloquinoline topoisomerase I inhibitors in naturally occurring canine lymphoma. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5830-5840.
 68. Pang B, Qiao X, Janssen L, et al. Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nat Commun* 2013;4:1908.
 69. Capranico G, Zunino F, Kohn KW, et al. Sequence-selective topoisomerase II inhibition by anthracycline derivatives in SV40 DNA: relationship with DNA binding affinity ve cytotoxicity. *Biochemistry* 1990;29(2):562-569.
 70. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, et al. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226(4673):466-468.
 71. Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* 1983;43(2):460-472.
 72. Doroshow JH, Davies KJ. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. II. Formation of superoxide anion, hydrogen peroxide, ve hydroxyl radical. *J Biol Chem* 1986;261(7):3068-3074.
 73. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin C-P, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity ve prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67(18):8839-8846.
 74. Khiami S, Rosa ID, Sourbier C, et al. Mitochondrial topoisomerase I (top1mt) is a novel limiting factor of Doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Cancer Res* 2014;20(18):4873-4881.
 75. Alvarez M, Paull K, Monks A, et al. Generation of a drug resistance profile by quantitation of mdr-1/P-glycoprotein in the cell lines of the National Cancer Institute Anticancer Drug Screen. *J Clin Invest* 1995;95(5):2205-2214.
 76. Schneider E, Cowan KH. Multiple drug resistance in cancer therapy. *Med J Aust* 1994;160(6):371-373.
 77. Felix CA, Kolaris CP, Osheroff N. Topoisomerase II ve the etiology of chromosomal translocations. *DNA Repair (Amst)* 2006;5(9-10):1093-1108.
 78. Cowell IG, Sondka Z, Smith K, et al. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIbeta-mediated DNA strand breaks ve gene proximity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(23):8989-8994.
 79. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity ve comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440-449.
 80. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention ve monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(8):893-911.
 81. Davies KJ, Doroshow JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem* 1986;261(7):3060-3067.
 82. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18(11):1639-1642.
 83. Zhang H, Seol Y, Agama K, et al. Distribution bias ve biochemical characterization of TOP1MT single nucleotide variants. *Sci Rep* 2017;7:8614.
 84. Speyer J, Wasserheit C. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998;25(5):525-537.
 85. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention ve management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2(3):251-256.
 86. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-717.
 87. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
 88. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-1332.
 89. Andoh T, Ishida R. Catalytic inhibitors or DNA topoisomerase II. *Biochim Biophys Acta* 1998;1400(1-3):155-171.
 90. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review ve meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(13):2900-2909.
 91. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-1764.
 92. Reece DE, Elmongy MB, Barnett MJ, et al. Chemotherapy with high-dose cytosine arabinoside ve mitoxantrone for poor-prognosis myeloid leukemias. *Cancer Invest* 1993;11:509-516.
 93. Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1986;105:67-81.
 94. Hollstein U. Actinomycin. Chemistry ve mechanism of action. *Chem Rev* 1974;74:625-652.
 95. Wassermann K, Markovits J, Jaxel C, et al. Effects of morpholinyl doxorubicins, doxorubicin, ve actinomycin D on mammalian DNA topoisomerases I ve II. *Mol Pharmacol* 1990;38:38-45.
 96. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, ve cytogenetic studies. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, ve cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970;30:1174-1184.
 97. Jaffe N, Paed D, Traggis D, et al. Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (vincristine, actinomycin D ve cyclophosphamide) ve radiation therapy. *Cancer* 1976;38:1925-1930.
 98. Turan T, Karacay O, Tulunay G, et al. Results of EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3): 1432-1438.
 99. Early KS, Albert DJ. Single agent chemotherapy (actinomycin D) in the treatment of metastatic testicular carcinoma. *South Med J* 1976;69(8):1017-1021.
 100. Fernbach DJ, Martyn DT. Role of dactinomycin in the improved survival of children with Wilm's tumor. *JAMA* 1966;195(12):1005-1009.
 101. Maurer HM, Moon T, Donaldson M, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study: a preliminary report. *Cancer* 1977;40:2015-2026.
 102. Chen GL, Yang L, Rowe TC. Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase. *J Biol Chem* 1984;259:13560-13566.
 103. Ross W, Rowe T, Glisson B, et al. Role of topoisomerase II in mediating epipodophyllotoxin-induced DNA cleavage. *Cancer Res* 1984;44:5857-5860.
 104. Meresse P, Dechaux E, Monneret C, et al. Etoposide: discovery ve medicinal chemistry. *Curr Med Chem* 2004;11:2443-2466.
 105. Valkov NI, Gump JL. Cell density-dependent VP-16 sensitivity of leukaemic cells is accompanied by the translocation of topoisomerase IIalpha from the nucleus to the cytoplasm. *J Cell Biochem* 1997;67:1120130.
 106. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin ve etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, ve vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4665-4672.
 107. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin ve etoposide ve either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, ve Cancer ve Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287-1293.
 108. Leu BL, Huang JD. Inhibition of intestinal P-glycoprotein ve effects on etoposide absorption. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;35:432-436.
 109. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 1999;17(2):569-577.
 110. Maluf PT, Filho VO, Cristofani LM, et al. Teniposide plus cytarabine as intensification therapy ve in continuation therapy for advanced nonlymphoblastic lymphomas of childhood. *J Clin Oncol* 1994;12:1963-1968.

111. Rivera G, Bowman WP, Murphy SB, et al. VM-26 with prednisone ve vincristine for treatment of refractory acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1982;10(5):439–446.
112. Lovett BD, Lo Nigro L, Rappaport EF. Near-precise interchromosomal recombination ve functional DNA topoisomerase II cleavage sites at MLL ve AF-4 genomic breakpoints in treatment-related acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(17):9802–9807.
113. Azarova AM, Lyu YL, Lin C-P, et al. Role of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy ve secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(26):11014–11019.
114. Vann KR, Oviatt AA, Osheroff N. Topoisomerase II poisons: converting essential enzymes into molecular scissors. *Biochemistry* 2021;60(21):1630–1641.
115. Ogitanı Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016;22(20):5097–5108.
116. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):610–621.
117. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2021;386(3):241–251.
118. Li BT, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. *Cancer Discov* 2020;10(5):674–687.
119. Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety ve pharmacokinetics. *Cancer* 2017;123(19):3843–3854.
120. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy ve safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2141–2148.
121. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy ve checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(22):2474–2485.
122. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell* 2010;40:179–204.
123. Thomas A, Takahashi N, Rajapakse VN, et al. Therapeutic targeting of ATR yields durable regressions in small cell lung cancers with high replication stress. *Cancer Cell* 2021;39(4):566–579.e567.
124. Jo U, Murai Y, Takebe N, et al. Precision oncology with drugs targeting the replication stress, ATR, ve Schlafen 11. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4601.
125. Bonner WM, Redon CE, Dickey JS, et al. GammaH2AX ve cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(12):957–967.
126. Kinders RJ, Hollingshead M, Lawrence S, et al. Development of a validated immunofluorescence assay for gH2AX as a pharmacodynamics marker of topoisomerase I inhibitor activity. *Clin Cancer Res* 2010;16(22):5447–5557.
127. Pfister TD, Hollingshead M, Kinders RJ, et al. Development ve validation of an immunoassay for quantification of topoisomerase I in solid tumor tissues. *PLoS One* 2012;7(12):e50494.
128. Murai J, Thomas A, Miettinen M, et al. Schlafen 11 (SLFN11), a restriction factor for replicative stress induced by DNA-targeting anti-cancer therapies. *Pharmacol Ther* 2019;201:94–102.
129. Zoppoli G, Regairaz M, Leo E, et al. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(37):15030–15035.
130. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 2012;483(7391):603–607.
131. Buettner R. Awakening of SCHLAFEN 11 by immunohistochemistry: a new biomarker predicting response to chemotherapy. *Virchows Arch* 2021;478(3):567–568.
132. Coleman N, Zhang B, Byers LA, et al. The role of Schlafen 11 (SLFN11) as a predictive biomarker for targeting the DNA damage response. *Br J Cancer* 2021;124(5):857–859.

10 Mikrotübül İnhibitörleri

Christopher J. Hoimes
Çeviren : Derya Sarıkaya

MİKROTÜBÜLLER

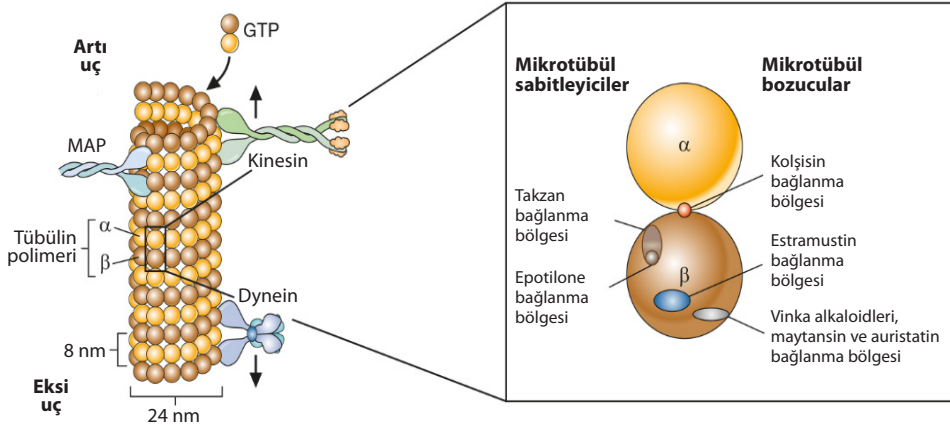
Mikrotübüller, hücre bölünmesi, sinyalleşme, vezikül transportu, şekli ve polaritesi için ayrılmaz dinamik hücreiskelet polimerleridir ve bu da onları ilaç tasarımı ve antikanser rejimlerinde çekici hedefler haline getirir. Mikrotübüller, silindirik bir eksen etrafında paralel olarak düzenlenmiş polimerize α/β -tübülheterodimerlerinin 13 lineer protofilamentinden oluşur ve mikrotübül ile ilişkili proteinler, tau ve motor proteinler kinesin ve dinein gibi düzenleyici proteinlerle ilişkilidir. Mikrotübüllerin spesifik biyolojik fonksiyonları, benzersiz polimerizasyon dinamiklerinden kaynaklanmaktadır. Tubulinpolimerizasyonuna bir nükleasyon-uzama mekanizması aracılık eder. Artı uç olarak adlandırılan mikrotübüllerin bir ucu, eksi uç olarak adlandırılan diğer uçtan kinetik olarak daha dinamiktir (Şekil 10.1). Mikrotübül dinamikleri, guanosin 5'-trifosfat (GTP) hidrolizi tarafından yönlendirilen iki ana süreç tarafından yönetilir: *koşu bandı* veya *kutupsal akı*, mikrotübülün bir ucundaki net büyüme ve karşı uçtaki net kısılma ve *dinamik instabilitedir*, mikrotübül uçlarının yavaş sürekli büyüme ve hızlı depolimerizasyon durumları arasında kendiliğinden geçiş yaptığı bir süreçtir. Antimikrotübül ajanlar, tübülleri doğrudan bağlayan tübül bağlayıcı ilaçlardır, tübül ile ilişkili iskele kinazlarının inhibitörleri veya sonuçta mikrotübül dinamiklerini bozmak için ilişkili mitotik motor proteinlerinin inhibitörleridir. Genel olarak tübülpolimerizasyonu üzerindeki etkilerine göre mikrotübül stabilize edici veya destabilize edici olarak sınıflandırılırlar.

TAKSANLAR

Taksanlar, sınıfının ilk mikrotübül stabilize edici ilaçlarıydı. Toksik iğne yapraklı porsuk ağacı *Taxuspp.*den malzeme kullanarak kardiyak farmakoterapideki eski tıbbi girişimler, muhtemelen bitkinin

sodyum ve kalsiyum kanalları üzerindeki alkaloid taksin etkisiyle ilişkiliydi. Taksan bileşikler, 1963 yılında Pasifik porsuk ağacı *Taxusbrevifolia*'nın kabuk ekstraktından elde edilen aktivitenin tanımlanmasına yol açan 35.000 bitki ekstraktının ilaç taramasının bir sonucudur. Paklitaksel, 1971 yılında karsinom hücre hatlarındaki aktivitesinin bir raporu ile aktif bileşen olarak tanımlanmıştır. *Taxusbaccata*'nın daha bol ve mevcut iğnelerinden türetilen taksanları tanımlama motivasyonu, aktif olmayan bir taksan öncüsü olan 10-deasetilbaccatin III'e bir yan zincirin eklenmesiyle sentezlenen dosetakselin geliştirilmesine yol açtı. Paklitaksel ve dosetakselin taksan halkaları, antimikrotübül ve antitümör aktivitesi için gerekli olan halkanın C13 pozisyonuna bağlı bir ester yan zincirine bağlanır. Nanopartikül albümine bağlı paklitaksel (nab-paklitaksel), suda çözünmeyen paklitaksel ve dosetakselin çözücü ile ilgili yan etkilerinden kaçınan bir formülasyondur. Dosetaksel ve paklitakselin P-glikoprotein (P-gp) pompalarının hücresel efflux'una duyarlılığın üstesinden gelmek için, 5'-trifosfata bağımlı efflux P-gp pompasını inhibe etmek ve ayrıca kan-beyin bariyerini geçme kabiliyetini ekleyen bir dimetiloksi türevidir olan cabazitaksel geliştirilmiştir.

Paklitaksel, over kanserli hastaların birinci basamak veya sonraki başarısız kemoterapi sonrası tedavi için ilk olarak 1992 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (ABD FDA) tarafından düzenleyici onayı almıştır (Tablo 10.1). Daha sonra, adjuvanda lenf nodu pozitif meme kanserinin antrasiklin bazlı kombinasyon rejimlerden sonra ilerlemiş meme kanseri kemoterapisinde; ileri over kanserinde bir platin bileşiği ile kombinasyon halinde; AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun ikinci basamak tedavisinde; ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinin sisplatin ile kombinasyon halinde birinci basamak tedavisi de dahil olmak üzere diğer birçok endikasyon için onaylanmıştır (bakınız Tablo 10.1).



Şekil 10.1 Antimikrotübül ajanlar tübülüne doğrudan bağlanır veya ilişkili proteinleri inhibe eder. Taksanlar ve epothilonlar aynı bölge içinde farklı bağlanma ceplerine sahiptir. Estramustin, β -tübülün üzerinde aynı bir bölgeye sahiptir, ancak aynı zamanda mikrotübül ile ilişkili proteinleri (MAP) doğrudan bağlar. (Lieberman M, Marks A.'nin izniyle. Mark'ın Temel Tıbbi Biyokimyası: Klinik Bir Yaklaşım. 5. baskı: WoltersKluwer, 2018.)

bir randomize kontrollü çalışmada (TAX 307), MAP-tau'nun prognostik olduğu, ancak taksan yararını öngörmediği gösterilmiştir.⁶⁹

Ek çalışmalar, gen veya protein ekspresyonu veya gen imzaları ile ölçülen BRCA1 kaybı ile, taksana direnç ve DNA'ya zarar veren ajanlara (sisplatin ve antrasiklinler gibi) duyarlılık ile bir korelasyon göstermiştir.⁷⁰ BRCA1, DNA hasarı yanıtı ve onarımının yanı sıra hücre döngüsü kontrol noktası aktivasyonuna sahip bir tümör baskılayıcı gendir ve bu da kaybının neden sisplatin duyarlılığının artmasına yol açtığını açıklar.²⁰ BRCA1 ayrıca dolaylı olarak mikrotübül dinamiklerini ve stabilitesini düzenler ve mikrotübüllerin pro-kaspaz-8 ile olan ilişkileri yoluyla paklitaksel tedavisine nasıl tepki verdiğini olumlu bir şekilde kontrol edebilir. BRCA1 kaybı,

daha dinamik ve taksan kaynaklı stabilizasyona ve kaspaz-8 sin-yallemesinin yakınlık kaynaklı aktivasyonuna daha az duyarlı olan mikrotübüller nedeniyle apoptozun taksan kaynaklı aktivasyonunun bozulmasına neden olabilir.⁶

Dirence ek olarak, bazı tümör alt tipleri taksan dozlama programına duyarlı olabilir. Düşük doz haftalık paklitakselin iki randomize çalışmasında, luminal meme kanseri alt tipinin kontrol koluna kıyasla daha iyi bir sonuca sahip olduğu bulunmuştur. Bu, sadece ilacın değil, aynı zamanda zamanlamanın da tedaviye yanıtı etkileyebileceğini ve genomik yaklaşımların bu içgörülerini ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir.

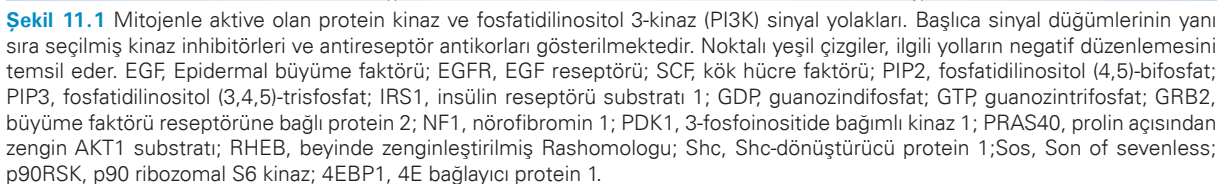
KAYNAKLAR

- Nogales E. Structural insight into microtubule function. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2001;30:397–420.
- Hoimes CJ, Kelly WK. Redefining hormone resistance in prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:107–123.
- Gornstein E, Schwarz TL. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: mechanisms and unanswered questions. *Neuropharmacology* 2014;76 Pt A:175–183.
- LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, et al. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel ve ixabepilone on fast axonal transport ve kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2013;37:231–239.
- Mielgo A, Torres VA, Clair K, et al. Paclitaxel promotes a caspase 8-mediated apoptosis through death effector domain association with microtubules. *Oncogene* 2009;28:3551–3562.
- Sung M, Giannakakou P. BRCA1 regulates microtubule dynamics ve taxane-induced apoptotic cell signaling. *Oncogene* 2014;33(11):1418–1428.
- Dai H, Ding H, Meng XW, et al. Contribution of Bcl-2 phosphorylation to Bak binding ve drug resistance. *Cancer Res* 2013;73(23):6998–7008.
- Srivastava RK, Mi QS, Hardwick JM, et al. Deletion of the loop region of Bcl-2 completely blocks paclitaxel-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3775–3780.
- Strobel T, Kraeft SK, Chen LB, et al. BAX expression is associated with enhanced intracellular accumulation of paclitaxel: A novel role for BAX during chemotherapy-induced cell death. *Cancer Res* 1998;58:4776–4781.
- Oakes SR, Vaillant F, Lim E, et al. Sensitization of BCL-2-expressing breast tumors to chemotherapy by the BH3 mimetic ABT-737. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2766–2771.
- Di Modica M, Sfondrini L, Regondi V, et al. Taxanes enhance trastuzumab-mediated ADCC on tumor cells through NKG2D-mediated NK cell recognition. *Oncotarget* 2016;7:255–265.
- Li JY, Duan XF, Wang LP, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014;2014:286170.
- Sevko A, Michels T, Vrohings M, et al. Antitumor effect of paclitaxel is mediated by inhibition of myeloid-derived suppressor cells ve chronic inflammation in the spontaneous melanoma model. *J Immunol* 2013;190:2464–2471.
- Millrud CR, Mehmet M, Leandersson K. Docetaxel promotes the generation of anti-tumorigenic human macrophages. *Exp Cell Res* 2018;362:525–531.
- Chouhan J, Herrington J. Single premedication dose of dexamethasone 20 mg IV before docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:155–159.
- Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action ve delivery. *J Control Release* 2013;170:365–372.
- Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, ve endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12:1317–1324.
- Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, et al. Comparative preclinical ve clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) ve paclitaxel formulated in cremophor (taxol). *Clin Cancer Res* 2005;11:4136–4143.
- Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, et al. SPARC expression did not predict efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer in an exploratory analysis of the phase III MPACT trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(21):4811–4818.
- Vrignaud P, Sémond D, Lejeune P, et al. Preclinical antitumor activity of cabazitaxel, a semisynthetic taxane active in taxane-resistant tumors. *Clin Cancer Res* 2013;19:2973–2983.
- Mita A, Denis L, Rowinsky E, et al. Phase I ve pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:723–730.
- de Leeuw R, Berman-Booty LD, Schiewer MJ, et al. Novel actions of next-generation taxanes benefit advanced stages of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:795–807.
- Vigano L, Locatelli A, Grasselli G, et al. Drug interactions of paclitaxel ve docetaxel ve their relevance for the design of combination therapy. *Invest New Drugs* 2001;19:179–196.
- Chan A, Hertz DL, Morales M, et al. Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC neurological complications working group overview. *Support Care Cancer* 2019;27:3729–3737.
- Schneider BP, Li L, Radovich M, et al. Genome-wide association studies for taxane-induced peripheral neuropathy in ECOG-5103 ve ECOG-1199. *Clin Cancer Res* 2015;21:5082–5091.
- Cunningham GM, Shen F, Wu X, et al. The impact of SBF2 on taxane-induced peripheral neuropathy. *PLoS Genet* 2022;18:e1009968.
- Kudlowitz D, Muggia F. Defining risks of taxane neuropathy: insights from randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2013;19:4570–4577.
- Sissung T, Mross K, Steinberg S, et al. Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy ve neutropenia. *Eur J Cancer* 2006; 42:2893–2896.
- Marsh S, Paul J, King C, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity ve outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4528–4535.
- Abraham JE, Guo Q, Dorling L, et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with Paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2014;20(9): 2466–2475.
- Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, et al. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res* 2012;18:5099–5109.
- Rugo H, Barry W, Moreno Aspitia A, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2012;30.
- Baker J, Ajani J, Scotte F, et al. Docetaxel-related side effects ve their management. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13:49–59.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376: 1147–1154.
- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4:253–265.
- Zhou J, Giannakakou P. Targeting microtubules for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005;5:65–71.
- Zhou XJ, Placidi M, Rahmani R. Uptake ve metabolism of vinca alkaloids by freshly isolated human hepatocytes in suspension. *Anticancer Res* 1994;14:1017–1022.
- Roselli M, Cereda V, di Bari MG, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number ve function of regulatory T cells. *Oncoimmunology* 2013;2:e27025.
- Bender RA, Castle MC, Margileth DA, et al. The pharmacokinetics of [3H]-vincristine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:430–435.
- Zhou XJ, Martin M, Placidi M, et al. In vivo ve in vitro pharmacoki-

- netics ve metabolism of vincaalkaloids in rat. II. Vinblastine ve vincristine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1990;15:323–332.
41. Rowinsky EK, Noe DA, Trump DL, et al. Pharmacokinetic, bioavailability, ve feasibility study of oral vinorelbine in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:1754–1763.
 42. Bennouna J, Delord J-P, Campone M, et al. Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clin Cancer Res* 2008;14:1625–1632.
 43. Chan JD. Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports. *Pharmacotherapy* 1998;18:1304–1307.
 44. Tobe SW, Siu LL, Jamal SA, et al. Vinblastine ve erythromycin: an unrecognized serious drug interaction. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;35:188–190.
 45. Quasthoff S, Hartung H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249:9–17.
 46. Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, ve vinorelbine. *Biochemistry* 1996;35:6806–6814.
 47. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 3:iii26–iii30.
 48. Lee JJ, Kelly WK. Epothilones: tubulin polymerization as a novel target for prostate cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:85–92.
 49. Kelly WK. Epothilones in prostate cancer. *Urol Oncol* 2011;29:358–365.
 50. Kelly KR, Zollinger M, Lozac'h F, et al. Metabolism of patupilone in patients with advanced solid tumor malignancies. *Invest New Drugs* 2013;31:605–615.
 51. Ford CH, Newman CE, Johnson JR, et al. Localisation ve toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer. *Br J Cancer* 1983;47:35–42.
 52. Hoimes CJ. Enfortumab vedotin represents a community of work in antibody-drug conjugates targeting cancer. *Amer Soc of Clinical Oncology Post* 2021. <https://ascopost.com/issues/july-10-2021/enfortumab-vedotin-represents-a-community-of-work-in-antibody-drug-conjugate-targeting-cancer/>
 53. Carter PJ, Senter PD. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Cancer J* 2008;14:154–169.
 54. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280–9290.
 55. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–1791.
 56. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res* 2010;16:888–897.
 57. Younes A. Brentuximab vedotin for the treatment of patients with Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:27–32.
 58. Cao AT, Law C-L, Gardai SJ, et al. Abstract 5588: brentuximab vedotin-driven immunogenic cell death enhances antitumor immune responses, ve is potentiated by PD1 inhibition in vivo. *Cancer Res* 2017;77:5588–5588.
 59. Hoimes CJ, Petrylak DP, Flaig TW, et al. A phase Ib dose-escalation ve dose-expansion study of enfortumab vedotin in combination with immune checkpoint inhibitor therapy for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:TPS532.
 60. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002;2:48–58.
 61. Fojo AT, Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol* 2005;32:S3–S8.
 62. Mozzetti S, Ferlini C, Concolino P, et al. Class III beta-tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:298–305.
 63. Drukman S, Kavallaris M. Microtubule alterations ve resistance to tubulin-binding agents (Review). *Int J Oncol* 2002;21:621–628.
 64. Perez EA. Microtubule inhibitors: differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, ve resistance. *Mol Cancer Ther* 2009;8:2086–2095.
 65. Verrills NM, Kavallaris M. Improving the targeting of tubulin-binding agents: lessons from drug resistance studies. *Curr Pharm Des* 2005;11:1719–1733.
 66. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, et al. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene* 2003;22:7280–7295.
 67. Baquero MT, Hanna JA, Neumeister V, et al. Stathmin expression ve its relationship to microtubule-associated protein tau ve outcome in breast cancer. *Cancer* 2012;118:4660–4669.
 68. Lee RT, Beekman KE, Hussain M, et al. A university of chicago consortium phase II trial of SB-715992 in advanced renal cell cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2008;6:21–24.
 69. Baquero MT, Lostritto K, Gustavson MD, et al. Evaluation of prognostic ve predictive value of microtubule associated protein tau in two independent cohorts. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):R85.
 70. Peltier A, Russell J. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002;15:633–638.

Çevirenler : Şebnem Yücel Yaman, Didem Şener Dede

aktivitesini değiştirebilir. Sinyal araçlarının fosforilasyonu veya defosforilasyonu, sinyallerin hücre yüzeyinden çekirdeğe iletilmesinde anahtar düzenleyici roller oynar. Bu hücre sinyali ağlarının düzensizliği, kontrolsüz hücresel proliferasyona, gelişmiş hücresel hayatta kalma ve motiliteye ve kanser fenotipinin diğer ayırt edici özelliklerine yol açabilir.¹ Aktif kinazları seçici olarak inhibe eden ilaçlar artık çeşitli kanserleri tedavi etmek için rutin olarak kullanılmaktadır (Şekil 11.1). Çoğu durumda, kinaz inhibitörlerinin sitotoksik kemoteraplere göre önemli ölçüde daha aktif ve daha az toksik olduğu kanıtlanmıştır, bu da onların standart kanser bakımının bir bileşeni olarak hızla benimsenmesine yol açmıştır.



GELECEKTEKİ YÖNLENDİRMELER

Kinaz inhibitörleri, dramatik tümör gerilemelerine neden olabilir ve artık artan sayıda solid ve hematolojik kanser türünün standart tedavisinin bir bileşenidir. Çoğu durumda, ilaç duyarlılığı, klinisyenler tarafından tedavi seçimini yönlendirmek için prediktifbiyobelirteçler olarak kullanılan ilaç hedefinin mutasyonları veya translokasyonları ile mükemmel bir şekilde ilişkilidir. Örnek olarak, akciğer kanseri hastalarının seçici EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, MET ve NTRK inhibitörleri ile tedavisi, bu onkogenlerin her birindeki aktive edici mutasyonlar için tümör genomik profillemeye sonuçlarına göre belirlenir. Diğer durumlarda, örneğin CLL, BTK ve p110 δ PI3K'ye soy bağımlılığı, ilaca duyarlı olma olasılığı en yüksek olan hasta alt kümesini belirlemek için tümör genomik profillemeye ihtiyacı ortadan kaldırır.

Prospektif tümör genomik profillemeye daha rutin hale geldikçe, tümörlerin profilini çıkarmak için kullanılan testlerin, kanser tedavisinin daha fazla kişiselleştirilmesine izin vermek için gen ekspresyonunu, protein aktivasyonunu ve immün hücre profillemesini içermesi gerekecektir. Buna bağlı olarak, nadir ve daha kişiselleştirilmiş genetik kohortlarda yeni ve kombinatoryal tedavilerin test edilmesini kolaylaştırmak için klinik deneme tasarımlarının ayarlanması gerekecektir. Örnek olarak, çok katlı DNA dizileme deneyleri kullanılarak tüm akciğer kanserlerinin genomik analizi, artık sırasıyla antikor ilaç konjugatları ve kinaz inhibitörleri ile başarıyla hedeflenen ERBB2 ve NTRK1/NTRK3'te daha az sıklıkta ancak hedeflenebilir değişikliklerin tanımlanmasına yol açmıştır. Başlangıçta genellikle etkili olmasına rağmen, kinaz inhibitörlerine karşı hem intrinsek hem de kazanılmış direnç istisnadan ziyade kuraldır. Birçok durumda direnç, ilaç hedefinde veya ikinci bir hedeflenebilir

kinazda ortak mutasyona sahip hücreler için seçilimin sonucudur. Diğerlerinde, "adaptif" direnç, paralel kinaz yollarının aktivasyonundan ve negatif feed-back döngülerinin yeniden bağlanmasından kaynaklanır. Hassas ve detaylı onkolojik tedavi vaadini gerçekleştirmek, bu nedenle, edinilmiş direnç mutasyonları ortamında potensi koruyan kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesini gerektirecektir. Ayrıca, ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemek veya geciktirmek için kanser hücrelerinde çoklu bağımlılıkları hedeflemek için kombinasyon terapileri ve PROTAC'ler, antikor-ilac konjugatları ve bispesifik antikorlar gibi yeni teknolojilere ihtiyaç duyulacaktır. Bugüne kadar, akciğer kanseri, melanom ve diğer yaygın kanser türlerinde gözlemlenen ko-mutasyon paternlerinin çeşitliliği ve dolayısıyla çoklu ilaç kombinasyonlarını test etmenin fahiş maliyeti nedeniyle bu tür kombinasyonların geliştirilmesi zor olmuştur. Birden fazla ajanın kullanımıyla ilişkili aditif toksisite, etkili kombinasyon rejimlerinin geliştirilmesinde de bir engeldir.

Bununla birlikte, geniş prospektif tümör moleküler profilinin ve daha az toksikoziform seçici veya mutant seçici inhibitörlerin mevcudiyetinin kinaz inhibitör kombinasyonlarının kişiselleştirilmiş seçimine izin vereceği bir gelecek tasavvur edilebilir. Ayrıca, antitümör aktiviteyi en üst düzeye çıkarmak ve kalıcı veya iyileştirici tepkiler elde etmek için sentetik öldürücü, soya özgü, immün modulator, dikey yol bozulması veya diğer edinilmiş zayıflıkları içeren durumlar gibi daha geniş sinerjistik stratejilerin benimsenmesi gerekecektir. Bu vizyona ulaşmak, diğer hedefli, sitotoksik veya immünoterapilerle güvenli bir şekilde birlikte uygulanabilen daha az toksik, daha seçici kinaz inhibitörlerinin klinik gelişimi ile ilaç yanıtının biyolojik temelini belirlemeye odaklanan laboratuvar çalışmalarının entegrasyonunu gerektirecektir.

KAYNAKLAR

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144(5):646-674.
- Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(6):703-713.
- Chang MT, Asthana S, Gao SP, et al. Identifying recurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. *Nat Biotechnol* 2016;34(2):155-163.
- Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: A precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00011.
- Griffith M, Spies NC, Krysiak K, et al. CIViC is a community knowledge-base for expert crowdsourcing the clinical interpretation of variants in cancer. *Nat Genet* 2017;49(2):170-174.
- AACR Project GENIE Consortium. AACR project GENIE: Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov* 2017; 7(8):818-831.
- Nowell P, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;142:1497.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105(1):3-7.
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: A single-institution historical experience. *Blood* 2012;119(9):1981-1987.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038-1042.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
- Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2009;15(24):7519-7527.
- Blay J-Y, von Mehren M. Nilotinib: A novel, selective tyrosine kinase inhibitor. *Semin Oncol* 2011; 38 Suppl 1(0 1):S3-S9.
- Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(9):841-851.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24):2260-2270.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2018;93(3):442-459.
- Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019;381(24):2315-2326.
- Wyllie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017;543(7647):733-737.
- Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. *Cancer Cell* 2019;36(4): 431-443.e5.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7):472-480.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-4349.
- Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFR A D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): A multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):935-946.
- Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: Interim analysis of the phase 2 PATH-FINDER trial. *Nat Med* 2021;27(12):2192-2199.
- Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood* 2014;123(23):3574-3577.

25. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: Pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1772–1779.
26. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA ve FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(13):1201–1214.
27. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse ve survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–182.
28. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors ve signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(2):177–184.
29. Parakh S, Gan HK, Parslow AC, et al. Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2017;59:1–21.
30. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(3):737–744.
31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over-expresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–792.
32. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–697.
33. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):610–621.
34. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419–2430.
35. Li BT, Micheline F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. *Cancer Discov* 2020; 10(5):674–687.
36. Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor ve its ligands in primary non-small cell lung cancers ve adjacent benign lung. *Cancer Res* 1993;53(10 Suppl): 2379–2385.
37. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21(12): 2237–2246.
38. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 2003;290(16): 2149–2158.
39. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology* (Williston Park) 2003;17(11 Suppl 12): 23–28.
40. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” ve are associated with sensitivity of tumors to gefitinib ve erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13306–13311.
41. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947–957.
42. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation ve resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352(8):786–792.
43. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation ve off-target alterations as early resistance mechanisms to firstline osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(11): 2654–2663.
44. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(18):1689–1699.
45. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113–125.
46. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41–50.
47. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711–1723.
48. Yasuda H, Park E, Yun CH, et al. Structural, biochemical, ve clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013;5(216):216ra177.
49. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: A multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2020;38(5):488–495.
50. Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, et al. Pozotinib for patients with HER2 exon 20 mutant non-small-cell lung cancer: Results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2022;40(7):702–709.
51. Zhou C, Ramalingam SS, Min Kim T, et al. Treatment Outcomes ve Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(12): e214–761.
52. Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC. *Cancer Discov* 2020;10(8):1194–1209.
53. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153): 561–566.
54. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(1):11–23.
55. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR ve KRAS. *Cancer* 2009;115(8):1723–1733.
56. Cui JJ, Tran-Dubé M, Shen H, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent ve selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase ve anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem* 2011;54(18):6342–6363.
57. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693–1703.
58. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385–2394.
59. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018–2029.
60. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression ve rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(24):9270–9274.
61. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190–1203.
62. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963–1971.
63. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: Integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):261–270.
64. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. Targeting RET-driven cancers: Lessons from evolving preclinical ve clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(3):151–167.
65. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in patients with RET- rearranged lung cancers: Results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1403–1410.
66. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(9): 813–824.
67. Subbiah V, Shen T, Terzian SS, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib ve pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol* 2021;32(2):261–268.
68. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known ve novel roles of the MET oncogene in cancer: A coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer* 2018;18(6):341–358.
69. Ou SHI, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) ve anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):942–946.
70. Wang Y, Tian P, Xia L, et al. The clinical efficacy of combinatorial therapy of EGFR-TKI ve crizotinib in overcoming MET amplification-mediated resistance from prior EGFR-TKI therapy. *Lung Cancer* 2020;146:165–173.
71. Rosen EY, Johnson ML, Clifford SE, et al. Overcoming MET-dependent resistance to selective RET inhibition in patients with RET fusion-positive lung cancer by combining selpercatinib with crizotinib. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):34–42.
72. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET exon 14 skipping mutations in non-small-cell lung cancer: An overview of biology, clinical outcomes, ve testing considerations. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00516.
73. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET- amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(10):944–957.

74. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020;383(10):931–943.
75. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020;26(1):47–51.
76. Spira A, Krebs M, Cho BC, et al. OA15.03 Amivantamab in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) with MET Exon 14 Skipping (METex14) Mutation: Initial Results from CHRYSALIS. IASLC 2021 WCLC: S874–S875.
77. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1307–1316.
78. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(7):626–636.
79. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: Updated 5-year survival rates ve genomic analysis. *J Thorac Oncol* 2022;17(1):103–115.
80. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: Updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33(4):406–415.
81. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxetecan: A dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discov* 2020;10(5):688–701.
82. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–954.
83. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, et al. RAF inhibitors transactivate RAF dimers ve ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464(7287):427–430.
84. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017;548(7666):234–238.
85. Cotto-Rios XM, Agianian B, Gitego N, et al. Inhibitors of BRAF dimers using an allosteric site. *Nat Commun* 2020;11(1):4370.
86. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, ve cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632–1643.
87. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, ve cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): Primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10240):1835–1844.
88. Vogt PK, Bader AG, Kang S. Phosphoinositide 3-kinase: From viral oncoprotein to drug target. *Virology* 2006;344(1):131–138.
89. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–1940.
90. Jia S, Liu Z, Zhang S, et al. Essential roles of PI(3)K-p110beta in cell growth, metabolism ve tumorigenesis. *Nature* 2008;454(7205):776–779.
91. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma (CHRONOS-1). *Hematol Oncol* 2017;35:119–120.
92. Furman RR, Sharman JR, Coutre SE, et al. Idelalisib ve rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997–1007.
93. Paul J, Soujon M, Wengner AM, et al. Simultaneous inhibition of PI3Kδ ve PI3Kα induces ABC-DLBCL regression by blocking BCR-dependent and-independent activation of NF-κB ve AKT. *Cancer Cell* 2017;31(1):64–78.
94. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):904–916.
95. Jhaveri K, Drago JZ, Shah PD, et al. A phase I study of alpelisib in combination with trastuzumab ve LJM716 in patients with PIK3CA-mutated HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(14):3867–3875.
96. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2251–2259.
97. Smyth LM, Tamura K, Oliveira M, et al. Capivasertib, an AKT kinase inhibitor, as monotherapy or in combination with fulvestrant in patients with AKT1 E17K-mutant, ER-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3947–3957.
98. Weisner J, Landel I, Reintjes C, et al. Preclinical efficacy of covalent-allosteric AKT inhibitor borussertib in combination with trametinib in KRAS-mutant pancreatic ve colorectal cancer. *Cancer Res* 2019;79(9):2367–2378.
99. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012;338(6104):221.
100. Lorient Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdaftinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–348.
101. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–1823.
102. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, ve the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–1482.
103. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–841.
104. Lee CH, Shah AY, Rasco D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): A phase 1b/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):946–958.
105. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–141.
106. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib ve letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–1936.
107. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–1748.
108. Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, et al. Progression-free survival among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(7):937–940.
109. Abdul Razak AR, Bauer S, Suarez C, et al. Co-targeting of MDM2 ve CDK4/6 with siremadlin ve ribociclib for the treatment of patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: Results from a proof-of-concept, phase Ib study. *Clin Cancer Res* 2022;28(6):1087–1097.
110. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, et al. CDK4/6 inhibitors: The mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell* 2018;34(1):9–20.
111. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213–223.
112. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(25):2425–2437.
113. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): A phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1409–1418.
114. Hershkovitz-Rokah O, Pulver D, Lenz G et al. Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: Clinical, molecular ve treatment aspects. *Br J Haematol* 2018;181(3):306–319.
115. Martin P, Bartlett NL, Blum KA, et al. A phase 1 trial of ibrutinib plus palbociclib in previously treated mantle cell lymphoma. *Blood* 2019;133(11):1201–1204.



Chaoyuan Kuang, James G. Herman, ve Edward Chu
Çevirenler : Serhat Sekmek, Gökhan Uçar

GİRİŞ

Epigenetik tedaviler, DNA dizilimindeki değişiklikler dışında kalan, tümör genlerinde ve gen regülasyonunda bulunan kolektif moleküller farklılıklar olarak tanımlanan kanser epigenomunun unsurlarını hedef alır. Epigenetik değişiklikler; DNA metilasyon farklılıkları, histon kuyruk modifikasyonları ve kromatin yapısı değişikliklerini içerir. Tüm bu değişikliklerle oluşan hücrenin epigenomik durumu, hücre gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir olay ve değişikliklerinde onkojenik sinyal yollarının aktivasyonuna yol açabilir.^{1,2} Son yıllarda biyolojik fonksiyonlarının daha çok anlaşılmasıyla beraber, spesifik epigenetik hedeflerin sayısında hızlı bir artış olmuştur. Epigenetik tedavi sahasının giderek genişlemesiyle beraber birçok yeni ilaç ortaya çıkmış ve daha önce keşfedilen ilaçlar farklı amaçlarla da kullanılmaya başlanmıştır.³⁻⁵ Bu bilimsel ilerlemeler epigenetik unsurların nasıl hedefleneceği konusundaki yaklaşımlarımızın yeniden şekillenmesine yardımcı olmaktadır.

Bu bölümde kanser epigenomu denilince günümüzde ne anlaşıldığı ve kanser epigenomunun normalepigenomdan nasıl farklılaştığı gözden geçirilecektir. Bilimsel olarak en çok yol katedilen ve en fazla sayıda terapötik gelişmelerin yaşandığı DNA metilasyonuna ve histon kuyruk modifikasyonlarına özel önem verilecektir. Bu konudaki onaylanmış tedaviler ve konuyla ilgili devam eden araştırmalar tartışılacaktır. Son olarak bu bölümde, gelecekte klinik gelişim için umut vaat eden yeni epigenetik hedefler vurgulanacaktır.

KANSER EPIGENOMU

Epigenetik değişiklikler; DNA dizilimindeki değişikliklerin eşlik etmediği, gen ekspresyonunun kalıtsal değişiklikleri olarak tanımlanır. Normal hücrelerin ve dokuların epigenomu, tüm genlerin ekspresyonunu koordineli olarak düzenleyen, DNA ve DNA ile ilişkili elementlerin çok basamaklı moleküler modifikasyonlarını içerir. En temel moleküler seviyede, DNA bazlarının kovalent modifikasyonları mevcuttur ve sitozinin halka yapısının beşinci pozisyonundaki metilasyon en ayrıntılı şekilde karakterize edilir.⁶ DNA fiziksel olarak histon proteinlerinin oktamlerinin etrafına sarılarak nükleozomu oluşturur. Histon proteinleri, çekirdek protein yapılarından ve polipeptit kuyruklardan oluşur. Bu kuyruklar, lizin ve arginin metilasyonu, lizin ve argininasetilasyonu, serin ve treonin fosforilasyonu, ubikuitinasyon ve SUMOilasyon içeren kovalent modifikasyonlarla kodlanan çok sayıda kalıntı içerir.⁷ Son olarak, nükleozomların yapısı ve konumu değiştirilebilir ve bu değişiklikler hücre gen ekspresyonunu doğrudan etkiler. Daha da önemlisi, genomun hem kodlanan hem de kodlanmayan bölgeleri biyolojik olarak önemli epigenetik değişiklikler içerir. Birlikte, bu epigenetik modifikasyonlar, tüm hücrelerin gen ekspresyon modellerini belirlemek için genetik kodla koordineli çalışan ek bir düzenleme seviyesini kodlar (Fig. 12.1A).

Kanser epigenomu, genom boyunca bu epigenetik belirteçlerin yokluğunda veya varlığında yaygın değişiklikler içerir.^{1,2} Bu değişikliklerden bazılarının tümör baskılayıcı genlerin downregülasyonunda veya proto-onkogenlerin aktivasyonunda kilit rol oynadığı tespit edilmiştir; diğer değişiklikler ise yolcu mutasyonlar olabilir.

Ek olarak, bazı kanserler bu belirteçleri ekleyen, kaldıran veya koruyan epigenetik düzenleyici proteinlerde mutasyonlar ve değişiklikler içerir. Epigenetik düzenleme mekanizmasındaki bu tür mutasyonlar, karsinogenezi desteklemek için belirli aşağı akış hedeflerini spesifik olarak düzenleyerek onkojenik mutasyonlar olarak işlev görebilir ve aynı zamanda epigenomda bir dizi yolcu mutasyona neden olabilir (Fig. 12.1B). Bu nedenle, epigenetik belirteçlerin düzenlenme mekanizmasının ve bu belirteçleri düzenleyen ilgili genlerin doğru bir şekilde anlaşılması, kanser için yeni teşhis ve tedavi stratejileri geliştirmek için gereklidir. Epigenetik yazıcılar, okuyucular ve siliciler yapısı, hem epigenetik modifikasyonların biyolojisini hem de epigenetik terapötikleri anlamak için yararlı bir modeldir (Fig. 12.2). Yazıcılar, DNA metiltransferazlar ve histon metiltransferazlar gibi epigenetik işaretler ekleyebilen enzimlerdir.^{6,7} Okuyucular, metillenmiş DNA'ya bağlanan metil bağlayıcı alan içeren proteinler veya asetillenmiş H3K4.9'a bağlanan bromodomain ve ekstra terminal alan (BET) proteinleri gibi epigenetik belirteçlere bağlanan ve bunları yorumlayan proteinlerdir.⁹ Son olarak, siliciler, DNA demetilazların TET ailesi veya histon deasetilazlar gibi epigenetik belirteçleri kaldırmak için işlev görür.^{10,11} Bu proteinlerden birkaçı burada ayrıntılı olarak ele alınmakla birlikte, epigenetik değiştiricilerin daha detaylı olarak incelemesi bu bölümün kapsamı dışındadır ve daha ayrıntılı tartışmalar birkaç yeni inceleme makalesinde yapılmıştır.^{3,5,7,8,11-14}

Kanserde DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu en sık olarak sitozinlerin 5' ile 3' yönünde guaninler tarafından doğrudan takip edildiği CpG dinükleotitlerinde meydana gelir. Bunların sık görüldüğü ve CpG adaları olarak adlandırılan bölgeler genellikle promotörlerde, güçlendiricilerde ve genom boyunca kodlama yapmayan diğer düzenleyici bölgelerde bulunur.¹⁵ Çünkü bu alanlar normalde DNA metilasyonundan arınmıştır ve böylece evrimsel kayba yol açan deaminasyon için daha az potansiyel taşır (Fig. 12.1). Sitozin DNA bazlarının beşinci karbonunun metilasyonu, tanımlanan ilk epigenetik belirteçtir ve şu anda en kapsamlı şekilde çalışılan belirteçtir.⁶ Kanserlerde tipik olarak normal dokulara göre daha anormal metillenmiş DNA dağılımı vardır ve genomun genel DNA metilasyonu kanserde genellikle daha düşüktür. Neredeyse tüm kanserlerde promotör hipermetilasyon olarak adlandırılan promotör bölgelerdeki DNA metilasyonunda artış gözlenmektedir.¹ Başlatıcı ve hızlandırıcı genlerin hipermetilasyonu tipik olarak gen sessizleşmesine veya ilgili genin ifade kaybına neden olur. Buna karşılık, gen kodlama bölgelerinin hipermetilasyonu, transkripsiyonel uzamanın artmasından kaynaklanan artan gen ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Birkaç tümör baskılayıcı gen, promotör hipermetilasyonunun hedefi olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak, epigenetik değişim, karsinogenezinin intrinsik bir mekanizması olarak görülmektedir. Bununla birlikte, bireysel tümörler genellikle yüzlerce ile binlerce hipermetillenmiş promotör bölgesi sergilemektedir, bu da bunların çoğunun, eş zamanlı veya kodlanmayan mutasyonlara benzer şekilde, yolcu mutasyonlar olabileceğini gösterir.

Tümör karsinogenezine aracılık eden promotör hipermetilasyonunun iyi tanımlanmış birkaç örneği arasında p16/CDKN2A,

Multipl miyelom için panobinostat kombinasyon tedavisi durumunda, PANORAMA 3 çalışması daha düşük dozda panobinostat ile birliktebortezomibsubkutan dozunu araştırmıştır. Bu çalışma, subkutanbortezomibe geçişin bu rejimin tolerabilitesini intravenöz bortezomibe göre önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir.⁶²

HDAC inhibitörlerinin antitümör aktiviteyi indüklemesi için çoklu aşağı akış mekanizmaları göz önüne alındığında, bir takım direnç mekanizmalarının tanımlanmış olması şaşırtıcı değildir. Araştırılmakta olan direnç mekanizmalarının tümü klinik öncesi çalışmalarda tanımlanmıştır ve klinik korelasyon beklemektedir. Bu mekanizmalar arasında artan hücreölümüne atılımı, artan proliferasyon, oksidatif hasara karşı artan koruma, artan antiapoptoz protein seviyeleri ve onkogenik sinyal yollarının artan ifadesi yer almaktadır.⁶³ HDAC'lerdeki mutasyonlar çeşitli tümör tiplerinde tanımlanmıştır ve bu da HDAC inhibitör direncine yol açabilir. DNA hipermetilasyonu ve hipoasetilasyon gibi baskılayıcı histon belirteçleri genellikle koordineli olarak kanser epigenomunda gen sessizleşmesine neden olur. Dolayısıyla, DNA hipermetilasyonu gibi alternatif epigenetik değişiklikler HDAC inhibitörlerine karşı dirence yol açabilir. Bu mekanizmaların her biri HDAC inhibitörü monoterapisine karşı dirence neden olabilirken, kombinasyon tedavisi ile hedeflenebilecek potansiyel zayıf noktalar olarak işlev görebilirler. Örneğin, HDAC inhibitörleri in vitro ortamda; DNMT inhibitörleri, tirozin-kinaz inhibitörleri, proteozom inhibitörleri, DNA'ya zarar veren ajanlar ve immün kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyon halinde additif veya sinerjik antitümör etkiler göstermiştir.¹¹ Daha spesifik HDAC inhibitörlerinin ve yeni HDAC inhibitörü kombinasyonlarının geliştirilmesi devam eden araştırma konularıdır ve şu anda klinik çalışmalarda birçok yeni tedavi uygulanmaktadır. Primer akciğer, meme ve özofagus kanserlerinin in vivo fare modellerinin kullanıldığı yeni bir çalışma, düşük dozlarda azasitidin ve HDAC inhibitörü entinostat kombinasyonu ile adjuvan tedavinin pulmoner metastaz gelişimini önleyerek sağkalımı iyileştirebildiğini göstermiştir. Araştırmacılar, düşük doz kombinasyonlu epigenetik tedavi tedavisinin, immün baskılayıcı miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin taşınmasını inhibe ederek premetastatik akciğer mikroçevresinin yeniden şekillenmesine neden olduğunu ve bunun da primer tümör rezeksiyonundan sonra pulmoner metastazların tohumlanması ve çoğalmasının azalmasına yol açtığını bulmuşlardır.³⁰ Bu kombinasyonlar metastatik hastalığı olan hastalarda etkinlik göstermemiş olsa da, bu çalışma epigenetik tedaviye ilişkin bilgilerimizin hala geliştiğini vurgulamakta ve epigenetik tedavinin yalnızca metastatik hastalıkla sınırlı olmayan durumlarda ve daha erken evre hastalıklar için kullanıma olası olduğu konusunda da destek sunmaktadır.

Diğer Epigenetik İlaçlar

Şu anda onaylanmış epigenetik tedavilerin çoğu, spesifik genomik veya epigenomik özellikleri seçmeden DNMT'ler ve HDAC'ler gibi yazıcıların veya silicilerin spesifik olmayan epigenetik aktivitesini hedeflemektedir. Bu eğilim, EZH2 mutasyonlu foliküler lenfoma ve tüm epitelioid sarkomlarda tazemetostatın yakın zamanda ABD'de FDA tarafından onaylanmasıyla değişmeye başlamıştır.^{25,26} EZH2 bir Polycomb ailesi protein kompleksi ve histon metiltransferazdır.¹² Foliküler lenfomaların yaklaşık %25'i fonksiyon kazanmış bir EZH2 mutasyonu taşır. Epitelioid sarkomların %90'ından fazlası işlev kaybeden SMARCB1/INI1 mutasyonları taşır ve bu da birincil onkogenik mekanizma olarak EZH2'nin aşırı ekspresyonuna yol açar.^{21,24} EZH2 inhibitörü tazemetostatın faz 2, açık etiketli bir grup çalışmasına epitelioidsarkomlu 62 hasta ve foliküler lenfomalı 99 hasta kaydedilmiştir. EZH2 mutasyonu olan foliküler lenfoma hastalarında %69 ORR elde edilirken, EZH2 mutasyonu olmayan hastalarda %35 ORR elde edilmiştir.²⁶ Aynı zamanda, epitelioid sarkom hastalarında %15 ORR ve %26 hastalık kontrol oranı (DCR) elde edilmiştir.²⁵ Bu klinik çalışmalar tazemetostatın EZH2 mutasyonlu foliküler lenfoma ve epitelioidsarkomlu tüm hastalar için onaylanmasını sağlamıştır.

Burada ayrıntılı olarak tartışılmamakla birlikte, yakın zamanda onaylanan IDH1 ve IDH2 inhibitörlerinin de epigenetik tedaviler olarak kabul edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. IDH1 ve IDH2, sırasıyla izositrat ve α-ketoglutaratidekarboksilleyen enzimlerdir. Bu enzimlerin işlev kazanması, onkometabolit olan D-2-hidroksiglutaratın (2-HG) birikmesine yol açar. 2-HG, DNA demetilazTET'i inhibe etmektedir ve epigenomu bozabildiği tespit edilmiştir. Bazılarının epigenomik düzensizliğe bağlı olduğu düşünülen çeşitli aşağı akış yolları 2-HG tarafından aktive edilir. IDH inhibitörleri, IDH mutasyonlu AML ve kolanjiyokarinom dahil olmak üzere belirli kanserlerde klinik aktivite göstermiştir.⁶⁴ Lizin-spesifik histon demetilaz 1 (LSD1),¹³ telomerik sessizleşme bozucusu 1 (DOT1L),²⁴ bromodomain ve ekstra-terminal alan (BET)⁶⁵ ve SWI/SNF kromatin modifiye edici kompleksler dahil olmak üzere benzersiz hedeflere sahip çok sayıda başka epigenetik inhibitör sınıfı geliştirilmektedir.^{8,66} Epigenetik tedaviler ve ilişkili biyobelirteçler hakkındaki bilgilerimizdeki devam eden gelişmeler göz önüne alındığında, önümüzdeki birkaç yıl içinde yeni tedavilerin kliniğe girmesi muhtemeldir. Bu ajanların DNMT inhibitörleri ve HDAC inhibitörlerinde olduğu gibi epigenetik bir sürücü olay olmadan geniş bir aktiviteye sahip olup olmayacağı veya epigenetik bir sürücü mutasyonun (EZH2 ve IDH1/2) varlığı nedeniyle seçici aktiviteye sahip olup olmayacağı henüz belirlenmemiştir, ancak bu aktif bir preklin ve klinik araştırma alanıdır.

KAYNAKLAR

1. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(9):aa019505.
2. Kazanets A, Shorstova T, Hilmi K, et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: Paradigms, puzzles, ve potential. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865(2):275–288.
3. Mohammad HP, Barbash O, Creasy CL. Targeting epigenetic modifications in cancer therapy: erasing the roadmap to cancer. *Nat Med* 2019;25(3): 403–418.
4. Bates SE. Epigenetic therapies for cancer. *N Engl J Med* 2020;383(7): 650–663.
5. Nepali K, Liou J-P. Recent developments in epigenetic cancer therapeutics: clinical advancement ve emerging trends. *J Biomed Sci* 2021;28(1):27.
6. Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends Genet* 2021;37(11):1012–1027.
7. Audia JE, Campbell RM. Histone modifications ve cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(4):a019521.
8. Kadach C, Crabtree GR. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes ve cancer: Mechanistic insights gained from human genomics. *Sci Adv* 2015;1(5):e1500447.
9. Stathis A, Bertoni F. BET proteins as targets for anticancer treatment. *Cancer Discov* 2018;8(1):24–36.
10. Bowman RL, Levine RL. TET2 in normal ve malignant hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(8):a026518.
11. Eckschlagel T, Plch J, Stiborova M, et al. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *Int J Mol Sci* 2017;18(7):1414.
12. Kim KH, Roberts CWM. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med* 2016;22(2): 128–134.
13. Fang Y, Liao G, Yu B. LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances ve prospects. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):129.
14. Rugo HS, Jacobs I, Sharma S, et al. The promise for histone methyltransferase inhibitors for epigenetic therapy in clinical oncology: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(7):3059–3082.
15. Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, et al. Genome-wide methylation analysis of human colon cancer reveals similar hypoand hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet* 2009;41(2):178.
16. Herman JG, Civin CI, Issa J-PJ, et al. Distinct patterns of inactivation of p15INK4B ve p16INK4A characterize the major types of hematologi-

- cal malignancies. *Cancer Res* 1997;57(5):837–841.
17. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence ve functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(12):6870–6875.
 18. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(18):LBA4.
 19. Stomper J, Rotondo JC, Greve G, et al. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance ve novel HMA-based therapies. *Leukemia* 2021; 35(7):1873–1889.
 20. Guan Y, Tiwari AD, Phillips JG, et al. A therapeutic strategy for preferential targeting of TET2-mutant ve TET dioxygenase-deficient cells in myeloid neoplasms. *Blood Cancer Discov* 2021;2(2):146–161.
 21. Lee M, Li J, Li J, et al. Tet2 inactivation enhances the antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Res* 2021;81(8):1965–1976.
 22. Jenke R, Reßing N, Hansen FK, et al. Anticancer therapy with HDAC inhibitors: mechanism-based combination strategies ve future perspectives. *Cancers* 2021;13(4):634.
 23. Fantin VR, Richon VM. Mechanisms of resistance to histone deacetylase inhibitors ve their therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7237–7242.
 24. Cheng Y, He C, Wang M, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms ve advances in clinical trials. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4:62.
 25. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1423–1432.
 26. Morschhauser PF, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multi-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1433–1442.
 27. Gore SD, Baylin S, Sugar E, et al. Combined DNA methyltransferase ve histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res* 2006;66(12):6361–6369.
 28. Connolly RM, Li H, Jankowitz RC, et al. Combination epigenetic therapy in advanced breast cancer with 5-azacitidine ve entinostat: a phase II National Cancer Institute/Stand Up to Cancer study. *Clin Cancer Res* 2017;23(11): 2691–2701.
 29. Ozyerli-Goknar E, Bagci-Onder T. Epigenetic deregulation of apoptosis in cancers. *Cancers* 2021;13(13):3210.
 30. Lu Z, Zou J, Li S, et al. Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches. *Nature* 2020;579(7798):284–290.
 31. Tsai H-C, Li H, Neste LV, et al. Transient low doses of DNA demethylating agents exert durable anti-tumor effects on hematological ve epithelial tumor cells. *Cancer Cell* 2012;21(3):430–446.
 32. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell* 2015;162(5):974–986.
 33. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 2020;383(26): 2526–2537.
 34. Garcia-Manero G, Roboz G, Walsh K, et al. Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e317–e327.
 35. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS ve CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood* 2020;136(6):674–683.
 36. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome ve acute myeloid leukemia. *BMC Hematol* 2018;18:3.
 37. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223–232.
 38. Kantarjian H, Issa JJP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2006;106(8):1794–1803.
 39. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. Clinical trials ve observations: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126(3): 291–299.
 40. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood* 2019; 133(13):1457–1464.
 41. Laille E, Goel S, Mita AC, et al. A phase I study in patients with solid or hematologic malignancies of the dose proportionality of subcutaneous azacitidine ve its pharmacokinetics in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2014;34(5):440–451.
 42. Kaminskas E, Farrell AT, Wang Y-C, et al. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005; 10(3):176–182.
 43. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 ve decitabine in acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016;375(21):2023–2036.
 44. Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, et al. Combining epigenetic ve immunotherapy to combat cancer. *Cancer Res* 2016;76(7):1683–1689.
 45. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33(12):2795–2804.
 46. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine ve venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383(7):617–629.
 47. Linnekamp JF, Butter R, Spijker R, et al. Clinical ve biological effects of demethylating agents on solid tumours—A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;54:10–23.
 48. Roulois D, Loo Yau H, Singhanian R, et al. DNA-Demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell* 2015;162(5):961–973.
 49. Riggs MG, Whittaker RG, Neumann JR, et al. Butyrate causes histone modification in HeLa ve Friend erythroleukaemia cells. *Nature* 1977;268(5619): 462–464.
 50. Yoshida M, Kijima M, Akita M, et al. Potent ve specific inhibition of mammalian histone deacetylase both in vivo ve in vitro by trichostatin A. *J Biol Chem* 1990;265(28):17174–17179.
 51. Grant C, Rahman F, Piekarz R, et al. Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma ve a potential therapy for solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(7):997–1008.
 52. Matthews GM, Newbold A, Johnstone RW. Intrinsic ve extrinsic apoptotic pathway signaling as determinants of histone deacetylase inhibitor antitumor activity. *Adv Cancer Res* 2012;116:165–197.
 53. Barbarotta L, Hurley K. Romidepsin for the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *J Adv Pract Oncol* 2015;6(1):22–36.
 54. BS M, JR J, MH C, et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 2007;12(10): 1247–1252.
 55. Lee H-Z, Kwitkowski VE, Valle PLD, et al. FDA Approval: belinostat for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015;21(12):2666–2670.
 56. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, et al. Panobinostat plus bortezomib ve dexamethasone versus placebo plus bortezomib ve dexamethasone in patients with relapsed or relapsed ve refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1195–1206.
 57. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF et al. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21(21):4767–4773.
 58. Chan TS, Tse E, Kwong Y-L. Chidamide in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Onco Targets Ther* 2017;10:347–352.
 59. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(6):631–636.
 60. Allen PB, Lechowicz MJ. Hematologic toxicity is rare in relapsed patients treated with belinostat: a systematic review of belinostat toxicity ve safety in peripheral T-cell lymphomas. *Cancer Manag Res* 2018;10:6731–6742.
 61. Foss F, Coiffier B, Horwitz S, et al. Tolerability to romidepsin in patients with relapsed/refractory T-cell lymphoma. *Biomark Res* 2014;2:16.
 62. Laubach JP, Schjesvold F, Mariz M, et al. Efficacy ve safety of oral panobinostat plus subcutaneous bortezomib ve oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed ve refractory multiple myeloma (PANORAMA 3): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(1):142–154.
 63. Robey RW, Chakraborty AR, Basseville A, et al. Histone deacetylase inhibitors: emerging mechanisms of resistance. *Mol Pharm* 2011;8(6):2021–2031.
 64. Salati M, Caputo F, Baldessari C, et al. IDH signalling pathway in cholangiocarcinoma: from biological rationale to therapeutic targeting. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3310.
 65. Shorstova T, Foulkes WD, Witcher M. Achieving clinical success with BET inhibitors as anti-cancer agents. *Br J Cancer* 2021;124(9):1478–1490.
 66. Pfister SX, Ashworth A. Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(4):241–263.

13 Proteazom İnhibitörleri



Vikas A. Gupta, Nisha S. Joseph, Ajay K. Nooka, ve Lawrence H. Boise
Çeviren : Furkan Ceylan

UBİQUITİN-PROTEAZOM YOLAĞININ BİYOKİMYASI

Ubiquitin-proteazom sistemi, hücre siklusu, apoptozisi, DNA onarımı ve stres yanıtında yer alan proteinlerin %80'inde fazlasının yıkılmasında rol oynar.¹ Ubiquitin hedeflenmiş proteinlerin yıkımını sağlayan 76 aminoasitten oluşmuş bir proteindir ve yapısı basit maya hücrelerinden memeli hücrelerine kadar korunmuştur.^{2,3} Poliubikitinasyondan sonra yıkılma için hedeflenmiş proteinler, merkezinde 20S proteolitik çekirdek ve bu çekirdeği kapatan iki adet 19S düzenleyici kompleksten oluşan 26S proteazomuna bağlanır. 20S çekirdeği, üst üste dizilmiş dört heptamerik halkadan oluşan içi boş bir "fıçı"dır. Dışta yer alan 2 adet alfa ve içte yer alan 2 adet beta subünitesinden oluşur. 19S düzenleyici kompleksi ubiquitinize protein substratlarını yüksek doğrulukla tanıyan kapak ve 6 ATP içeren bir bazdan oluşur. 19S kompleksi protein substratlarını açar, poliubiquitin etiketini çıkarır ve 20S çekirdeğinin katalitik kısmına ATP bağımlı olarak bağlar.^{4,5} Tipik proteazlardan farklı olarak, ökaryotik hücrelerdeki 20S proteazomu, birçok farklı amino asitten sonra protein hedeflerinin yıkılmasını sağlayan çoklu proteolitik aktivite içerir. Çoğu hücre 20S çekirdeğinde kimotripsin benzeri etki gösteren $\beta 5$ (PSMB5), kaspaz benzeri etki gösteren $\beta 1$ (PSMB1) ve tripsin benzeri etki gösteren $\beta 2$ (PSMB2) katalitik subünitelerini içerir ve bu subünitelerin substratı farklıdır.⁶ Bununla birlikte, lenfosit ve monositler gibi hematopoetik kökenli hücrelerde, proteazom katalitik alt birimleri, homolog genler (LMP7 (PSMB8), LMP2 (PSMB9) ve MECL-1 (PSMB10)) tarafından kodlanır.⁷

Bu immünoproteazomsubüniteleri, interferon- γ (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerce uyarılan hematopoetik olmayan hücrelerde de indüklenir.⁸ IFN- γ tarafından uyarılan hücrelerde immünproteazomda ekspresyonu artan PA28 gibi proteazom aktivatörleri 19S düzenleyici kompleksi ile yer değiştirebilir. Hem katalitik subüniteler hem de düzenleyici moleküller için hibrit proteazomlar tarif edilmiştir.⁹ Hücrel homeostazisin sürdürülmesindeki kilit rolü göz önüne alındığında, ubiquitinproteazom sistemi, farmasötik müdahale için beklenmedik bir hedef gibi göründü. Bununla birlikte, 1990'larda yapılan çeşitli araştırmalarda, proteazominhibitörlerinin uygulanabilir terapötik ajanlar olabileceğini ortaya koydu.¹⁰ İlk çalışmalarda, proteazomun proteolitik etkisini ve özgülüğünü araştırmada peptid-aldehitler kullanıldı.¹¹ Bu inhibitörlerin in-vivo ve in-vitro çalışmalarda apoptozu indüklediği, tümör büyümesini inhibe ettiği gösterildi.¹²⁻¹⁵

PROTEAZOM İNHİBİTÖRLERİ

Proteazom İnhibitörlerinin Kimyasal Yapısındaki Klinik Gelişmeler

Şu an itibarıyla üç farklı kimyasal sınıfta yer alan dört farklı proteazom inhibitörü (PI) aktif olarak kullanılmakta ya da klinik araştırmalarda kullanılmaktadır (Tablo 13.1) ve şunları içerir: (1) dipeptidboronik asitler, (2) peptit epoksiketonlar ve (3) β -laktone- lar.^{16,17} Bortezomib (PS-341, Velcade), Millennium Pharmaceuticals (Cambridge, MA, şimdi Takeda) tarafından geliştirildi ve klinik kullanım için onaylanan ilk PI oldu. Ardından dipeptit boronik asit yapısında olan ixazomib/MLN 9708 (Takeda) da onaylanmıştır. Bir tetrapeptitepoksiketon olan karfilzomib (Onyx Pharmaceuticals; San Francisco, CA, artık Amgen'in bir yan kuruluşudur), 2012'de FDA tarafından onay almıştır. Proteazominhibitörlerinin üçüncü sınıfı, β -laktone- lar, NPI-0052 (salinosporamid A [Marizomib]) ile temsil edilir ve şu anda Triphaseve Bristol-Myers Squibb (BMS) ortaklığıyla geliştirilmektedir. Bortezomib, karfilzomib ve ixazomib ilk olarak en yaygın 2. Hematolojik kanser olan plazma hücre diskraziler grubundan multiple myelom (MM) için onay almıştır. Bununla birlikte, PI'ların diğer B hücreli neoplazmlardaki aktivitesi, bu ilaç grubunun klinik kullanımının genişlemesiyle sonuçlanmıştır.

Proteazom İnhibitörlerinin Preklinik Aktivitesi

Farklı kimyasal sınıflarda yer alan proteazom inhibitörleri farklı mekanizmalarla etki gösterirler.¹⁸ Peptidboronatlar, proteazom aktif bölgesindeki katalitik N-terminal treonininin γ -hidroksil (γ -OH) grubu ile kararlı fakat reversibletetrahedral ara ürünler oluşturur.^{19,20} β -laktone- lar da bu γ -OH ile etkileşime girer, ancak reversibletetkile- şim oluşturur.²¹ Peptit epoksiketonlar ise proteazomun aktif bölgesindeki treoninin- γ -OH grubu ve serbest amin yapılarıyla ikili irreversible kovalent bağ oluştururlar.²² Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan daha yüksek bir çözünürlükle (1,9 ila 2,4 angstrom) yapılan analizde, nükleofilik etkinin, epoksit α karbonunun değil, epoksit β karbonunun N-terminal amininden kaynaklandığını göstermiştir. Bu, bu inhibitör sınıfının etkinliğini açıklayabilecek yedi üyeli bir 1,4-oksazepan halkasının oluşumuyla sonuçlanır.²³ Proteazom inhibitörlerinin primer hedefi kimotripsin benzeri etki gösteren $\beta 5$ ve LMP7'dir. Proteazomdaki protein döngüsünün %50'sinden daha azını oluşturmalarına rağmen, bu subüniteler hücrenin hayatta kalması için gereklidir.²⁴ Multiple myelomda tümör hücrelerinin ölü-

ekspresyonu, daha düşük progresyonsuz sağkalım ile ilişkilidir, bu da TJP1'in klinik bir biyobelirtç olarak kullanılabileceğini düşündürür.

Hücreler, proteazom aktivitesini düzenlemeye ek olarak, heats-hock proteinlerinin (HSP) ve protein şaperonlarının indüklenmesi yoluyla proteazom inhibitör direnci de geliştirebilir. Bu proteinler, katlanmamış proteinleri stabilize etmek ve agregasyonları önlemek için moleküler şaperonlar olarak görev yapar ve bu nedenle onları inhibe etmek, hücreleri proteazom inhibitörlerine karşı duyarlı hale getirebilir.¹¹⁵ Bununla birlikte, ümit verici in vitro sonuçlara rağmen, tek tek HSP'leri hedeflemenin klinik faydası, muhtemelen diğer HSP'lerin kompanzatuvar upregülasyonu nedeniyle sınırlı olmuştur.¹¹⁶⁻¹¹⁸ HSP ekspresyonunu düzenleyen ana transkripsiyon faktörü olan HSF1'in inhibisyonu, daha uygun bir yaklaşımı temsil edebilir. HSF1 inhibitörlerinin geliştirilmesi devam etmektedir. Ek olarak, son çalışmalar, myelom hücrelerinde bortezomib tedavisine yanıt olarak HSF1'in S326'da fosforillendiğini göstermiştir ve eğer bu fosforilasyon olayı HSF1 aktivasyonundan sorumluysa, aktive edici kinazın bir inhibitörü, proteazom inhibitörlerine yanıtı artırmak için alternatif bir strateji olabilir.¹¹⁹

Hücreler aynı zamanda proteozom yükünü azaltarak, böylece proteazom inhibisyonuna rağmen kanıtlanmamış protein yanıtını

tetikleme olasılığını azaltarak, proteozom direnci geliştirir. Myelom hücreleri önemli immünglobülin sentezinden dolayı proteazom inhibisyonuna özellikle duyarlıdır ve protein sentezini sınırlayan global translasyonel inhibitörü cyclohexa mide proteazom inhibitörlerine sensiviteyi azaltabilir.¹²⁰ Protein sentezindeki heterojenlik düşük seviyelerde XBP1 ekprese eden hastalardaki myelom hücrelerinin bir alt kümesinin doğal olarak daha az immünglobülin üretebileceği ile ilgili olabilir.¹²¹ XBP1, B hücrelerinin plazma hücresine farklılaşmasında ve immünglobulin sentezinde çok önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Myelom hücre serilerinde XBP1'in yıkılması, immünglobulin sentezinin azalmasına ve proteazom inhibitörü direncinin artmasına neden olur. Proteazom inhibitör tedavisinden önce hasta numunelerinde küçük bir popülasyonda XBP-1 eksikliği olan myelom hücreleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bortezomib tedavisinin ilerleyen dönemlerinde bu popülasyonun artması immünglobülin sentezi azalmış hücrelerin tedaviye dirençli olduğunu düşündürmektedir.¹²¹ Üretilen immünglobulin miktarına ek olarak, tutulan proteine göre proteazom kapasitesine daha az stres uygulandığından salgılanan proteinin durumu da aynı zamanda önemlidir.⁴² Böylece hücreler, immünglobülin sentezini azaltarak veya proteinlerin hücre dışına akışını arttırarak proteazom inhibitörlerine karşı direnç geliştirebilir.

KAYNAKLAR

- Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome ve the ubiquitin-proteasome system ve onto human diseases ve drug targeting. *Biochim Biophys Acta* 2012;182:3-13.
- Kopp F, Hendil KB, Dahlmann B, et al. Subunit arrangement in the human 20S proteasome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2939-2944.
- Wilkinson KD. Ubiquitination ve deubiquitination: Targeting of proteins for degradation by the proteasome. *Semin Cell Dev Biol* 2000;11:141-148.
- Braun BC, Glickman M, Kraft R, et al. The base of the proteasome regulatory particle exhibits chaperone-like activity. *Nat Cell Biol* 1999;1:221-226.
- Groll M, Ditzel L, Löwe J, et al. Structure of 20S proteasome from yeast at 2.4 Å resolution. *Nature* 1997;386:463-471.
- Borissenko L, Groll M. 20S Proteasome ve its inhibitors: crystallographic knowledge for drug development. *Chem Rev* 2007;107:687-717.
- Kloetzel P-M, Ossendorf F. Proteasome ve peptidase function in MHC class-I-mediated antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 2004;16:76-81.
- Griffin TA, Nandi D, Cruz M, et al. Immunoproteasome assembly: cooperative incorporation of interferon γ (IFN- γ)-inducible subunits. *J Exp Med* 1998;187:97-104.
- Tanahashi N, Murakami Y, Minami Y, et al. Hybrid proteasomes. *J Biol Chem* 2000;275:14336-14345.
- Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer* 2004;4:349-360.
- Vinitzky A, Michaud C, Powers JC, et al. Inhibition of the chymotrypsin-like activity of the pituitary multicatalytic proteinase complex. *Biochemistry* 1992;31:9421-9428.
- Delic J, Masdehors P, Omura S, et al. The proteasome inhibitor lactacystin induces apoptosis ve sensitizes chemo-and radioresistant human chronic lymphocytic leukaemia lymphocytes to TNF- α -initiated apoptosis. *Br J Cancer* 1998;77:1103-1107.
- Imajohohmi S, Kawaguchi T, Sugiyama S, et al. Lactacystin, a specific inhibitor of the proteasome, induces apoptosis in human monoblast U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1070-1077.
- Orlowski RZ, Eswara JR, Lafond-Walker A, et al. Tumor growth inhibition induced in a murine model of human Burkitt's lymphoma by a proteasome inhibitor. *Cancer Res* 1998;58:4342-4348.
- Shinohara K, Tomioka M, Nakano H, et al. Apoptosis induction resulting from proteasome inhibition. *Biochem J* 1996;317:385-388.
- Dick LR, Fleming PE. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. *Drug Discovery Today* 2010;15:243-249.
- Kirk CJ. Discovery ve development of second-generation proteasome inhibitors. *Semin Hematol* 2012;49:207-214.
- Bennett MK, Kirk CJ. Development of proteasome inhibitors in oncology ve autoimmune diseases. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008;11:616-625.
- Adams J, Behnke M, Chen S, et al. Potent ve selective inhibitors of the proteasome: dipeptidyl boronic acids. *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8:333-338.
- Groll M, Berkens CR, Ploegh HL, et al. Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. *Structure* 2006;14:451-456.
- Groll M, Huber R, Potts BCM. Crystal structures of salinosporamide A (NPI-0052) ve B (NPI-0047) in complex with the 20S proteasome reveal important consequences of β -lactone ring opening ve a mechanism for irreversible binding. *J Am Chem Soc* 2006;128:5136-5141.
- Groll M, Kim KB, Kairies N, et al. Crystal structure of epoxomicin: 20S proteasome reveals a molecular basis for selectivity of α , β '-epoxyketone proteasome inhibitors. *J Am Chem Soc* 2000;122:1237-1238.
- Schrader J, Henneberg F, Mata RA, et al. The inhibition mechanism of human 20S proteasomes enables next-generation inhibitor design. *Science* 2016;353:594-598.
- Kisselev AF, Callard A, Goldberg AL. Importance of the different proteolytic sites of the proteasome ve the efficacy of inhibitors varies with the protein substrate. *J Biol Chem* 2006;281:8582-8590.
- Parlati F, Lee SJ, Aujay N, et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood* 2009;114:3439-3447.
- Britton M, Lucas MM, Downey SL, et al. Selective inhibitor of proteasome's caspase-like sites sensitizes cells to specific inhibition of chymotrypsin-like sites. *Chem Biol* 2009;16:1278-1289.
- Mirabella AC, Pletnev AA, Downey SL, et al. Specific cell-permeable inhibitor of proteasome trypsin-like sites selectively sensitizes myeloma cells to bortezomib ve carfilzomib. *Chem Biol* 2011;18:608-618.
- Zhang H-G, Wang J, Yang X, et al. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin. *Oncogene* 2004;23:2009-2015.
- Fernández Y, Verhaegen M, Miller TP, et al. Differential regulation of noxa in normal melanocytes ve melanoma cells by proteasome inhibition: therapeutic implications. *Cancer Res* 2005;65:6294-6304.
- Mannava S, Zhuang D, Nair JR, et al. KLF9 is a novel transcriptional regulator of bortezomib-and LBH589-induced apoptosis in multiple myeloma cells. *Blood* 2011;119:1450-1458.
- Nikiforov MA, Riblett M, Tang W-H, et al. Tumor cell-selective regulation of NOXA by c-MYC in response to proteasome inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19488-19493.
- Qin J-Z, Ziffra J, Stennett L, et al. Proteasome inhibitors trigger NOXA-mediated apoptosis in melanoma ve myeloma cells. *Cancer Res* 2005;65:6282-6293.
- Wang Q, Mora-Jensen H, Weniger MA, et al. ERAD inhibitors integrate ER stress with an epigenetic mechanism to activate BH3-only protein NOXA in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2200-2205.
- Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin. *Cell* 1999;97:431-434.
- Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, et al. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase

- inhibitor p27. *Science* 1995;269:682–685.
36. Wan F, Lenardo MJ. The nuclear signaling of NF- κ B: current knowledge, new insights, ve future perspectives. *Cell Res* 2009;20:24–33.
 37. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing ve analysis of multiple myeloma. *Nature* 2011;471:467–472.
 38. Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al. Frequent engagement of the classical ve alternative NF- κ B pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2007;12:115–130.
 39. Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2007;12:131–144.
 40. Meister S, Schubert U, Neubert K, et al. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res* 2007;67:1783–1792.
 41. Shabaneh TB, Downey SL, Goddard AL, et al. Molecular basis of differential sensitivity of myeloma cells to clinically relevant bolus treatment with bortezomib. *PLoS One* 2013;8:e56132.
 42. Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, et al. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood* 2006;107:4907–4916.
 43. Gulla A, Morelli E, Samur MK, et al. Bortezomib induces anti-multiple myeloma immune response mediated by cGAS/STING pathway activation. *Blood Cancer Discov* 2021;2:468–483.
 44. Spisek R, Charalambous A, Mazumder A, et al. Bortezomib enhances dendritic cell (DC)-mediated induction of immunity to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: therapeutic implications. *Blood* 2007;109:4839–4845.
 45. Wang J, Fang Y, Fan RA, et al. Proteasome inhibitors ve their pharmacokinetics, pharmacodynamics, ve metabolism. *Int J Mol Sci* 2021;22:11595.
 46. Papadopoulos KP, Burris HA 3rd, Gordon M, et al. A phase I/II study of carfilzomib 2–10-min infusion in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:861–868.
 47. Papandreou CN, Daliani DD, Nix D, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2108–2121.
 48. Wang Z, Yang J, Kirk C, et al. Clinical pharmacokinetics metabolism, ve drug-drug interaction of carfilzomib. *Drug Metab Dispos* 2012;41:230–237.
 49. Yang J, Wang Z, Fang Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, ve excretion of carfilzomib in rats. *Drug Metab Dispos* 2011;39:1873–1882.
 50. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–440.
 51. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165–172.
 52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–2498.
 53. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679–686.
 54. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–766.
 55. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide ve dexamethasone versus lenalidomide ve dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet North Am Ed* 2017;389:519–527.
 56. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, ve consolidation therapy after, double autologous stemcell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet North Am Ed* 2010;376:2075–2085.
 57. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, ve dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120: 1589–1596.
 58. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before ve after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32:383–390.
 59. Sonneveld P, Salwender HJ, Van Der Holt B, et al. Bortezomib induction ve maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Blood* 2015;126:27.
 60. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan ve prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
 61. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan ve prednisone compared with melphalan ve prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up ve impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–2266.
 62. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, ve prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCY-ONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:132–141.
 63. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, ve prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2017; 378:518–528.
 64. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376:1311–1320.
 65. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, ve dexamethasone with or without daratumumab ve autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CAS-SIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1378–1390.
 66. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136:936–945.
 67. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, ve dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.
 68. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib ve dexamethasone versus bortezomib ve dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.
 69. Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, ve daratumumab versus carfilzomib ve dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396:186–197.
 70. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, ve dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2361–2371.
 71. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, ve dexamethasone with minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2021;JCO.21.01935.
 72. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide ve dexamethasone or lenalidomide ve dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide ve dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1705–1720.
 73. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide ve dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1317–1330.
 74. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, et al. Safety ve effectiveness of weekly carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, ve daratumumab combination therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: the MANHATTAN nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7: 862–868.
 75. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–1634.
 76. Facon T, Venner CP, Bahls NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, ve dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2021;137:3616–3628.
 77. Kumar SK, Kapoor P, Laplant B, et al. Daratumumab, ixazomib, lenalidomide, ve dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2020;136(Suppl 1):36–37.
 78. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone in patients with relapsed ve relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461–1469.
 79. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone induction

- therapy ve risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38:1928–1937.
80. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed ve refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817–2825.
 81. Wang M, Martin T, Bensinger W, et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, ve low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;122:3122–3128.
 82. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–2617.
 83. Kumar SK, Bensinger WJ, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/ refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:1047–1055.
 84. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124:1038–1046.
 85. Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-weekly oral MLN9708 (Ixazomib Citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide (Len) ve dexamethasone (Dex) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MM): final phase 1 results ve phase 2 data. *Blood* 2013;122:535.
 86. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety ve tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide ve dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503–1512.
 87. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:253–264.
 88. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4030–4041.
 89. Holstein SA, Suman VJ, Hillengass J, et al. Future directions in maintenance therapy in multiple myeloma. *J Clin Med* 2021;10:2261.
 90. Belch A, Kouroukis CT, Crump M, et al. A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Ann Oncol* 2007;18:116–121.
 91. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:944–953.
 92. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, ve prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1449–1458.
 93. Treon SP, Ioakimidis I, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, ve rituximab: WMCTG clinical trial 05–180. *J Clin Oncol* 2009;27:3830–3835.
 94. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, ve rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276–3282.
 95. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed ve refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422–1428.
 96. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, ve dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2014;124:503–510.
 97. Castillo JJ, Meid K, Flynn CA, et al. Ixazomib, dexamethasone, ve rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv* 2020;4:3952–3959.
 98. Kersten MJ, Amaador K, Minnema MC, et al. Combining ixazomib with subcutaneous rituximab ve dexamethasone in relapsed or refractory walden-ström's macroglobulinemia: final analysis of the phase I/II HOV-ON124/ ECWM-R2 study. *J Clin Oncol* 2022;40:40–51.
 99. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, ve dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612–615.
 100. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46–58.
 101. Csizmar CM, Kim DH, Sachs Z, The role of the proteasome in AML. *Blood Cancer J* 2016;6:e503.
 102. Rohondia SO, Ahmed ZSO, Dou QP. Updated review ve perspective on 20S proteasome inhibitors in the treatment of lung cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2020;20:392–409.
 103. Bota DA, Mason W, Kesari S, et al. Marizomib alone or in combination with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: Phase I/II clinical trial data. *Neurooncol Adv* 2021;3:vdab142.
 104. Roth P, Gorlia T, Reijneveld JC, et al. EORTC 1709/CCTG CE.8: a phase III trial of marizomib in combination with temozolomide-based radiochemotherapy versus temozolomide-based radiochemotherapy alone in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2021;39(15_Suppl):2004.
 105. Lu S, Wang J. The resistance mechanisms of proteasome inhibitor bortezomib. *Biomark Res* 2013;1:13.
 106. de Wilt LHAM, Jansen G, Assaraf YG, et al. Proteasome-based mechanisms of intrinsic ve acquired bortezomib resistance in non-small cell lung cancer. *Biochem Pharmacol* 2012;83:207–217.
 107. Franke NE, Niewerth D, Assaraf YG, et al. Impaired bortezomib binding to mutant beta5 subunit of the proteasome is the underlying basis for bortezomib resistance in leukemia cells. *Leukemia* 2012;26:757–768.
 108. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution ve mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 2014;5: 2997.
 109. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014; 25:91–101.
 110. Gu Y, Xu K, Torre C, et al. 14-3-3zeta binds the proteasome, limits proteolytic function ve enhances sensitivity to proteasome inhibitors. *Leukemia* 2018;32:744–751.
 111. Acosta-Alvear D, Cho MY, Wild T, et al. Paradoxical resistance of multiple myeloma to proteasome inhibitors by decreased levels of 19S proteasomal subunits. *Elife* 2015;4:e08153.
 112. Shi CX, Kortüm KM, Zhu YX, et al. CRISPR genome-wide screening identifies dependence on the proteasome subunit PSMC6 for Bortezomib sensitivity in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2862–2870.
 113. Tsvetkov P, Mendillo ML, Zhao J, et al. Compromising the 19S proteasome complex protects cells from reduced flux through the proteasome. *Elife* 2015;4:e08467.
 114. Zhang XD, Baladandayuthapani V, Lin H, et al. Tight junction protein 1 modulates proteasome capacity ve proteasome inhibitor sensitivity in multiple myeloma via EGFR/JAK1/STAT3 signaling. *Cancer Cell* 2016;29: 639–652.
 115. Zhang L, Fok JH, Davies FE. Heat shock proteins in multiple myeloma. *Oncotarget* 2014;5:1132–1148.
 116. Seggewiss-Bernhardt R, Bargou RC, Goh YT, et al. Phase I/IB trial of the heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 as monotherapy or in combination with bortezomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2015;121:2185–2192.
 117. Cavenagh J, Oakervee H, Baetiong-Caguioa P, et al. A phase I/II study of KW-2478, an Hsp90 inhibitor, in combination with bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Cancer* 2017;117:1295–1302.
 118. Richardson PG, Chanan-Khan AA, Lonial S, et al. Tanespimycin ve bortezomib combination treatment in patients with relapsed or relapsed ve refractory multiple myeloma: results of a phase 1/2 study. *Br J Haematol* 2011; 153:729–740.
 119. Shah SP, Nooka AK, Jaye DL, et al. Bortezomib-induced heat shock response protects multiple myeloma cells ve is activated by heat shock factor 1 serine 326 phosphorylation. *Oncotarget* 2016;7:59727–59741.
 120. Cenci S, Oliva L, Cerruti F, et al. Pivotal advance: protein synthesis modulates responsiveness of differentiating ve malignant plasma cells to proteasome inhibitors. *J Leukoc Biol* 2012;92:921–931.
 121. Leung-Hageteijn C, Erdmann N, Cheung G, et al. Xbp1s-negative tumor B cells ve pre-plasmablasts mediate therapeutic proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2013;24:289–304.



Alan Ashworth

Çeviren : Serhat Sekmek

GİRİŞ

Bazı kanserler, DNA onarım yolağında genomik instabiliteye yol açan bozukluklar barındırır. Bu sadece tümör oluşumunu teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda terapötik olarak kullanılabilecek bir zayıflık da sağlayabilir.¹ BRCA1 ve BRCA2 genlerinde bozukluk olanlar da dahil olmak üzere, homolog rekombinasyon yoluyla çift sarmallı DNA kırıklarının onarma yeteneği zayıflamış tümörler, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) enziminin inhibisyonu yoluyla DNA tek sarmal kırıklarının onarımının engellenmesine karşı oldukça hassastır. Bu, kanser tedavisinde sentetik ölümcül bir yaklaşımın temelini oluşturmaktadır.¹ Dört farklı PARP inhibitörü (olaparib, rucaparib, niraparib ve talazoparib), BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarına sahip over kanseri, meme, prostat ve pankreas kanserlerinin ve bazı durumlarda homolog rekombinasyon yoluyla DNA onarımındaki diğer kusurların tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat almıştır.

HÜCRESEL DNA TAMİR YOLAKLARI

DNA, çevresel maruziyetler ve DNA replikasyonu ile hücresel serbest radikal üretimi gibi endojen aktiviteler nedeniyle sürekli olarak hasar görür ve bu da baz modifikasyonları, çift sarmal kırılmaları (DSB), tek sarmal kırılmaları (SSB), sarmal içi ve sarmallar arası çapraz bağlar dahil olmak üzere çeşitli lezyonlara neden olur.² Bu bozulmalar, genomun stabilitesini ve bütünlüğünü korumak için koordine edilmiş farklı onarım yolları tarafından onarılır. DNA hasarının bu şekilde aslına uygun onarımı, genomik bütünlüğün, hücrenin ve organizmanın canlılığının korunması için temel bir ön koşuldur. Bir DNA sarmalının etkilendiği ve sağlam tamamlayıcı sarmalın kopya olarak mevcut olduğu durumlarda, baz eksizyon onarımı (BER), nükleotid eksizyon onarımı veya yanlış eşleşme onarımı yolları kullanılır ve bu yollar hasarın onarılmasında oldukça etkilidir. DSB'ler, SSB'lerden daha sorunludur, çünkü tamamlayıcı sarmal kopya mevcut değildir; homolog rekombinasyon (HR) veya homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) yolları ile onarılır.²

SSB'ler de dahil olmak üzere endojen baz hasarı en yaygın DNA sapmasıdır ve ortalama bir hücrenin her gün bu tür 10.000 lezyonu onarabileceği tahmin edilmektedir. BER, SSB'lerin onarımı için önemli bir yoldur ve lezyonun tespit edilmesini takiben bir takım başka proteinin devreye girmesini içerir ve PARP, BER yolunun kritik bir parçasıdır. PARP, yaklaşık 60 yıl önce keşfedilen ve NAD⁺'dan büyük dallı poli(ADP-riboz) (PAR) zincirlerini üreten bir enzimdir.³ İnsanlarda PARP gen ailesinin 17 üyesi vardır, ancak bunların çoğu yeterince tanımlanmamıştır.⁴ Bol miktarda bulunan nükleer protein PARP-1, DNA çentiklerini ve kırıkların algılayıp bağlanarak katalitik etkinliğin aktivasyonuna yol açar ve PARP-1'in yanı sıra histonlar gibi diğer hedef proteinlerin de poli(ADP) ribozilasyonuna neden olur. Bu modifikasyon, DNA onarım yollarının diğer bileşenlerinin devreye girmesini sağlayabileceği gibi bunların aktivitesini de değiştirebilir. BER yolağına ek olarak, PARP enzimleri çok sayıda hücresel yolda da yer almaktadır.⁴ Ökaryotik hücrelerde iki ana

DSB onarım yolu mevcuttur: NHEJ ve HR.^{5,6} HR kendi içinde gen dönüşümü (GC) ve tek sarmallı bağlanma (SSA) alt yollarına ayrılabilir. Hem GC hem de SSA onarım için dizilim homolojisine dayanırken, NHEJ homoloji kullanmaz veya çok az kullanır.^{5,6} NHEJ, hücre döngüsünün G0, G1 ve erken S evreleri sırasında DSB'lerin onarımı için en önemli yoldur, ancak muhtemelen hücre döngüsü boyunca aktiftir.^{7,8} DSB onarımının bu şekli genellikle kırılma bölgesinde DNA dizisinde değişikliklere ve bazen de daha önce bağlanmamış DNA moleküllerinin birleşmesine neden olarak potansiyel olarak translokasyonlar gibi büyük kromozomal yeniden düzenlemelerine yol açar. GC, DSB'yi çevreleyen DNA'yı yeniden sentezlemek için bir şablon olarak homolog bir diziyi, tercihen kardeş kromatidi kullanır ve bu nedenle genellikle kırılmanın doğru şekilde onarılmasıyla sonuçlanır. GC ile onarım büyük ölçüde RAD51'in rekombinaz fonksiyonuna bağlıdır ve bir takım başka protein tarafından kolaylaştırılır. SSA da DSB'lerin onarımı için homolog dizilerin kullanılmasını içerir, ancak GC'den farklı olarak SSA RAD51'den bağımsızdır ve DSB'de kesildikten sonra oluşan DNA sarmallarının bağlanmasını içerir. SSA'nın ayrıntılı mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak sıklıkla homolog dizilerden birinin kaybı ve araya giren dizinin silinmesi ile sonuçlanır.⁹ SSA potansiyel olarak önemli bir mutajenez yoludur çünkü memeli genomlarının önemli bir kısmı tekrarlayan öğelerden oluşur. GC ve SSA hücre döngüsünü düzenler ve en çok hücre döngüsünün S-G2 aşamalarında aktiftir.¹⁰

BRCA1 VE BRCA2 MUTASYONLARI VE DNA ONARIMI

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki heterozigot germlin mutasyonlar, yüksek meme (yaşam boyu %85'e kadar risk) ve over (%10-40) kanseri riskinin yanı sıra; pankreas, prostat, erkek meme kanseri ve diğer kanserler için de önemli ölçüde artmış bir risk oluşturur.¹¹ Genler tümör baskılayıcılar olarak sınıflandırılmıştır, çünkü vahşi tip BRCA aleli tümörlerde sıklıkla kaybolur, bu da çeşitli mekanizmalarla meydana gelen bir olgudur. BRCA1 ve BRCA2 genleri, muhtemelen transkripsiyon, hücre döngüsü düzenlemesi ve genom bütünlüğünün korunması dahil olmak üzere çoklu hücresel yollarda işlev gören büyük proteinleri kodlar. Bununla birlikte, BRCA1 ve BRCA2'nin DNA onarımındaki rolleri en iyi şekilde ifade edilmiştir.^{2,12}

BRCA1 ve BRCA2 eksikliği olan hücreler iyonize edici radyasyona karşı hassastır ve muhtemelen onarılmamış DNA hasarının doğrudan bir sonucu olan kromozomal kararsızlık gösterirler.^{12,13} BRCA1 ve BRCA2 eksikliği olan hücrelerdeki benzer genomik kararsızlık ve hem BRCA1 hem de BRCA2'nin RAD51 ile etkileşimi, RAD51 aracılı DNA hasarı onarım sürecinde üç protein arasında işlevsel bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte, BRCA2, GC ve SSA arasındaki seçimi etkileyerek RAD51 aracılı onarıma doğrudan dahil olmasına rağmen, BRCA1 bu yolağın yuvarısında hareket eder¹³; BRCA1, GC ve SSA'nın dallanma noktasından önce konumlanır, BRCA1 eksikliği olan hücrelerde hem GC hem de SSA azalır.¹³

KAYNAKLAR

- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355(6330):1152–1158.
- Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001;411(6835):366–374.
- Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1963;11:39–43.
- Gupte R, Liu Z, Kraus WL. PARPs ve ADP-ribosylation: recent advances linking molecular functions to biological outcomes. *Genes Dev* 2017;31(2):101–126.
- van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R. Chromosomal stability ve the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet* 2001;2(3):196–206.
- Shin DS, Chahwan C, Huffman JL, et al. Structure ve function of the double-strand break repair machinery. *DNA Repair (Amst)* 2004;3(8–9):863–873.
- Takata M, Sasaki MS, Sonoda E, et al. Homologous recombination ve non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *EMBO J* 1998;17(18):5497–5508.
- Rothkamm K, Krüger I, Thompson LH, et al. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol Cell Biol* 2003;23(16):5706–5715.
- Stark JM, Pierce AJ, Oh J, et al. Genetic steps of mammalian homologous repair with distinct mutagenic consequences. *Mol Cell Biol* 2004;24(21):9305–9316.
- Elliott B, Richardson C, Jasin M. Chromosomal translocation mechanisms at intronic alu elements in mammalian cells. *Mol Cell* 2005;17(6):885–894.
- Wooster R, Weber BL. Breast ve ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339–2347.
- Chen CC, Feng W, Lim PX, et al. Homology-directed repair ve the role of BRCA1, BRCA2, ve related proteins in genome integrity ve cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2018;2:313–336.
- Tutt AN, Lord CJ, McCabe N, et al. Exploiting the DNA repair defect in BRCA mutant cells in the design of new therapeutic strategies for cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005;70:139–148.
- Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, et al. (ADP-ribose)n participates in DNA excision repair. *Nature* 1980;283(5747):593–596.
- Tertori L, Graziani G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Res* 2005;52(1):25–33.
- Dréan A, Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitor combination therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:73–85.
- Dobzhansky T. Genetics of natural populations; recombination ve variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 1946;31:269–290.
- Hartwell LH, Szankasi P, Roberts CJ, et al. Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs. *Science* 1997;278(5340):1064–1068.
- Kaelin WG Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2005;5(9):689–698.
- Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(9):564–576.
- Huang A, Garraway L, Ashworth A, et al. Synthetic lethality as an engine for cancer drug target discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(1):23–38.
- Noël G, Giocanti N, Fernet M, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) is not involved in DNA double-strand break recovery. *BMC Cell Biol* 2003;4:7.
- Haber JE. DNA recombination: the replication connection. *Trends Biochem Sci* 1999;24(7):271–275.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917–921.
- Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434(7035):913–917.
- McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination ve sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006;66(16):8109–8115.
- Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):814–819.
- Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer* 2016;16(2):110–120.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123–134.
- Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2512–2519.
- Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations ve recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):245–251.
- Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations ve advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235–244.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–2505.
- Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):75–87.
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–533.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer ve a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753–763.
- Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3763–3772.
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–2102.
- Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317–332.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394–2405.
- Lord CJ, Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. *Nat Med* 2013;19(11):1381–1388.
- Edwards S, Brough R, Lord CJ, et al. Resistance to therapy caused by intra-genic deletion in BRCA2. *Nature* 2008;451(7182):1111–1115.
- Sakai W, Swisher EM, Karlan BY, et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature* 2008;451(7182):1116–1120.
- Pettitt S, Frankum JR, Punta M, et al. Clinical BRCA1/2 reversion analysis identifies hotspot mutations ve predicted neoantigens associated with therapy resistance. *Cancer Discovery* 2020;10(10):1475–1488.
- Wu Z, Cui P, Tao H, et al. The synergistic effect of PARP inhibitors ve immune checkpoint inhibitors. *Clin Med Insights Oncol* 2021;15:1–10.

15 Muhtelif Kemoterapötik Ajanlar



Mehmet Sitki Copur, Amber Rupe, ve Jacqueline R. Kelly
Çeviren : İrfan Karahan

OMESATAKSİN

Omasetaksinmepesüksinat, homoharringtoninin yarı sentetik saflaştırılmış bir bileşiğidir. Sefalotaksin ester veya Seflatonin, homoharringtonin bir 4-metil (2R)-2-hidroksi-2-(4-hidroksi-4-metil-pentil) bütandioat ester olarak da bilinmektedir. Orijinal antikan-ser aktivitesi, Çin erik porsuğu türlerinin kabuğundan elde edilen özütlerden olan Cephalotaxus'un Çin bitkisel ilaç uygulamaları ile gözlemlenmiştir.¹Omasetaksin, ribozomal A bölgesi ile etkileşime girip ilk uzama adımını önleyerek proteini translayon inhibe eder. Yeniaminoasil-tRNA'ların amino asit yan zincirlerinin doğru konumlanmasını önler.²In vitro ve fare modellerinde, kronik miyeloid lösemide (KML) omasetaksininBcr-Abl pozitif lösemi inisiyasyon hücrelerini (LICs) etkin bir şekilde öldürdüğü gösterilmiştir. BC-R-ABL ekspresyonunu doğrudan azaltarak, Bcr-Abl stabilize edici proteinlerin (HSP 90 gibi) ekspresyon seviyelerini düşürerek ve kısa ömürlü antiapoptotik Bcl-2 ailesi proteini MCL-1 ekspresyonunu azaltarak Bcr-Abl pozitif KML hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.³Buyeni etki mekanizmasından dolayı omasetaksini-nantilösemik etkisi Bcr-Abl'deki mutasyonların varlığından etkilenmemektedir. Kronik faz veya akseler faz KML'liyoğun tedavi gören hastalarda etkinliği gösteren çok sayıda çalışma, iki veya daha fazla tirozin kinaz inhibitörünün (TKI) tedavide başarısızlığından sonraomasetaksinin kronik veya akselere faz KML tedavisinde Ekim 2012'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmasına yol açmıştır. Subkutan (SC) uygulamayı takiben, omasetaksin ortalama 6 saatlik bir yarılanma ömrü ve 30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonu ile absorbe edilir. Plazma esterazları yoluyla inaktif bir metabolite hidrolize olur ve %15'ten daha az bir miktarı idrarla değişmeden atılır. Bu metabolit, P-glikoprotein bir substratıdır ancak bir inhibitörü değildir. İlk yapılan klinik çalışmalar QT uzamasına dair bir kanıt göstermemiştir. Omasetaksin T315I dahil farklı mutasyonları olan TKI dirençli KML hastaları için etkilidir.⁴Omasetaksinin tek ajan olarak ya da kombinasyon halinde Çinli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendromu (MDS) ve akut promyelositik lösemi (APL) ile umut vaat eden etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bildirilen başlıca yan etkiler miyelosupresyon ve kardiyotoksikite olmuştur.

HİDROKSİÜRE

Hidroksiüre, yüksek oral biyoyararlanım ve hızlı klirensine sahip hücre döngüsüne özgü bir üre analogudur.İlk olarak 1869 yılında sentezlenen hidroksiürenin hayvan çalışmalarında anemi, şiddetli lökopeni ve periferik kan ve kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir.⁵S fazına özgü bir antimetabolit sitostatik ajan olan hidroksiüre, ribonükleozid difosfat redüktazı inhibe eder ve ribonükleotidlerdeoksiribonükleotidlerdeedüktif dönüşümünü engelleyerek de novo DNA sentezini sınırlar.⁶ Oral

emilimi hızlı ve tama yakındır, üçüncü boşluk sıvı koleksiyonları dahil tüm dokularda geniş dağılım gösterir. Kan-beyin bariyerini aşabilir, BOS'a ve anne sütüne önemli miktarlarda geçebilmektedir. Yaygın olarak kullanılan antineoplastik tedavi endikasyonları arasında kronik miyeloid lösemi, esansiyel trombositoz, polisitemi vera (PSV), akut miyeloid lösemi blast krizi, baş ve boyun kanseri (radyasyon tedavisi ile birlikte) ve refrakter over kanseri yer almaktadır.

Birçok gözlemsel çalışma ve bir yüksek kaliteli randomize çalışma, orak hücre hastalığı olan yetişkinlerde hidroksiürenin fetal hemoglobini artırdığını; ağrı sıklığı, transfüzyon ihtiyacı, hastaneye yatış sıklığı veya süresini azalttığını göstermiştir.⁷ 1998 yılında FDA, orak hücre hastalığı olan yetişkinler için hidroksiüre tedavisini onaylamıştır. İlginç bir şekilde, hidroksiürenin iyi bilinen yan etkilerinden biri olan bacak ülserleri orak hücre hastalığı olan hastalarda gözlenmemiştir. Orak hücre hastalarında reolojideki iyileşme ilaca bağlı bacak ülseri riskinde artış arasında bir denge olduğu düşünülmüştür. 21 Aralık 2017'de FDA, 2 yaş ve üzeri pediatrik orak hücre anemisi hastalarında hidroksiüreye onay verdi. Onay, açık etiketli tek kollu bir çalışmadan elde edilen verilere dayanıyordu, (Avrupa Orak Hücre Hastalığı Kohort Çalışması, ESCORT HU, NCT02516579). Bu çalışma, hidroksiürenin hemoglobin F'de artışa ve vazo-oklüzif atak, akut göğüs sendromu ve orak hücre hastalığı nedeniyle hastaneye yatan hasta sayısında azalmayı sağladığını göstermiştir.⁸

MİTOTAN

Mitotan (o, p'-DDD) böcek ilacı diklorodifeniltrikloroetanin (DDT) bir izomeridir. Rezeke edilemeyen adrenal kortikal karsinom tedavisinde kullanımı, DDT insektisiti verilen köpeklerin adrenal kortekte nekroz ve atrofi gösterdiği ilk gözlemine dayanmaktadır.⁹Radikal cerrahi geçirmiş 177 adrenokortikal kanserli hastayı içeren retrospektif bir analiz, adjuvan mitotan alan hastalarda rekürrensiz sağkalımın önemli ölçüde uzadığını göstermiştir.¹⁰Mitotanın adrenokortikal kansere karşı etki mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır. Mitotan ve metabolitlerinin mitokondriyal proteinlere kovalent olarak bağlanarak adrenokortikal kanser hücrelerinin apoptozisi ile sonuçlanan mitokondri hasarı oluşturmaları membran bütünlüğünü yok etmek için hücre membranlarına bağlanması olası mekanizmalardır.¹¹Adrenal-selektif bir ilaç olarak kullanılmasına rağmenmitotaningastrointestinalbozukluklar, konfüzyon, ataksi ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi çok çeşitli yan etkileri vardır. İntravenöz (IV) ve oral uygulamayı (PO) takiben, yağ dokusu, adrenaller ve karaciğer gibi farklı doku ve organlarda değişen konsantrasyonlarda gösterilebilir. Ana bileşik ve metabolitler esas olarak hepatobiliyer sistem aracılığıyla dışkı ile atılır.Renal klirens, ilaç eliminasyonunun %10 ila %25'ini oluşturur. Önerilen doz şeması, hastaya bölünmüş dozlar halinde 8 ile 10 g/gün arasında başlamaktır. Steroid replasman tedavisi, adrenokortikal yetmezlik belirtilerinin ortaya çıkmasından sonra değil, mitotan tedavisinin başlamasıyla eş zamanlı olarak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Kantarjian HM, Talpaz M, Santini V, et al. Homoharringtonine: history, current research, ve future directions. *Cancer* 2001;92:1591–1605.
- Wetzler M, Segal D. Omacetaxine as an anticancer therapeutic: what is old is new again. *Curr Pharm Des* 2011;17:59–64.
- Chen Y, Hu Y, Michaels S, et al. Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells ve BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia ve acute lymphoblastic leukemia in mice. *Leukemia* 2009;23(8):1446–1454.
- Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573–2580.
- Rodriguez GI. A bioavailability ve pharmacokinetic study of oral ve intravenous hydroxyurea. *Blood* 1998;91:1533–1541.
- Elford HL. Effect of hydroxyurea on ribonucleotide reductase. *Biophys Res Commun* 1968;33:129–135.
- Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:939–995.
- de Montalembert M, Voskaridou E, Overmann L, et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol* 2021;96(10):1223–1231.
- Nelson AA, Woodard G. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) ve hepatic damage produced in dogs by feeding 2, 2-bis(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). *Arch Pathol* 1949;48:387–394.
- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(23):2372–2380.
- Scheidt HA, Haralampiev I, Theisen S, et al. The adrenal specific toxicant mitotane directly interacts with lipid membranes ve alters membrane properties depending on lipid composition. *Mol Cell Endocrinol* 2016;428:68–81.
- Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. *Oncologist* 2001;6(Suppl 2):3–10.
- Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy ve pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354–3360.
- Chen J, Stubbe J. Bleomycins: Towards better therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2005;5:102–112.
- Murray V, Chen JK, Chung LH. The interaction of the metallo-glycopeptide anti-tumour drug bleomycin with DNA. *Int J Mol Sci* 2018;19:1372.
- Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor. *Leuk Lymphoma* 2019;60(4):927–933.
- Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase I, open label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14:1348–1356.
- Kong J, Yi L, Xiong Y, et al. The discovery ve development of microbial bleomycin analogues. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018;102:6791–6798.
- Tomasz M. Mitomycin C: Small, fast ve deadly (but very selective). *Chem Biol* 1995;2(9):575–579.
- Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: Mechanism of action, usefulness ve limitations. *Anticancer Drugs* 1990;1:5–13.
- Okuno SH, Frytak S. Mitomycin lung toxicity: Acute ve chronic phases. *Am J Clin Oncol* 1997;20:282–284.
- El-Ghazal R, Podoltsev N, Marks P, et al. Mitomycin-C-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: cumulative toxicity of an old drug in a new era. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:142–145.
- Newell D, Gescher A, Harland S, et al. N-methyl antitumour agents. A distinct class of anticancer drugs? *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;19:91–102.
- DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP. Preliminary clinical studies with ibenzmethazin. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7:542–546.
- Armand JP, Ribrag V, Harrousseau JL, et al. Reappraisal of the use of procarbazine in the treatment of lymphomas ve brain tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:213–224.
- Labrou NE, Papageorgiou AC, Avramis VI. Structure-function relationships ve clinical applications of L-asparaginases. *Curr Med Chem* 2010;17:2183–2195.
- Pavlova NN, Hui S, Ghergurovich JM, et al. As extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid. *Cell Metab* 2018;27:428–438.
- Knott SR, Wagenblast V, Khan E, et al. Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer. *Nature* 2018;554:378.
- Willer A, Gerss J, König T, et al. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E. coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood* 2011;118:5774–5782.
- Brumano LP, daSilva FVS, Costa-Silva TA, et al. Development of L-asparaginase biobetters: current research status ve review of the desirable quality profiles. *Front Bioeng Biotechnol* 2018;6:212.
- Sehgal SN, Molnar-Kimber K, Ocain TD, et al. Rapamycin: a novel immuno-suppressive macrolide. *Med Res Rev* 1994;14:1–14.
- Laplanche M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control ve disease. *Cell* 2012;149:274–293.
- Yecies JL, Manning BD. Transcriptional control of cellular metabolism by mTOR signaling. *Cancer Res* 2011;71:2815–2820.
- Wagner AJ, Ravi V, Riedel RF, et al. nab-Sirolimus for patients with malignant perivascular epithelioid cell tumors. *J Clin Oncol* 2021;39:3660–3670.
- Raymond E, Alexandre J, Faivre S, et al. Safety ve pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336–2347.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–2281.
- Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, et al. Multicenter phase II trial of temsirolimus ve bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:1551–1556.
- Rudelius M, Pittaluga S, Nishizuka S, et al. Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis ve survival of mantle cell lymphoma. *Blood* 2006;108:1668–1676.
- Bellmunt J, Szczyluk C, Feingold J, et al. Temsirolimus safety profile ve management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma ve poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19:1387–1392.
- Kirchner G, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:83–95.
- Buti S, Leonetti A, Dallatamasina A, et al. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2016;11:23–36.
- Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus plus exemestane vs everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: The BOLERO-6 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:1367–1374.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69–76.
- Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action ve clinical experience. *Drugs* 2017;77:505–520.
- Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide ve its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser Phys Biol Sci* 2020;96:189–203.
- Hattori Y, Iguchi T. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Con Genit Anom (Kyoto)* 2004;44:125–136.
- Nakamura K, Matsuzawa N, Ohmori S, et al. Clinical evidence of pharmacokinetic changes in thalidomide therapy. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28:38–43.
- Niesvizky R, Martinez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2330–2337.
- Hughes JH, Phelps MA, Upton RN, et al. Population pharmacokinetics of lenalidomide in patients with B-cell malignancies. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:924–934.
- Li Y, Xu Y, Liu L, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide. *J Clin Pharmacol* 2015; 55:563–572.
- Shah RR, Stonier PD. Repurposing old drugs in oncology: opportunities with clinical ve regulatory challenges ahead. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:6–22.
- Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anti-cancer agents: mechanistic, pharmacologic, ve clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252–266.
- Pugh S, Thomas GA. Patients with adenomatous polyps ve carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E₂. *Gut* 1994;35:675–678.
- Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence ve metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518–527.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence ve mortality: 20-year follow-up of five

- randomized trials. *Lancet* 2010;376:1741–1750.
56. Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, et al. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest* 2010;120:1515–1523.
 57. Masur K, Niggemann B, Zanker KS, et al. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by β -blockers. *Cancer Res* 2001;61:2866–2869.
 58. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010;70:7042–7052.
 59. Sood AK, Bhattar R, Kamat AA, et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:369–375.
 60. Shand DG. Pharmacokinetics of propranolol: a review. *Postgrad Med J* 1976;52(Suppl 4):22–25.
 61. Pasquier E, André N, Street J, et al. Effective management of advanced angiosarcoma by the synergistic combination of propranolol and vinblastine-based metronomic chemotherapy: a bench to bedside study. *EBio-Medicine* 2016;6:87–95.
 62. Choi CH, Song T, Kim TH, et al. Meta-analysis of the effects of beta blocker on survival time in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1179–1188.
 63. Demierre M-F, Higgins PDR, Gruber SB, et al. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005;5:930–942.
 64. Endo A. The origin of the statins. *International Congress Series* 2004;1262:3–8.
 65. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004;22:2388–2394.
 66. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomized trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
 67. Mikasa K, Sawaki M, Kita E, et al. Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy* 1997;43:288–296.
 68. Pfab C, Schnobrich L, Eldnasoury S, et al. Repurposing of antimicrobial agents for cancer therapy: what do we know? *Cancers (Basel)* 2021;13:3193.
 69. Lamb R, Ozsvari B, Lisanti CL, et al. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget* 2015;6:4569–4584.
 70. Lamb R, Fiorillo M, Chadwick A, et al. Doxycycline down-regulates DNAPK and radiosensitizes tumor initiating cells: Implications for more effective radiation therapy. *Oncotarget* 2015;6:14005–14025.
 71. Zhao Y, Wang X, Li L, et al. Doxycycline inhibits proliferation and induces apoptosis of both human papillomavirus positive and negative cervical cancer cell lines. *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94:526–533.
 72. Pourgholami MH, Mekawy AH, Badar S, et al. Minocycline inhibits growth of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncol* 2012;125:433–440.
 73. Ataie-Kachoei P, Badar S, Morris DL, et al. Minocycline targets the NF- κ B nexus through suppression of TGF- β 1-TAK1-I κ B signaling in ovarian cancer. *Mol. Cancer Res* 2013;11:1279–1291.
 74. Ataie-Kachoei P, Morris DL, Pourgholami MH. Minocycline suppresses interleukine-6, its receptor system and signaling pathways and impairs migration, invasion and adhesion capacity of ovarian cancer cells: In vitro and in vivo studies. *PLoS One* 2013;8:e60817.
 75. Ritika A, Shreya J, Hanieh R. Evaluating the efficacy of Tigecycline to target multiple cancer-types: a review. *STEM Fellowship Journal* 2018;4:5–11.
 76. Yadav V, Talwar P. Repositioning of fluoroquinolones from antibiotic to anti-cancer agents: An underestimated truth. *Biomed Pharmacother* 2019;111: 934–946.
 77. Gills JJ, Lopiccio J, Tsurutani J, et al. Nelfinavir a lead HIV protease inhibitor is a broad spectrum anti-cancer agent that induces endoplasmic reticulum, stress autophagy and apoptosis in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13:5183–5184.
 78. Shim JS, Liu JO. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. *Int J Biol Sci* 2014;10:654–663.
 79. Liu JO. HIV drug shows efficacy in treating mouse models of HER2+ breast cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst* 2012;104.
 80. Blumenthal GM, Gills JJ, Ballas MS, et al. A phase I trial of the HIV protease inhibitor nelfinavir in adults with solid tumors. *Oncotarget* 2014;5:8161–8172.
 81. Driessen C, Muller R, Novak U, et al. Promising activity of nelfinavir-bortezomib-dexamethasone in proteasome inhibitor-refractory multiple myeloma. *Blood* 2018;132:2097–2100.
 82. Ahluwalia MS, Patton C, Stevens G, et al. Phase II trial of ritonavir/lopinavir in patients with progressive or recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2011;102:317–321.
 83. Hampson L, Maranga IO, Masinde MS, et al. A single-arm, proof-of-concept trial of lopimune (lopinavir/ritonavir) as a treatment for HPV-related preinvasive cervical disease. *PLoS One* 2016;11:e0147917.
 84. Tsubamoto H, Ueda T, Inoue K, et al. Repurposing itraconazole as an anticancer agent. *Oncol Lett* 2017;14:1240–1246.
 85. Tsubamoto H, Sonoda T, Ikuta S, et al. Combination chemotherapy with itraconazole for treating metastatic pancreatic cancer in the second-line or additional setting. *Anticancer Res* 2015;35:4191–4196.
 86. Lopez-Barcons L, Maurer BJ, Kang MH, et al. P450 inhibitor ketoconazole increased the intratumor drug levels and antitumor activity of fenretinide in human neuroblastoma xenograft models. *Int J Cancer* 2017;141:405–413.
 87. Chen HN, Chen Y, Zhou ZG, et al. A novel role for ketoconazole in hepatocellular carcinoma treatment: linking PTGS2 to mitophagy machinery. *Autophagy* 2019;15:733–734.
 88. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025–1033.
 89. Pawluk SA, Roels CA, Wilby KJ, et al. A review of pharmacokinetic drug-drug interactions with the anthelmintic medications albendazole and mebendazole. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:371–383.
 90. Sasaki J, Ramesh R, Chada S, et al. The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Therapeut* 2002;1: 1201–1209.
 91. Pourgholami MH, Woon L, Almajd R, et al. In vitro and in vivo suppression of growth of hepatocellular carcinoma cells by albendazole. *Cancer Lett* 2001;165:43–49.
 92. Castro LSEPW, Kwiecinski MR, Ourique F, et al. Albendazole as a promising molecule for tumor control. *Radix Biol* 2016;10:90–99.
 93. Chae YK, Arya A, Malecek MK, et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget* 2016;7:40767–40780.
 94. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804–10812.
 95. Cilibrasi C, Butta V, Riva G, et al. Pioglitazone effect on glioma stem cell lines: really a promising drug therapy for glioblastoma? *PPAR Res* 2016;2016: 7175067.

16 Hormonal Ajanlar



Ciara C. O'Sullivan, Akeem R. Lewis, ve Matthew P. Goetz
Çeviren : Sefa Can Efil

GİRİŞ

Hormonal ajanlar genellikle meme, prostat veya endometriyum kanseri gibi hormona duyarlı kanserlerin tedavisinde kullanılır. Hormonal tedavilerin diğer kullanım alanları; paraneoplastik sendromların (örn. karsinoid sendrom) ve anoreksi gibi kanserin neden olduğu semptomların tedavisidir. Bu bölümde hormonal tedavi için kullanılan ana ajanlar, önce genel bir bakışla, ardından daha ayrıntılı farmakolojik bilgilerle tartışılacaktır (Tablo 16.1).

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

Tamoksifen

Tamoksifen, meme kanseri prevansiyonu ve tedavisi için önemli bir hormonal tedavi olmaya devam etmektedir. Östrojen reseptörü (ER) pozitif premenopozal meme kanserinin prevansiyonu ve ERpozitif duktal karsinoma in situ (DCIS) tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek hormonal ajandır. Tamoksifen ayrıca cerrahi olarak çıkarılmış premenopozal ERpozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde ve ERpozitif metastatik meme kanserinin (MBC) tedavinde kullanılır.

Standart günlük tamoksifen dozu 20 mg'dır ve optimal süre klinik duruma bağlıdır. Prevansiyon ve DCIS tedavisinde önerilen süre 5 yıl olmasına rağmen prospektif araştırmalar, meme kanseri adjuvan tedavisi için 10 yılın (5 yıla kıyasla) meme kanseri mortalitesini ve genel sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir¹.

Tamoksifenin Yan Etkileri

Tamoksifenin östrojenik özellikleri hem yararlı hem de zararlı sonuçlara yol açar. Pozitif östrojenik etkiler, total kolesterolde azalma ve postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunun korunmasıdır. Premenopozal kadınlarda tamoksifenin kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz etkisi vardır. En sık yan etkisi %50'ye varan oranda görülen sıcak basmalarıdır. Sıcak basmaların yoğunluğu ve süresi değişkendir ve tedavinin ilk 3 ayından sonra plato yapar. Semptomlar düşük doz megestrol; venlafaksin, desvenlafaksin, sitalopram, esitalopram, paroksetin gibi antidepresanlar ve gabapentin, pregabalin gibi anti-konvülsan ilaçlar kullanılarak azaltılabilir². Paroksetin gibi bazı ilaçlar CYP2D6 enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek aktif metabolit olan endoksifenin konsantrasyonlarını düşürür.

Tamoksifen menopoz sonrası (ancak menopoz öncesi değil) kadınlarda endometrial kanser insidansını artırır ve riskteki artış tamoksifen kullanım süresi ile orantılıdır¹. Tamoksifen, hastaları tromboembolik olaylara yatkın hale getirir. Çoğu hasta vajinal semptomlar yaşamasa da bazı hastalarda vajinal kuruluk görülürken, diğerlerinde vajinal sekresyonlar arttırmıştır. Tamoksifen kullanımı ile katarakt bildirilmiştir.

Farmakoloji

Tamoksifen, ER'nin hem translokasyonunu hem de nükleer bağlanmasını engelleyerek meme kanseri hücrelerinin östrojen ile uyarımını bloke eder. Bu blokasyon ER reseptörünün aracılık ettiği transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası olayları değiştirir. Tamoksifenin; değerlendirilen türe, dokuya veya son noktalara bağlı olarak agonistik, parsiyel agonistik veya antagonistik etkileri vardır. Ek olarak, tamoksifenin ve metabolitlerinin antiproliferatif özellikleri önemli ölçüde değişir.

Tamoksifen karmaşık bir farmakokinetik sergiler. En aktif iki tamoksifen metaboliti (4-hidroksitamoksifen (4-OH tamoksifen) ve 4-OH-N-desmetiltamoksifen (endoksifen)) östrojen kaynaklı proliferasyonu tamoksifenden 100 kat daha fazla inhibe eder³.

Tamoksifen (günde 20 mg) alan kadınlarda, plazma endoksifenin kararlı durum konsantrasyonları (Css), 4-hidroksitamoksifenden 10 kata kadar daha yüksektir. Tamoksifenin 4-OH-tamoksifene metabolizması birden fazla enzim tarafından katalize edilirken, endoksifen ağırlıklı olarak N-desmetiltamoksifen'in CYP2D6 aracılı oksidasyonu ile oluşturulur⁴.

Tamoksifenin metabolik aktivasyonunu takiben, hidroksillenmiş metabolitler glukuronidasyon ve sülfasyona uğrar. Pik tamoksifen seviyeleri (maksimum konsantrasyon [Cmax]) oral uygulamadan 3 ila 7 saat sonra görülür. Oral biyoyararlanımın %30 olduğu varsayılarak, dağılım hacmi 20 L/kg olarak hesaplanmıştır ve plazma klerensi 1.2 ila 5.1 L/saat aralığındadır⁵. Tamoksifenin terminal yarı ömrü 4 ila 9 gün arasında değişmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü, doyurulabilir kinetik ile uyumlu olarak birbirini izleyen dozlarla artar. İlacın dokulardaki dağılımı geniştir ve karaciğer, akciğerler, beyin, pankreas, deri ve kemiklerdeki tamoksifen konsantrasyonu, plazma kararlı durum (Css) konsantrasyonundan 60 kata kadar daha yüksektir⁵.

CYP2D6 genetik varyasyonu veya ilaca bağlı CYP2D6 inhibisyonu, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda daha düşük endoksifen Css ile sonuçlanır^{6,7}. Metastatik hastalarda yapılan prospektif bir çalışma, Z-endoksifen maruziyeti ile 6 aylık progresyonsuz sağkalım (PFS) arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir⁸. Buna karşılık adjuvan tedavide CYP2D6 polimorfizmleri ile nüks arasındaki ilişki tartışmalıdır⁹⁻¹⁴. Benzer şekilde, Z-endoksifen Css ile adjuvan tedavideki meme kanseri sonuçları arasındaki ilişki de çelişkilidir^{15,16}. Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu (www.cpicpgx.org/), tamoksifenin adjuvan tedavide CYP2D6 genotipine dayalı olarak kullanımına ilişkin öneriler yayınladı¹⁷. Bu öneriler, azalmış CYP2D6 enzim aktivitesi ile ilişkili CYP2D6 genotipleri olan hastalar için alternatif hormonal tedaviyi veya (tamoksifen kullanmaya devam etmesi gerekenler için) dozun günde 20 mg'dan 40 mg'a yükseltilmesini içerir.

Birçok ilaç CYP2D6'yı inhibe eder. CYP2D6 genotip verilerine benzer şekilde, CYP2D6 inhibitörlerini ve meme kanseri sonuçlarını kapsayan veriler tartışmalıdır. Prospektif verilerin yokluğunda klinisyenler, CYP2D6'yı potansiyel olarak inhibe eden ilaçların uzun süreli birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca, faz I ve II enzimlerini indükleyen ilaçlardan (örneğin, rifampisin) kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–816.
- Leon-Ferre RA, Majithia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev* 2017;52:82–90.
- Wu X, Hawse JR, Subramaniam M, et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69:1722–1727.
- Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–1075.
- Lonning PE, Lien EA, Lundgren S, et al. Clinical pharmacokinetics of endocrine agents used in advanced breast cancer. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(5):327–358.
- Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1758–1764.
- Murdt TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):708–717.
- Tamura K, Imamura CK, Takano T, et al. CYP2D6 genotype-guided tamoxifen dosing in hormone receptor-positive metastatic breast cancer (TARGET-1): a randomized, open-label, phase II study. *J Clin Oncol* 2020;38(6):558–566.
- Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):500–507.
- He W, Grassmann F, Eriksson M, et al. CYP2D6 genotype predicts tamoxifen discontinuation and prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:548–557.
- Rae JM, Drury S, Hayes DF, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:452–460.
- Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1–98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:441–451.
- Sanchez-Spitman A, Dezentje V, Swen J, et al. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: results from the prospective CYPTAM study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):636–646.
- Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–1436.
- Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):718–725.
- Saladores P, Murdt T, Eccles D, et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics* 2015;15:84–94.
- Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(5):770–777.
- Goetz MP, Suman VJ, Reid JM, et al. First-in-human phase I study of the tamoxifen metabolite Z-endoxifen in women with endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3391–3400.
- Takebe N, Coyne GO, Kummur S, et al. Phase I study of Z-endoxifen in patients with advanced gynecologic, desmoid, or hormone receptor-positive solid tumors. *Oncotarget* 2021;12(4):268–277.
- Goetz MP, Suman VJ, Reid JM, et al. Abstract PD7-06: a randomized phase II trial of tamoxifen versus Z-endoxifen HCL in postmenopausal women with metastatic estrogen receptor positive, HER2 negative breast cancer. *Cancer Res* 2020;80(4_Suppl):PD7-06. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-PD7-06>.
- Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2556–2566.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696–706.
- Clemett D, Spencer CM. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2000;60(2):379–411.
- Komm BS, Chines AA. An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2012;71(3):221–226.
- Fablyn, INN-lasofixifene tartrate. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fablyn-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 7, 2022.
- LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofixifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1706–1715.
- Laine M, Fanning SW, Chang YF, et al. Lasofixifene as a potential treatment for therapy-resistant ER-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2021;23(1):54.
- Lasofixifene. 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06202>. Accessed February 7, 2022.
- Decensi A, Robertson C, Viale G, et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:779–790.
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt337.
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997–3005.
- Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 162,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3396–3403.
- Robertson JF, Odling-Smee W, Holcombe C, et al. Pharmacokinetics of a single dose of fulvestrant prolonged-release intramuscular injection in postmenopausal women awaiting surgery for primary breast cancer. *Clin Ther* 2003;25(5):1440–1452.
- McCormack P, Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(4):347–351.
- Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, et al. Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:1360–1370.
- Bardia A, Neven P, Streich G, et al. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: results of EMERALD phase 3 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2021.
- Colomer R, Monzo M, Tusquets I, et al. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(3):811–816.
- Buzdar AU. Pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2003;9(1 Pt 2):468S–472S.
- Bonnerterre J, Thürlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748–3757.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101–2109.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341–1352.
- Cuzick J, Sestak I, Forbes JE, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041–1048.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353–1361.
- Amir E, Seruga B, Nira S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1299–1309.
- Demers LM. Effects of fadrozole (CGS 16949A) and letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994;30(1):95–102.
- Iveson TJ, Smith IE, Ahern J, et al. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1993;53:266–270.
- Lonning PE, Geisler J, Dowsett M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49(Suppl 1):S53–S57; discussion S73–S77.
- Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatization and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74(8):1286–1291.
- Ingle JN, Cairns J, Suman VJ, et al. Anastrozole has an association between degree of estrogen suppression and outcomes in early breast cancer and is a ligand for estrogen receptor alpha. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2986–2996.
- Ingle JN, Kalari KR, Buzdar AU, et al. Estrogens and their precursors in postmenopausal women with early breast cancer receiving anastrozole. *Steroids* 2015;99(Pt A):32–38.
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883–4890.
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1398–1404.

53. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2011;364(25):2381–2391.
54. Evans TR, Di Salle E, Ornati G, et al. Phase I ve endocrine study of exemestane (FCE 24304), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women. *Cancer Res* 1992;52:5933–5939.
55. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, et al. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer* 2015;15:261–275.
56. Bihani T, Patel HK, Arlt H, et al. Elacestrant (RAD1901), a selective estrogen receptor degrader (SERD), has antitumor activity in multiple ER (+) breast cancer patient-derived xenograft models. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4793–4804.
57. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) ve selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther* 2018;186:1–24.
58. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Serum HER-2/neu ve response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003;21:1967–1972.
59. Formisano L, Stauffer KM, Young CD, et al. Association of FGFR1 with ERalpha maintains ligand-independent ER transcription ve mediates resistance to estrogen deprivation in ER(+) breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:6138–6150.
60. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
61. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–529.
62. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(2):195–202.
63. Kim JY, Lee E, Park K, et al. Clinical implications of genomic profiles in metastatic breast cancer with a focus on TP53 ve PIK3CA, the most frequently mutated genes. *Oncotarget* 2017;8:27997–28007.
64. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–1940.
65. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):489–498.
66. Tripathy D. First-line ribociclib vs placebo with goserelin ve tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. 40th San Antonio Breast Cancer Symposium. *San Antonio, TX*; 2017.
67. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738–1748.
68. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib ve letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925–1936.
69. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638–3646.
70. Loibl S, Marne F, Martin M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive ve HER2-negative early breast cancer-the penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518–1530.
71. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212–222.
72. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, highrisk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987–3998.
73. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy ve Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571–1581.
74. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 ve CDK6 inhibitor, as a single agent, in Patients with Refractory ER(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5218–5224.
75. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–446.
76. Gnant M, Mlineritsch B, Schippering W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *New Engl J Med* 2009;360(7):679–691.
77. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–118.
78. Plosker GL, Brogden RN. Leuprolerin. A review of its pharmacology ve therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis ve other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994;48(6):930–967.
79. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2187–2196.
80. Steinberg M. Degarelix: a gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. *Clin Ther* 2009;31(Pt 2):2312–2331.
81. Suzuki H, Uemura H, Mizokami A, et al. Phase I trial of TAK-385 in hormone treatment-naïve Japanese patients with nonmetastatic prostate cancer. *Cancer Med* 2019;8:5891–5902.
82. Brogden RN, Chrisp P. Flutamide. A review of its pharmacodynamic ve pharmacokinetic properties, ve therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991;1(2):104–115.
83. Cockshott ID. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics ve metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:855–878.
84. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787–790.
85. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–433.
86. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 ve resistance to enzalutamide ve abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–1038.
87. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375:1437–1446.
88. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment ve metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–1418.
89. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24.
90. de Vries R, Jacobs F, Mannens G, et al. Apalutamide absorption, metabolism, ve excretion in healthy men, ve enzyme reaction in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2019;47:453–464.
91. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007.
92. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–1246.
93. Fizazi K, Massard C, Bono P, et al. Activity ve safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation ve randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975–985.
94. Taavitsainen S, Engedal N, Cao S, et al. Single-cell ATAC ve RNA sequencing reveal pre-existing ve persistent cells associated with prostate cancer relapse. *Nat Commun* 2021;12:5307.
95. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone ve increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005.
96. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352–360.
97. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–351.
98. Wang L, Dehm SM, Hillman DW, et al. A prospective genome-wide study of prostate cancer metastases reveals association of wnt pathway activation ve increased cell cycle proliferation with primary resistance to abiraterone acetate-prednisone. *Ann Oncol* 2018;29:352–360.
99. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, et al. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res* 2008;68:5469–5477.
100. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(39):16759–16765.
101. Kohli M, Ho Y, Hillman DW, et al. Androgen receptor variant AR-V9 is coexpressed with AR-V7 in prostate cancer metastases ve predicts abiraterone resistance. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4704–4715.
102. Goldberg T, Berrios-Colon E. Abiraterone (zytiga), a novel agent for the management of castration-resistant prostate cancer. *PT* 2013;38(1):23–26.
103. Kammerer RC, Merdink JL, Jagels M, et al. Testing for flouxymesterone (Halotestin) administration to man: identification of urinary metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Steroid Biochem* 1990;36(6):659–666.
104. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304(1):16–21.
105. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302(7):774–780.
106. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993;11:762–767.
107. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347–352.
108. Lundgren S. Progestins in breast cancer treatment. A review. *Acta Oncol* 1992;31(7):709–722.
109. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–233.
110. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656–4663.
111. Harris AG. Somatostatin ve somatostatin analogues: pharmacokinetics ve pharmacodynamic effects. *Gut* 1994;35(3 Suppl):S1–S4.

17 İmmünoterapi Ajanları: Monoklonal Antikorlar

Allison Fitzgerald, Rachael Maynard, David Zahavi, ve Louis M. Weiner

Çevirenler : Safa Can Efil, Didem Şener Dede

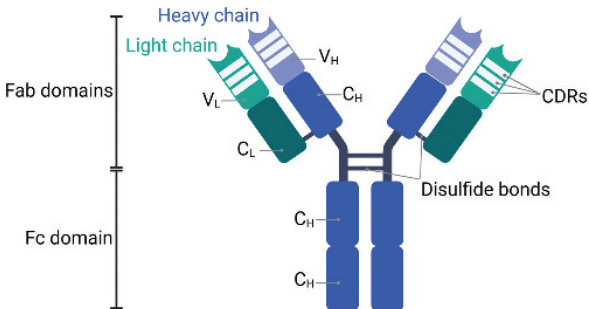
GİRİŞ

Antikor temelli tedaviler kanser tedavisinin kritik bileşenleridir. Köhler ve Milstein tarafından 1973'te hibridoma teknolojisinin ortaya çıkışı tek bir epitop için yüksek saflık ve özgüllüğe sahip büyük miktarlarda antikor üretmeyi mümkün kılmıştır¹. Daha sonraları kimerik, hümanize ve tamamen insan monoklonal antikorlarının (mAb'lar) ortaya çıkışı; orijinal fare monoklonal antikorlarının sınırlamalarını aşarak antikor temelli kanser tedavisinde artışa neden olmuştur. Günümüzde 34 mAb Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kanser tedavisi için onaylanmıştır (Tablo 17.1) ve birçok şu anda ya geliştirme aşamasındadır ya da geç aşama klinik çalışmalarındadır².

İMMUNGLOBULİN YAPISI

Tanım olarak mAb'lar, tek bir epitopu tanıyan özdeş immünglobülinlerdir (Ig). Antikorlar; dört polipeptitten oluşan, iki küçük hafif zincir ve iki büyük ağır zincir, Y-şekilli proteinlerdir (Şekil 17.1). Hafif ve ağır zincirler, disülfid bağları yoluyla birbirine bağlanır ve üç alan oluşturur: iki özdeş antijen bağlama (Fab) alanı ve bir efektör (Fc) alanı. Fab alanı, bir hafif ve ağır zincirden oluşur ve aynı kökenli antijene antikor bağlanmasına aracılık eder. Fc alanı iki ağır zincirden oluşur ve antikorun bağışıklık sisteminin diğer bileşenleri tarafından tanınmasını sağlar.

Hafif ve ağır zincirler değişken ve sabit bölgeler içerir. Değişken bölgeler, Fab alanlarının ucundadır ve antikora hedef antijen için özgüllüğünü verir. Değişken bölge içinde, çerçeve bölgeleriyle ayrılan hiperdeğişken bölgeler bulunur. Hiperdeğişken bölgeler, birçok farklı amino asit içerebilir ve doğrudan epitopla temas edebilir. Dolayısıyla, bu bölgelere tamamlayıcılık belirleme bölgeleri (CDR) de denir. Ağır zincir ve hafif zincirin her biri üç CDR'ye (CDR1, CDR2 ve CDR3) sahiptir. Altı CDR'nin tümü, antijen bağlama bölgesini oluşturur ve toplu olarak antikorun idiyotipini tanımlar.



Şekil 17.1 Bir immünglobülinin (Ig) yapısı. CDR, tamamlayıcılık belirleme bölgesi; CH, ağır zincirin sabit bölgesi; CL, hafif zincirin sabit bölgesi; VH, ağır zincirin değişken bölgesi; VL, hafif zincirin değişken bölgesi.

Çoğu durumda, değişken ağır zincir CDR3 bağlanmada baskın bir rol oynar³.

Antikorlar, mevcut ağır zincir tipine göre beş izotipe ayrılabilir: IgM, IgA, IgG, IgD ve IgE. IgG, tedavi için kullanılan en sık izotiptir. IgG izotipi ayrıca IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4'e ayrılır. Bu farklı alt tipler, immünolojik yanıtları ortaya çıkarmak için farklı özelliklere sahiptir. Örneğin, IgG1 ve IgG3, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi (ADCC) ve komplemana bağımlı sitotoksisiteyi (CDC) ortaya çıkarabilir, ancak IgG2 ve IgG4 bunu yapamaz.

ANTİKOR TEMELLİ TÜMÖR HEDEFLEMESİNİ DÜZENLEYEN FAKTÖRLER

Antikor Büyüklüğü

Antikorların büyük olması (~150 kDa ve ~10 nm boyutunda) tümöre nüfuz etme yeteneğini sınırlar⁴. Tümörlerdeki dolaşımın heterojen olması düzenli antikor dağılımını sınırlar ve tümörlerin merkezindeki yüksek interstisyel basınç içe doğru difüzyonu engeller. Bu yüksek interstisyel basınç, moleküllerin vasküler ekstrasvazasyon bölgelerinden boyuta bağlı bir şekilde difüzyonunu yavaşlatır. Tümör interstisyumundaki nispeten uzun taşıma mesafeleri, büyük IgG makromoleküllerinin hedef hücrelere ulaşması için gereken süreyi de önemli ölçüde artırır⁵.

Tümör Antijen Bulunabilirliği

Antikorların hedef antijene ulaşması, antikor temelli uygulamaların terapötik etkisinin önemli bir belirleyicisidir. Antijenler, tümör hücreleri üzerinde heterojen bir şekilde ifade edilebilir. Ayrıca antijen, serum veya tümör mikroçevresine dökülebilir. Bu, antikorun bağlanma bölgelerini doyurabilir ve tümör hücresi yüzeyine bağlanmayı önleyebilir. Benzer şekilde antikor-antijen kompleksinin hızlıca hücre içine alınması, ADCC veya sitotoksik sinyal transduksiyon olaylarını başlatabilen hücre yüzeyi mAb miktarını tüketebilir. Ancak antikor-antijen kompleksinin hücre içine alınması olayı antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) için kritik öneme sahiptir. Son olarak, hedef antijenler normalde tümöre özgü olmaktan çok tümörle ilişkilidir. Tümöre özgü antijenler hem oldukça istenir hem de nadirdir. Tipik olarak, bu tür antijenler, B-hücreli lenfomaların yüzeyinde eksprese edilen klonal Ig idiotipleri gibi tümör temelli genetik rekombinasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar⁶.

Hedef antijen için antikor afinitesi, tümör hedefleme üzerinde karmaşık etkilere sahiptir. Bağlanma yeri bariyeri hipotezi, yüksek afiniteye sahip antikorların tümöre girdikten sonra ilk karşılaşılan hedef antijene geri dönüşsüz olarak bağlanacağı varsayımına dayanır. Böylece antikorlar tümör içine difüze olamaz ve tümör damar sistemini çevreleyen bölgelerde birikebilirler⁷. Benzer şekilde tümör sferoidlerinde, özel olarak tasarlanmış antikorların in vitro penet-

ve ark.⁶⁸ tarafından ASCT sonrası progresyon gösteren hastalarda (n=102) bildirilmiştir. Hastaların toplam %75'inde objektif yanıt vardı ve %34'ü tam remisyondaydı. Ortanca tam yanıt süresi 20.5 aydı ve 31 hasta, ortanca 1.5 yıllık takip süresinden sonra progresyonsuzdu.

Elotuzumab (Empliciti), hücre yüzeyi glikoprotein CD2 altkümesi 1 (CS1) olarak da bilinen sinyal lenfosit aktivasyon molekülü F7'yi (SLAMF7) hedefleyen, sınıfının ilki hümanize IgG1 monoklonal immün sistemuyarıcı antikordur. Bu glikoprotein, miyelom ve NK hücrelerinde eksprese edilir, ancak normal hücrede eksprese edilmez. Tek kollu bir faz II çalışmasındaki umut verici sonuçlarından sonra, refrakter multipl miyelomlu 646 hastada bu ajan artı lenalidomid ve deksametazona karşı lenalidomid ve deksametazonun randomize bir faz III çalışması (ELOQUENT-2) gerçekleştirildi. PFS oranı 12. ayda, kontrol grubundaki %57 ile karşılaştırıldığında, elotuzumab grubunda %68 idi. 2. yılda, oranlar %41 ve %27 idi ve buna bağlı olarak ortanca PFS iyileşti⁶⁹. FDA, 2015 yılında elotuzumab'ı onayladı.

Mogamulizumab (Poteligeo), CCR4'ü hedefleyen hümanize, afukosile edilmiş bir IgG1 mAb'dır. CCR4, lenfositlerin deriye doğru hücre trafiğinde görev alır ve genellikle birkaç T-hücre malignitesinde tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. FDA 2018'de önceden en az 1 sistemik tedavi almış kutanöz T hücreli lenfoma hastaları için mogamulizumab'ı onayladı. Bu onay 372 hastayı mogamulizumab veya vorinostafta randomize eden randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmaya (MAVORIC) dayanıyordu. Tahmini ortanca PFS, sırasıyla %28 ve %57'lik doğrulanmış genel yanıt oranlarıyla, vorinostat kolundaki 3.1 aya kıyasla mogamulizumab kolunda 7.6 aydı⁷⁰. Dermatolojik toksisite, infüzyon reaksiyonları, otoimmün komplikasyonlar ve ciddi graftversushost hastalığı dahil olmak üzere allojenik hematopoietik kök hücre nakli komplikasyonları için uyarılar vardı.

Polatuzumab vedotin (Polivy), daha önce en az iki tedavi almış, relaps veya refrakter DLBCL'li erişkin hastaların tedavisi için bendamustin artı rituksimab ile kombinasyon halinde kullanım için 2019 yılında FDA'dan hızlandırılmış onay aldı. B hücreli reseptörü bileşeni CD79b'yi hedefleyen hümanize bir IgG1 ADC'dir. Bu onay, önceki en az bir tedavi rejiminden sonra relaps veya refrakter DLBCL'li 80 hastadan oluşan bir kohortu içeren açık etiketli, çok merkezli bir klinik araştırmaya (NCT02257567) dayanıyordu. Hastalar, bendamustin ve rituksimab (P+BR) ile kombinasyon halinde polatuzumab vedotin veya tek başına bendamustin ve rituksimab (BR) olacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavinin sonunda tam yanıt

oranı; tek başına BR ile %18, P+BR ile %40 ve ORR; tek başına BR ile %25, P+BR ile %63 bulunmuştur. P+BR'ye kısmi veya tam yanıt veren 25 hastanın %64'ünde en az 6 ay süren kalıcı yanıt görülmüş olup %48'inde yanıt süreleri en az 12 ay olmuştur. En dikkate değer yan etkiler, tedavinin kesilmesini gerektiren sitopeniler olmuştur.

Belantamab mafodotin (Blenrep), sitotoksik ajan monometil auristatin F'ye (MMAF) konjüge edilmiş B hücreli olgunlaşma antijenine (BCMA) karşı hümanize bir IgG1 mAb'dır. Bu birinci sınıf ADC, miyelom hücre yüzeyindeki BCMA'ya bağlanarak hücre siklusunun durmasına neden olur ve ADCC'yi indükler. Belantamab mafodotin; anti-CD38 mAb, proteazom inhibitörü ve bir immünomodülatör ajan dahil olmak üzere önceden en az dört basamak tedavi almış, relaps ve refrakter multipl miyelomlu erişkin hastalar için 2020 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Belantamab mafodotin; açık etiketli, çok merkezli bir çalışma olan DREAMM-2'de (NCT 03525678) araştırıldı. Bu çalışmada etkinliği Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tek tip yanıt kriterleri kullanılarak bağımsız bir inceleme komitesi tarafından ORR ve yanıt süresine dayanarak değerlendirildi. ORR %31 idi ve yanıt verenlerin %73'ünün yanıt süreleri 6 aydan uzundu⁷¹. Reçete bilgilerinde oküler toksisite için bir uyarı vardır.

SONUÇ

Köhler ve Milstein'in antikor bazlı terapötikleri mümkün kılan hibridoma teknolojisini ilk kez geliştirmelerinden bu yana geçen 35 yılda, bu alan dikkate değer bir ilerleme kaydetmiştir. Çok sayıda antikor bazlı molekül şu anda klinik çalışmadadır ve daha pek çoğu geliştirme aşamasındadır. Buna rağmen; terapötik direnç, mAb tedavisi için büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Antikor hedefinin ve ilişkili sinyal yollarının mutasyonları, mAb direncinin önemli mekanizmalarıdır. Bu alternatif sinyal yollarının engellenmesi, daha fazla çalışma gerektiren potansiyel bir direnç önleme mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Ek olarak, bu mAb'ların etki mekanizmalarının çoğu tam olarak anlaşılamamıştır ve gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin, ADCC'nin mAb tedavisinin etkinliğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve ADCC etkinliğini artırmaya yönelik stratejiler, antikor etkinliğini artırmaya yönelik potansiyel bir yaklaşım olmuştur.

KAYNAKLAR

- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495-497.
- Reichert JM, Dhimolea E. The future of antibodies as cancer drugs. *Drug Discov Today* 2012;17(17-18):954-963.
- Komissarov AA, Calcutt MJ, Marchbank MT, et al. Equilibrium binding studies of recombinant anti-single-stranded DNA fab: role of heavy chain complementarity-determining regions. *J Biol Chem* 1996;271(21):12241-12246.
- Reth M. Matching cellular dimensions with molecular sizes. *Nat Immunol* 2013;14(8):765-767.
- Jain RK. Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Res* 1987;47(12):3039-3051.
- Miller RA, Maloney DG, Warnke R, et al. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *N Engl J Med* 1982;306(9):517-522.
- Fujimori K, Covell DG, Fletcher JE, et al. A modeling analysis of monoclonal antibody percolation through tumors: a binding-site barrier. *J Nucl Med* 1990;31(7):1191-1198.
- Thurber GM, Wittrup KD. Quantitative spatiotemporal analysis of antibody fragment diffusion and endocytic consumption in tumor spheroids. *Cancer Res* 2008;68(9):3334-3341.
- Adams GP, Tai MS, McCartney JE, et al. Avidity-mediated enhancement of in vivo tumor targeting by single-chain Fv dimers. *Clin Cancer Res* 2006;12(5):1599-1605.
- Shields RL, Namenuk AK, Hong K, et al. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn ve design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR. *J Biol Chem* 2001;276(9):6591-6604.
- Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005;7(4):301-311.
- Szymanska M, Fosdahl AM, Nikolaysen F, et al. A combination of two antibodies recognizing non-overlapping epitopes of HER2 induces kinase activity-dependent internalization of HER2. *J Cell Mol Med* 2016;20(10):1999-2010.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-4599.
- Larbouret C, Gros L, Pèlerin A, et al. Improving biologics' effectiveness in clinical oncology: from the combination of two monoclonal antibodies to oligoclonal antibody mixtures. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4620.
- Walport MJ. Complement. *N Engl J Med* 2001;344(14):1058-1066.
- Di Gaetano N, Cittera E, Nota R, et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol* 2003;171(3):1581-1587.
- Racila E, Link BK, Weng WK, et al. A polymorphism in the complement component C1qA correlates with prolonged response following rituximab therapy of follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(20):6697-6703.

18. Raghavan M, Bjorkman PJ. Fc receptors ve their interactions with immunoglobulins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12(1):181–220.
19. Gül N, Babes L, Siegmund K, et al. Macrophages eliminate circulating tumor cells after monoclonal antibody therapy. *J Clin Invest* 2014;124(2):812–823.
20. De Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis ve exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):568–579.
21. Gavin PG, Song N, Kim SR, et al. Association of polymorphisms in FCGR2A ve FCGR3A with degree of trastuzumab benefit in the adjuvant treatment of ERBB2/HER2-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(3):335.
22. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005;23(9):1147–1157.
23. Lode HN, Xiang R, Becker JC, et al. Immunocytokines. *Pharmacol Ther* 1998; 80(3):277–292.
24. Park JW, Hong K, Kirpotin DB, et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1172–1181.
25. Teicher BA, Chari RVJ. Antibody conjugate therapeutics: challenges ve potential. *Clin Cancer Res* 2011;17(20):6389–6397.
26. Baluna R, Vitetta ES. Vascular leak syndrome: a side effect of immunotherapy. *Immunopharmacology* 1997;37(2–3):117–132.
27. Lambert JM. Drug-conjugated antibodies for the treatment of cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(2):248–262.
28. McKertish CM, Kayser V. Advances ve limitations of antibody drug conjugates for cancer. *Biomedicine* 2021;9(8):872.
29. Goulet DR, Atkins WM. Considerations for the design of antibody-based therapeutics. *J Pharm Sci* 2020;109(1):74–103.
30. Liu Z, Gunasekaran K, Wang W, et al. Asymmetrical Fc engineering greatly enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) effector function ve stability of the modified antibodies. *J Biol Chem* 2014;289(6):3571–3590.
31. Umaña P, Jean-Mairet J, Moudry R, et al. Engineered glycoforms of an antineuroblastoma igg1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity. *Nat Biotechnol* 1999;17(2):176–180.
32. Zahavi D, AlDeghaither D, O'Connell A, et al. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy. *Antib Ther* 2018;1(1):7–12.
33. Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. *MAbs* 2017;9(2):182–212.
34. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy ve safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639–2639.
35. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–1791.
36. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):610–621.
37. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109–119.
38. Rugo HS, Im S-A, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol* 2021;7(4):573.
39. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS Status ve efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (MCR) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26(15 suppl):2.
40. Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A. Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(1):29–31.
41. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine ve cisplatin versus gemcitabine ve cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):763–774.
42. Park K, Haura EB, Leigh NB, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol* 2021; 39(30):3391–3402.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, ve leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–2342.
44. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24): 2542–2550.
45. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, ve a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508.
46. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9944): 665–673.
47. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, ve isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14): 1324–1334.
48. Markham A. Naxitamab: first approval. *Drugs* 2021;81(2):291–296.
49. Li H, Gao J, Gao Y, et al. Denosumab in giant cell tumor of bone: current status ve pitfalls. *Front Oncol* 2020;10:580605.
50. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12):1125–1135.
51. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529–1541.
52. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90(6):2188–2195.
53. Gribben JG, Freedman AS, Woo SD, et al. All advanced stage non-Hodgkin's lymphomas with a polymerase chain reaction amplifiable breakpoint of bcl-2 have residual cells containing the bcl-2 rearrangement at evaluation ve after treatment. *Blood* 1991;78(12):3275–3280.
54. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety ve efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory b-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111(3): 1094–1100.
55. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1749–1755.
56. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL ve coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12): 1101–1110.
57. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–1344.
58. Kantarjian H, Stein A, Gökbuğten N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9): 836–847.
59. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978–988.
60. Mullard A. FDA approves ADC Therapeutics' loncastuximab tesirine, ushering in a new cytotoxic payload. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(6):414–414.
61. Nagorsen D, Bargou R, Rüttinger D, et al. Immunotherapy of lymphoma ve leukemia with T-cell engaging BiTE antibody blinatumomab. *Leuk Lymphoma* 2009;50(6):886–891.
62. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–1331.
63. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–766.
64. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatumumab plus pomalidomide ve low-dose dexamethasone versus pomalidomide ve low-dose dexamethasone in patients with relapsed ve refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214): 2096–2107.
65. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(8):740–753.
66. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379(9825):1508–1516.
67. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2190–2196.
68. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–2189.
69. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621–631.
70. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vori-nostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(9): 1192–1204.
71. Lonial S, Lee HC, Bados A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):207–221.

18 İmmünoterapi Ajanları: Kontrol Noktası Düzenleyicileri



Hyuna Sung ve Ahmedin Jamal

Çevirenler : İsmet Seven, Fahriye Tuğba Köş

GİRİŞ

Kontrol noktası inhibitörü ilaçların geliştirilmesi hastaların tedavilerini ciddi bir şekilde geliştirmiş ve tedavi konusunda devrim yaratmıştır. Uzun süreli remisyon sağlayan ve hatta bazen kür şansı olan bu ilaçların tahmini olarak kanser hastalarının yaklaşık 42%'inde kullanılabileceği düşünülmektedir.¹ Eylül 2021 itibarıyla, pembrolizumab 36 ayrı endikasyon için, nivolumab ise 26 endikasyon için birden fazla tümör tipinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Bu derlemede, kemirgen modellerinde kontrol noktası inhibisyonunun klinik öncesi temellerinin izi sürülecek ve CTLA-4 blokajının klinik olarak faydalarını gösteren ilk veriler açıklanacak, ardından PD-1/PD-L1 blokajının onkolojinin seyrini nasıl değiştirdiği açıklanacak ve şu anda deney aşamasında olan, mevcut ilaçlardan daha fazla fayda ve daha az toksisite sağlaması muhtemel yeni inhibitör antikör kombinasyonlarından bahsedilecektir.

CTLA-4 İLE YAPILAN PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4), CD28'in kostimulasyon moleküllü olarak tanımlanmıştır.² CD28'e benzer şekilde, CTLA-4 de B7-1 ve B7-2'ye bağlanmaktadır, ancak bu ilişkinin CD28'e göre afinitesi çok daha fazladır.³⁻⁵ CD28, birçok T hücre türü tarafından salgılanmaktadır ve T hücre reseptörü-MHC-peptit etkileşiminin kostimülasyonu için yeterli miktarda bulunmasının elzem olduğu düşünülmüştür. B7 için indüklenabilir olan ve ana molekülden daha yüksek bir afiniteye sahip olan bu ikinci reseptörün rolü araştırılmıştır.⁶ CTLA-4'ün T hücre regülasyonunda daha potent inhibitör bir rolü olduğu bulunmuştur.^{2,3} T hücre reseptörünün devreye girmesi ve CD28 aracılığıyla bir kostimülasyon sağlanmasının ardından CTLA-4; CD80 ve CD86 gibi moleküllere bağlanmak için CD28 ile yarışabileceği ve T hücrelerine yönelik inhibitör sinyale aracılık edebileceği hücre yüzeyine taşınır.² CTLA-4 salgısının devre dışı bırakıldığı fare modellerindeki hayvanlar, başta kalp olmak üzere neredeyse tüm organlarda yaygın lenfositik infiltrasyon ve yaygın lenfadenopati nedeniyle erken dönemde ölmüştür.^{7,8} CTLA-4'ün yokluğu periferik kandaki T hücrelerinin CD69⁺, CD25⁺, CD44^{hi}, CD45RB^{lo}, CD62L^{lo}^{8,9} gibi aktif fenotipler göstermesine ve hücre döngüsüne giren T hücrelerinin oranında artışa neden olmuştur.¹⁰ CTLA-4'ün yokluğu CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerini farklı şekilde etkilemiş, CD4⁺ T hücreleri öncelikle lenfoproliferasyonun başlangıcında aktive olmuştur.¹⁰ CTLA-4, büyüme faktörü IL-2 üretimini azaltarak T hücreleri genişlemesini sınırlamış ve ayrıca TCR aracılı indüksiyonu ve hücre döngüsü mekanizmasının kurulmasını engellemiştir.

Allison, bu bağışıklık 'freninin' bir antikörle bloke edilebilmesi halinde T hücrelerinin çoğalacağını, aktive olacağını ve anti-tümör potansiyeline sahip olacağını öne sürmüştür.¹¹ CTLA-4'ün bir antikörle bloke edilmesi, bir dizi immünojenik ve nakledilmiş tümör hücreleri serisinin rejeksiyonuna yol açmıştır.¹²⁻¹⁴ CTLA-4 blokajı tek başına çoğu deneysel tümörün gerilemesine neden olmamıştır;

duyarlılığın tümörün doğal immünojenitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür.^{12,15} GM-CSF sitokini salgılayacak şekilde tasarlanmış radyasyona uğramış tümör hücreleri aşısının kullanımı B16 melanomunda işe yaramıştır.¹⁶ GM-CSF tümör hücreleri aşısı, konak antijen sunan hücreler (APC) tarafından çapraz sunumu içeren bir mekanizma ile zayıf immünojenik B16 melanomuna karşı yanıtları uyarmıştır.¹⁷ CTLA-4 blokajı ile kombine edildiğinde, GM-CSF üreten tümör hücreleri aşısı, oluşturulan B16 melanomunun ve başka bir zayıf immünojenik tümör olan meme kanserinde SM-1'in reddini indüklerken, her iki ajanla da tek başına hiçbir etki görülmemiştir.^{18,19} GM-CSF aşısı ile CTLA-4 blokajı, prostat kanserinin TRAMP transgenik modelinde primer adenokarsinomu yavaşlatmış ve hastalığın derecesini azaltmıştır.²⁰ Bu kemirgen sistemlerinde gözlemlenen antitümör etki, CTLA-4 antikörlerinin tek başına veya kombine bir yaklaşımın parçası olarak denenmesi için zemin hazırlamıştır.

CTLA-4 ANTİKÖRLERİNİN METASTATİK KANSERDE KULLANIMI İLE İLGİLİ İLK ÇALIŞMALAR

CTLA-4'ün bağlanmasını bloke eden bir IgG1 kappa antikoru olan ipilimumab (IPI) ile 3 haftada bir intravenöz olarak uygulanan 0,3 ile 3 mg/kg dozlarındaki ilk çalışmalar, melanomlu ve renal hücreli kanserli hastalarda tedaviye yanıt olarak tümör regresyonu geliştiğini göstermiştir; ancak bu hastalarda önemli ölçüde "bağışıklıkla ilişkili yan etkiler" veya irAE'ler olarak kabul edilen toksisitelerin gelişme riskinin olduğunu ortaya koymuştur.²¹⁻²⁴ Uzun süreli yanıtlar elde edilmiş ve yanıt elde edilmesi immünite ile ilişkili toksisitelerin gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. IPI ile tedavi edilen evre IV melanomlu hastaların takibi, 3. yılda 20%'lik bir sağkalım platosu ortaya koymuştur ve 10 yıla kadar takip süresi olan bu hastalarda elde edilen sağkalım, tarihi 10%'luk uzun vadeli sağkalım oranının oldukça üzerindedir.²⁵⁻²⁷ Tek ajan IPI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde yapılan Faz I ve II çalışmaları, 33%'e varan irAE oranı ile uzun süreli 10% ile 15%'lik bir yanıt oranını doğrulamıştır.²⁸⁻³⁰ Bu çalışmalar, daha önce tedavi edilmiş veya tedavi naif evre IV melanomlu hastalar için IPI'nı randomize faz III denemelerine öncülük etmiştir. Metastatik melanom için bir veya daha fazla basamak tedavi almış 676 hastayı içeren bir çalışmada, HLA-A*0201 pozitif katılımcılara IPI, IPI artı bir peptit aşısı veya tek başına peptit aşısı uygulanmıştır.³¹ Genel sağkalım, IPI içeren kohortlardan herhangi biri için tek başına aşı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde uzamıştır. Kemoterapi ajanı dakarbazin ile birlikte 10 mg/kg IPI veya tek başına dakarbazin alan 500'den fazla tedavi görmemiş melanom hastası üzerinde yapılan ikinci bir faz III çalışmada, kombinasyon için genel sağkalım tek başına kemoterapiye kıyasla daha uzun bulunmuştur.³² Buna karşılık, kombinasyon kolundaki hastalarda grade 3 ve 4 tedaviye bağlı toksisite oranı 56% olarak görülmüştür. Bu iki çalışmanın sonuçları IPI'nı 2011 yılında unrezektabl metastatik melanom için irAE'lerin yönetimiyle ilgili bir kara kutu uyarısı eşliğinde onaylanmasına yol açmıştır. Progresyonsuz sağkalımın daha

Kemoterapi ile Kombine Edilmiş PD-1/PD-L1 Antagonistleri

Sitotoksik kemoterapi rejimleri genellikle kemik iliği baskılanması ve geçici lenfopeni üretmektedir, bu da eş zamanlı olarak uygulanan immün kontrol noktası inhibitöründen gelen antitümör immün yanıtların baskılanabileceği endişelerini artırmaktadır. Ancak, sitotoksik rejimlerin tümör debulking, tümör antijenlerinin salınımı, immünojenik tümör hücre ölümünün indüksiyonu, tümör mikroçevresinin bozulması ve immünsüpresif immün hücrelerin azaltılması gibibirkaç potansiyel etkisi tümör spesifik T hücrelerinin aktivasyonunu ve işlevini sağlayabilir. Bu etkiler, eş zamanlı olarak uygulanan immün kontrol noktası inhibitörünün antitümör immün yanıtlarını artırabilir. Kemoterapiyi PD1/PD-L1 antagonistleri ile birleştirmenin faydalarını gösteren ilk klinik kanıt, metastatik non-küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda kemoterapiye karşı yapılan randomize çalışmalarda elde edilmiştir.¹⁵⁸ Kombinasyon için iyileştirilmiş sonuçlar, tümör PD-L1 ekspresyonu 0% ile 49% arasında olan KHDAK hastalarında bile gözlenmiştir; bu alt grupta tek başına anti-PD-1, kemoterapiye kıyasla sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmektedir. Bununla birlikte, tek başına anti-PD-1'den net bir sağkalım faydası elde eden, yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda anti-PD-1'e kemoterapi eklemenin faydası bilinmemektedir. Kemoterapi ve PD-1/PD-L1 antagonistlerinin kombinasyonları daha sonra küçük hücreli akciğer kanseri; mide, gastroözofageal bileşke ve özofagus kansinmaları; neoadjuvan ve ileri triple negatif meme kanseri; baş ve boyun skuamöz hücreli kansinmaları ve serviks kanseri için onaylar almıştır (Tablo 18.1). Triple negatif meme kanseri (TNBC) ve serviks kanseri hariç, kemoterapi ve PD-1/PD-L1 antagonistlerinin kombinasyonlarının, tümör PD-L1 ifadesinden bağımsız olarak etkili olduğu görülmektedir.

PD-1/PD-L1 Antagonistlerinin VEGF İnhibitörleri ile Kombinasyonu

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) reseptörlerinin inhibitörleri, metastatik renal kanser ve ileri düzey hepatosellüler kansinmonun tedavisinde etkilidir. Preklinik hayvan modeli ve in vitro veriler, VEGF'in birkaç immün baskılayıcı etkisini göstermektedir, bunlar arasında dendritik hücrelerin olgunlaşmasını düzenlemek, miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin gelişimini teşvik etmek ve T hücrelerinin tümör mikroçevresine göçünü engellemek bulunmaktadır.¹⁵⁹⁻¹⁶² Metastatik renal kanserli hastalarda üç farklı küçük molekül VEGFR inhibitörünün kombinasyonları, ya anti-PD-1 ya da anti-PD-L1 ile birlikte, sunitinib ile karşılaştırıldığında genel sağka-

lımı iyileştirmiştir (Tablo 18.1). Atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonu, ileri düzey hepatosellüler kansinmonda sorafenibe kıyasla genel sağkalımı iyileştirmiştir; pembrolizumab ve Lenvatinib kombinasyonu ise kemoterapi altında ilerleyen endometrial kanserde anlamlı klinik aktiviteyi göstermiştir.^{163,164} Diğer kombinasyonlarda olduğu gibi, VEGF inhibisyonu ile üstesinden gelinebilecek immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı direncin kesin mekanizmaları tanımlanmamıştır.

Moleküler Hedefli Tedavilerle Kombinasyonda PD-PD-L1 Antagonistleri

Preklinik hayvan çalışmaları, hedefli ajanların, immün kontrol noktası inhibitörleri dahil olmak üzere immün tedavilerle birleştirilmesiyle ilave veya daha fazla antitümör aktivitesi göstermiştir. Faydalı etkileşimlerin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Hedeflenen ajanların doğrudan etkilerine ek olarak, küçük moleküllerle terapötik olarak hedeflenen kanser hücrelerindeki sinyal yolları, T hücreleri de dahil olmak üzere immün hücrelerde fonksiyonel olarak önemli olabilir. Hedeflenen ajanların doğrudan etkileri, sinyal yolunun değiştirildiği hücre tipi ve bağlamına bağlı olarak uyarıcı veya inhibitör olabilir. Bu nedenle, artırılmış etkinlik yerine, hedefli terapiler ve immün terapilerin bir araya getirilmesi, antagonistleşen antitümör etkilere ve muhtemelen artan toksisiteye neden olabilir. Örneğin, ipilimumab'ın BRAF inhibitörü vemurafenib veya BRAF ve MEK inhibitörleri dabrafenib ve trametinib ile birleştirilmesiyle ilgili erken deneyimler, sırasıyla aşırı karaciğer ve gastrointestinal sistem toksisitesine neden olmuştur.^{165,166} EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin PD-1/PD-L1 antagonistleri ile kombinasyonları, intersitisel pnömonitin artmış bir insidansı ile ilişkilendirilmiştir.^{167,168} Sadece birkaç faz 3 denemesinin, hedeflenen terapilerin immün kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyonlarının sonuçları bildirilmiştir. Mikrosatellit stabil metastatik kolorektal kanserli hastalarda yapılan randomize bir denemede, atezolizumab ile MEK inhibitörü cobimetinibin kombinasyonu, atezolizumab tek başına veya regorafenib tek başına ile karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirmekte başarısız olmuştur.¹⁶⁹ Birinci basamak metastatik melanomda, atezolizumabın eklenmesinden önce 28 gün boyunca verilen bir vemurafenib artı cobimetinib rejimi, hedeflenen terapinin tek başına devam etmesine kıyasla, ilerlemesiz sağkalımı iyileştirmiş ve 2 yıllık sağkalımda iyileşme eğilimi göstermiştir.¹⁷⁰ Başka bir anti-PD-1 olan spartalizumab'ındabrafenib ve trametinib ile kombinasyon halinde incelendiği benzer bir randomize çalışma, progresyonsuz sağkalımda istatistiksel anlamlılığı karşılayamamıştır.¹⁷¹

KAYNAKLAR

- Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e192535.
- Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily CTLA-4. *Nature* 1987;328:267-270.
- Linsley PS, Greene JL, Brady W, et al. Human B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 ve CTLA-4 receptors. *Immunity* 1994;1:793-801.
- Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561-576.
- Greene JL, Leytze GM, Emswiler J, et al. Covalent dimerization of CD28/CTLA-4 and oligomerization of CD80/86 regulate T cell costimulatory interactions. *J Biol Chem* 1996;271:26762-26771.
- Thompson CB, Allison JP. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity* 1997;7:445-450.
- Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorder with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science* 1995;270:985-988.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3(5):541-547.
- Chambers CA, Cado D, Truong T, et al. Thymocyte differentiation occurs normally in the absence of CTLA-4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9296-9301.
- Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ cells. *Immunity* 1997;7(6):885-895.
- Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol* 2002;3(7):611-618.
- Yang Y, Zou J, Mu J, et al. Enhanced induction of antitumor T-cell responses by cytotoxic T lymphocyte associated molecule-4 blockade: The effect is manifested only at the restricted tumor-bearing stages. *Cancer Res* 1997;57:4036-4041.
- Hurwitz AA, van Elsland A, Leach D, et al. Manipulation of T cell activation to generate antitumor CTLs. In *Cytotoxic Cells: Basic Mechanisms*

- msand Medical Applications*, ed. Sitovsky MV, Henkart PA pp. 385–393. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
14. Shrikant P, Khoruts A, Mescher ME. CTLA-4 blockade reverses CD8+ T cell tolerance to tumor by a CD4+T cell and IL-2 dependent mechanism. *Immunity* 1999;11:483–493.
 15. Sotomayor EM, Borrello IM, Tubb E, et al. In vivo blockade of CTLA-4 enhances the priming of responsive T-cells but fail stop revert the induction of tumor antigen-specific tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11476–11481.
 16. Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete GM-CSF stimulates potent, specific, ve long-lasting anti-tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3539–3543.
 17. Huang AY, Golumbek P, Ahmadzadeh M, et al. Role of bone marrow-derived cells in presenting MHC class I-restricted tumor antigens. *Science* 1994;264:961–965.
 18. Hurwitz AA, Yu TF, Leach DR, et al. CTLA-4 blockade synergizes with tumor-derived GM-CSF for treatment of an experimental mammary carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10067–10071.
 19. van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-CTLA-4 ve GM-CSF producing vaccines induces rejection of subcutaneous ve metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med* 1999;190(3):355–366.
 20. Hurwitz AA, Foster BA, Kwon ED, et al. Combination immunotherapy of primary prostate cancer in a transgenic model using CTLA-4 blockade. *Cancer Res* 2000;60:2444–2448.
 21. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression ve autoimmunity induced by CTLA-4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8372–8377.
 22. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma ve ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4712–4717.
 23. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2283–2289.
 24. Weber JS, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5950–5956.
 25. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status ve future prospects. *Oncologist* 2011;16:5–24.
 26. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):2039–2047.
 27. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II ve phase III trials of ipilimumab in unresectable ve metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889–1894.
 28. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011;29(3):489–498.
 29. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability ve efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5591–5598.
 30. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–723.
 31. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517–2526.
 32. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1191–1196.
 33. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. MDX010-20 investigators. Efficacy ve safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2232–2239.
 34. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mackiewicz A, et al. Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000391.
 35. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–712.
 36. Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer identifies an excess of long-term survivors. *Eur Urol* 2020;78(6):822–830.
 37. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):40–47.
 38. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis ve hypophysitis. *J Immunother Cancer* 2007;30(8):825–830.
 39. Royal RE, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer* 2010;33(8):828–833.
 40. Camacho LH, Antonia S, Sosman J, et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1075–1081.
 41. Eroglu Z, Kim DW, Wang X, et al. Long term survival with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade using tremelimumab. *Eur J Cancer* 2015;1(17):2689–2697.
 42. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(5):616–622.
 43. Huang RR, Jalil J, Economou JS, et al. CTLA4 blockade induces frequent tumor infiltration by activated lymphocytes regardless of clinical responses in humans. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4101–4109.
 44. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(23):2189–2199.
 45. Subudhi SK, Vence L, Zhao H, et al. Neoantigen responses, immune correlates, ve favorable outcomes after ipilimumab treatment of patients with prostate cancer. *Sci Transl Med* 2020;12(537):eaaz3577. Patients in the favorable cohort had high intratumoral CD8 T cell density ve IFN- γ response gene signature and/or antigen-specific T cell responses.
 46. Sharma A, Subudhi SK, Blando J, et al. Anti-CTLA-4 immunotherapy does not deplete FOXP3+ regulatory T cells (Tregs) in human cancers. *Clin Cancer Res* 2019;25(4):1233–1238.
 47. Wang W, Yu D, Sarnaik AA, et al. Biomarkers on melanoma patient T cells associated with ipilimumab treatment. *J Transl Med* 2012;10:146–153.
 48. Sarnaik AA, Yu B, Yu D, et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):896–906.
 49. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522–530.
 50. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845–1855.
 51. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research ve Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019;119:1–10.
 52. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2):158–168.
 53. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6681–6688.
 54. Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(8):504–515.
 55. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv264–iv266.
 56. Brahmer JR, Lachetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–1768.
 57. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for immunotherapy of cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002435.
 58. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response

- criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412–7420.
59. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3936–3943.
 60. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143–e152.
 61. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria ve RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1510–1517.
 62. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515–548.
 63. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027–1034.
 64. Ishida M, Iwai Y, Tanaka Y, et al. Differential expression of PD-L1 ve PD-L2, ligands for an inhibitory receptor PD-1, in the cells of lymphohematopoietic tissues. *Immunol Lett* 2002;84(1):57–62.
 65. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 ve inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2(3):261–268.
 66. Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation ve cytokine production. *J Immunol* 2003;170(3):1257–1266.
 67. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells ve APC. *J Immunol* 2002;169(10):5538–5545.
 68. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* 2003;198(1):63–69.
 69. Loke P, Allison JP. PD-L1 ve PD-L2 are differentially regulated by Th1 ve Th2 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(9):5336–5341.
 70. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, et al. CD4+CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001;167:1245–1253.
 71. Sandner SE, Clarkson MR, Salama AD, et al. Role of the programmed death-1 pathway in regulation of alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2005;174:3408–3415.
 72. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001;291:319–322.
 73. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11(2):141–151.
 74. Wang J, Yoshida T, Nakaki F, et al. Establishment of NOD-Pdcd1^{-/-} mice as an efficient animal model of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(33):11823–11828.
 75. Salama AD, Chitnis T, Imitola J, et al. Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2003;198(1):71–78.
 76. Nielsen C, Hansen D, Husby S, et al. Association of a putative regulatory polymorphism in the PD-1 gene with susceptibility to type 1 diabetes. *Tissue Antigens* 2003;62(6):492–497.
 77. Prokunina L, Padyukov L, Bennet A, et al. Association of the PD-1.3A allele of the PDCD1 gene in patients with rheumatoid arthritis negative for rheumatoid factor ve the shared epitope. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1770–1773.
 78. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002;32(4):666–669.
 79. Ferreira-Vidal I, Gomez-Reino JJ, Barros F, et al. Association of PDCD1 with susceptibility to systemic lupus erythematosus: evidence of population-specific effects. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2590–2597.
 80. Wang SC, Chen Y-J, Ou T-T, et al. Programmed death-1 gene polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *J Clin Immunol* 2006;26(6):506–511.
 81. Lin SC, Yen J-H, Tsai J-J, et al. Association of a programmed death 1 gene polymorphism with the development of rheumatoid arthritis, but not systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:770–775.
 82. Kroner A, Mehling M, Hemmer B, et al. A PD-1 polymorphism is associated with disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2005;58(1):50–57.
 83. Hayashi M, Kouki T, Takasu N, et al. Association of an A/C single nucleotide polymorphism in programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) gene with Graves' disease in Japanese patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158(6):817–822.
 84. Okazaki T, Honjo T. The PD-1–PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006;27(4):195–201.
 85. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, et al. SHP-1 ve SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol* 2004;173(2):945–954.
 86. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 ve its ligands in tolerance ve immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
 87. Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome ve downstream signaling to PKC theta. *FEBS Lett* 2004;574(1):37–41.
 88. Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(24):13866–13871.
 89. Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity ve transplantation. *Annu Rev Immunol* 2001;19:225–252.
 90. Lee I, Wang L, Wells AD, et al. Blocking the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 chemokine pathway induces permanent survival of islet allografts through a programmed death-1 ligand-1-dependent mechanism. *J Immunol* 2003;171(12):6929–6935.
 91. Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med* 2006;203(4):883–895.
 92. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, ve immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–3175.
 93. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, ve immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–2454.
 94. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, ve long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020–1031.
 95. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety ve tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134–144.
 96. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30(4):582–588.
 97. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–330.
 98. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375–384.
 99. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in checkmate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 2018 36(4):383–390.
 100. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239–1251.
 101. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEY-NOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908–918.
 102. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2980–2987.
 103. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–1639.
 104. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(25):2415–2426.
 105. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone ve nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–895.
 106. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–1598.
 107. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–1867.
 108. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–1813.
 109. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 Check-

- Mate 025 trial. *Cancer* 2020;126(18):4156–4167.
110. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–319.
 111. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461–2471.
 112. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506–1517.
 113. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018–2028.
 114. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–1833.
 115. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819–1830.
 116. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–1026.
 117. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–1492.
 118. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266–273.
 119. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–2520.
 120. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207–2218.
 121. Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2016;7:3403–3415.
 122. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(26):2542–2552.
 123. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956–965.
 124. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856–1867.
 125. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEY-NOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940–952.
 126. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123–133.
 127. Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):499–511.
 128. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):848–857.
 129. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(4):341–351.
 130. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14):1328–1339.
 131. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064):67–76.
 132. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–1920.
 133. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the mystic phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):661–674.
 134. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919–1929.
 135. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374–1385.
 136. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):51–64.
 137. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–1230.

Çeviren : Perihan Perkin

GİRİŞ

Kanser immünoterapisindeki gelişmeler onkolojinin ilgi alanını değiştirmiş, ileri evre ve metastatik hastalarda sağkalımı arttırmıştır. Bağışıklık sisteminin mükemmel ve spesifik öldürme gücü, solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde kalıcı, belki de küratif kanser gerilemesi sağlama yeteneğini ortaya koymuştur. Bu güçten yararlanma yöntemleri, hastanın immünolojik repertuarının spesifik olmayan aktivasyonundan, hastanın immünolojik repertuarını yeniden kalibre etmek için immün hücrelerin *ex vivo* manipülasyonu- na kadar karmaşıklık ve özgüllük açısından çeşitlilik göstermektedir.

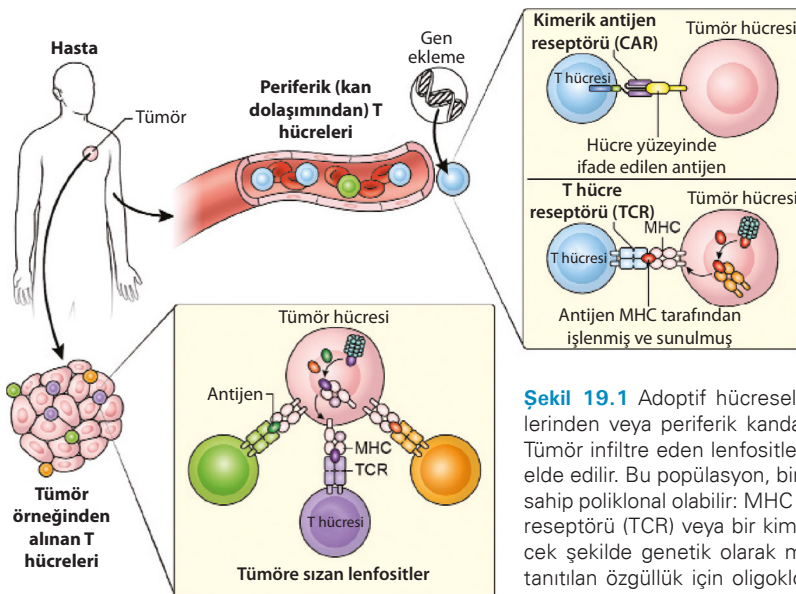
Spesifik olmayan bir T hücre si büyü me faktörü olan interlekin-2'nin (IL-2) klinik geliş imi, immü noonkoloji alanında daha fazla araştırma yapılmasını sa ğ layan kanserde gerilemenin mümkün olabilece ğ in immü noonkoloji kanıt ını ortaya koydu. Hastaların kü ç ük bir yüz des i için gerile me kalıcı olmuş ve immü noterapi için ilk Birleş ik Devletler Gıda ve İ laç dairesi (FDA) onay lar ına ulaş mıştır. Allison ve Honjo tarafından T hü creleri üzerindeki negatif kostimü latör reseptörlerin tanımlanması, immü n kontrol noktas ı inhibisyonu veya kontrol noktas ı blokaj ı yoluyla spesifik olmayan stimü lasyon için ek terapötik hedefler sa ğ lamıştır. CTLA-4, PD-1 veya PD-L1'i bloke eden monoklonal antikorlar kanser dü nyasına hakim olmuş ve ş imdiye kadar verilen ilk doku agnostik endikasyon (dMMR: uyumsuzluk onarım eksikliği) veya MSI-H: mikrosatellit instabilitesi yüksek tümörler) dahil olmak üzere çok sayıda FDA endikasyonu almıştır.¹⁻⁴ Bununla birlikte, kontrol noktas ı blokaj ı sınıf ı ilaç ların

yan etki profili,özellikle bağışıklıkla ilişkili advers olaylar (irAE),- bu bağışıklık stratejisinin cilt, tiroid, pankreas, karaciğer, akciğer ve kolon gibi normal dokulara zarar verebilen spesifik olmayan doğası- nı göstermeye devam etmiştir.⁵

İmmün aktivasyonun özgülüğünü geliştirmenin potansiyel yollarından biri kanser aşısı stratejileri veya bir immün repertuarın *in vivo* uyarılmasıdır. Bilinen tümör antijenlerine karşı güçlü bağışıklık cevabı gelişimine rağmen ileri evre kanserlerde klinik kullanımı çok az olmuştur.⁶ Daha yeni yaklaşımlar, kişiselleştirilmiş tümör mutasyonlarına karşı reaktivite gelişimine odaklanmıştır.⁷⁻¹⁰ Spiluecel T otolog hücre sel bir aşı olarak 4.1 aylık genel sağlık katkısı ile kastrasyon dirençli prostat kanserinde onaylanmış ancak yaygın kabul görmemiştir.¹¹ Aşı stratejileri, yüksek riskli hastalar için kanserin önlenmesinde ve tedavide kombinasyon rejimlerinde bir bileşen olarak aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

Bir antitümör bağışıklık yanıtı geliştirmenin en karmaşık ve potansiyel olarak en spesifik yolu, hücreli tedavinin geliştirilmesi yoluyla canlı ilaç kavramı olmuştur.¹² IL-2'nin solid tümörlerin gerilemesine neden olabileceği gösterildikten sonra, ilk deneylerde sorumlu faktör hücreler araştırılmıştır. Tanımlanması bu faktör hücreler adoptif hücre transferi (ACT) için kullanılabilir ve bağışıklık hücrelerinin hastaya geri verilmeden önce *ex vivo* olarak manipüle edildiği hastaya özgü bir strateji geliştirilebilir.

Hücresel tedavi için birçok potansiyel hücre tipi araştırılmış olsa da, en güçlü klinik veriler lenfositlerin (CD3+ T hücrelerinin) kullanımında ve hücresel tedavi için adaptif immün yanıtın ma-



Şekil 19.1 Adoptif hücresel tedavideki hücresel ürünler. İnsan tümörlerinden veya periferik kandan elde edilen üç ana hücresel ürün sınıfı. Tümör infiltrate eden lenfositler (TIL) rezeke edilmiş bir tümör örneğinden elde edilir. Bu popülasyon, birden fazla farklı peptidi tanıma potansiyeline sahip poliklonal olabilir: MHC yapısı. Periferik kan hücreleri, bir T- hücre reseptörü (TCR) veya bir kimerik antijen reseptörü (CAR) eksprese edecek şekilde genetik olarak modifiye edilebilir. Bu hücre popülasyonları, tanıtan özgüllük için oligoklonaldır ve tek bir peptidi tanıır: MHC yapısı (TCR) veya hücre yüzeyinde ifade edilen hedeflenen bir protein (CAR). MHC, majör histokompatibilite kompleksi

KAYNAKLAR

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–723.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384(9948): 1109–1117.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–330.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349): 409–413.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073–4126.
- Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10(9):909–915.
- Hu Z, Leet DE, Allesoe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses ve epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med* 2021;27(3):515–525.
- Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature* 2019;565(7738): 234–239.
- Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017;547(7662):222–226.
- Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. *J Clin Invest* 2020; 130(11):5976–5988.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–422.
- Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348(6230):62–68.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells ve recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313(23): 1485–1492.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(8):622–632.
- Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233(4770):1318–1321.
- Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes ve interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319(25):1676–1680.
- Dudley ME, Wunderlich JR, Shelton TE, et al. Generation of tumor-infiltrating lymphocyte cultures for use in adoptive transfer therapy for melanoma patients. *J Immunother* 2003;26(4):332–342.
- Goff SL, Smith FO, Klapper JA, et al. Tumor infiltrating lymphocyte therapy for metastatic melanoma: analysis of tumors resected for TIL. *J Immunother* 2010;33(8):840–847.
- Gartner JJ, Parkhurst MR, Gros A, et al. A machine learning model for ranking candidate HLA class I neoantigens based on known neoepitopes from multiple human tumor types. *Nature Cancer* 2021;2(5):563–574.
- Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 2013;19(6):747–752.
- Lu YC, Yao X, Crystal JS, et al. Efficient identification of mutated cancer antigens recognized by T cells associated with durable tumor regressions. *Clin Cancer Res* 2014;20(13):3401–3410.
- Parkhurst MR, Robbins PF, Tran E, et al. Unique neoantigens arise from somatic mutations in patients with gastrointestinal cancers. *Cancer Discov* 2019; 9(8):1022–1035.
- Zacharakis N, Huq LM, Seitter SJ, et al. Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses ve a phase II pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes. *J Clin Oncol* 2022;JCO2102170.
- Ma J, Urba WJ, Si L, et al. Anti-tumor T cell response ve protective immunity in mice that received sublethal irradiation ve immune reconstitution. *Eur J Immunol* 2003;33(8):2123–2132.
- Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med* 2005;202(7):907–912.
- Seitter SJ, Sherry RM, Yang JC, et al. Impact of prior treatment on the efficacy of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(19):5289–5298.
- Goff SL, Dudley ME, Citrin DE, et al. Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2389–2397.
- Sarnaik A, Khushalani NI, Chesney JA, et al. Long-term follow up of li-
- fileucel (LN-144) cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte therapy in patients with advanced melanoma progressed on multiple prior therapies. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):10006–10006.
- Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(10):2346–2357.
- Itzhaki O, Hovav E, Ziporen Y, et al. Establishment ve large-scale expansion of minimally cultured “young” tumor infiltrating lymphocytes for adoptive transfer therapy. *J Immunother* 2011;34(2):212–220.
- Pilon-Thomas S, Kuhn L, Ellwanger S, et al. Efficacy of adoptive cell transfer of tumor-infiltrating lymphocytes after lymphopenia induction for metastatic melanoma. *J Immunother* 2012;35(8):615–620.
- Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis ve efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clin Cancer Res* 2013;19(17):4792–800.
- Ellebaek E, Iversen TZ, Junker N, et al. Adoptive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes ve low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. *J Transl Med* 2012;10:169.
- Andersen R, Donia M, Ellebaek E, et al. Long-lasting complete responses in patients with metastatic melanoma after adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes ve an attenuated IL2 regimen. *Clin Cancer Res* 2016; 22(15):3734–3745.
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4550–4557.
- Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(6): 792–802.
- Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344(6184):641–645.
- Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med* 2016;375(23):2255–2262.
- Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 2018;24(6):724–730.
- Stevanovic S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers. *Clin Cancer Res* 2019;25(5):1486–1493.
- Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27(8):1410–1418.
- Pasetto A, Gros A, Robbins PF, et al. Tumor- ve neoantigen-reactive T-cell receptors can be identified based on their frequency in fresh tumor. *Cancer Immunol Res* 2016;4:734–743.
- Krishna S, Lowery FJ, Copeland AR, et al. Stem-like CD8 T cells mediate response of adoptive cell immunotherapy against human cancer. *Science* 2020; 370:1328–1334.
- Gros A, Robbins PF, Yao X, et al. PD-1 identifies the patient-specific CD8(+) tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest* 2014;124:2246–2259.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab ve ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535–1546.
- Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239–1251.
- Eshhar Z, Bach N, Fitzer-Attas CJ, et al. The T-body approach: potential for cancer immunotherapy. *Springer Semin Immunopathol* 1996;18:199–209.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children ve young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5):439–448.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45–56.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377: 2531–2544.
- Pan J, Zuo S, Deng B, et al. Sequential CD19-22 CAR T therapy induces sustained remission in children with t/r B-ALL. *Blood* 2020;135(5):387–391.
- Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398:491–502.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*

- 2020;396(10254): 839–852.
54. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;23(1):91–103.
 55. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705–716.
 56. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625–638.
 57. Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood* 2021;138(24):2469–2484.
 58. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138:2499–2513.
 59. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001511.
 60. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013;3:388–398.
 61. Brudno JN, Lam N, Vanasse D, et al. Safety and feasibility of anti-CD19 CAR T cells with fully human binding domains in patients with B-cell lymphoma. *Nat Med* 2020;26(2):270–280.
 62. Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, et al. The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for in vivo antitumor activity. *Cancer Immunol Res* 2015;3:125–135.
 63. Maus MV, Powell DJ Jr. Chimeric antigen receptor T-cells: new approaches to improve their efficacy and reduce toxicity. *Cancer J* 2015;21(6):475–479.
 64. Davey AS, Call ME, Call MJ. The influence of chimeric antigen receptor structural domains on clinical outcomes and associated toxicities. *Cancers (Basel)* 2020;13(1):38.
 65. Singh N, Frey NV, Engels B, et al. Antigen-independent activation enhances the efficacy of 4-1BB-costimulated CD22 CAR T cells. *Nat Med* 2021;27:842–850.
 66. Katsarou A, Sjostrand M, Naik J, et al. Combining a CAR and a chimeric costimulatory receptor enhances T cell sensitivity to low antigen density and promotes persistence. *Sci Transl Med* 2021;13(623):eab1962.
 67. Majzner RG, Rietberg SP, Sotillo E, et al. Tuning the antigen density requirement for CAR T-cell activity. *Cancer Discov* 2020;10(5):702–723.
 68. Ramakrishna S, Highfill SL, Walsh Z, et al. Modulation of target antigen density improves CAR T-cell functionality and persistence. *Clin Cancer Res* 2019;25:5329–5341.
 69. Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(6):379–393.
 70. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1145–1154.
 71. Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(11):715–727.
 72. Hong M, Clubb JD, Chen YY. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy. *Cancer Cell* 2020;38(4):473–488.
 73. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:147–167.
 74. Majzner RG, Mackall CL. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. *Cancer Discov* 2018;8:1219–1226.
 75. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27(10): 1797–1805.
 76. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27:1419–1431.
 77. Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nat Med* 2020;26(10):1569–1575.
 78. Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, et al. T memory stem cells in health and disease. *Nat Med* 2017;23:18–27.
 79. Wellhausen N, Agarwal S, Rommel PC, et al. Better living through chemistry: CRISPR/Cas engineered T cells for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2021;74:76–84.
 80. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:5414–5424.
 81. Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv* 2020;4(19):4669–4678.
 82. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, et al. Blinatumomab nonresponse and high-disease burden are associated with inferior outcomes after CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol* 2022;40(9):932–944.
 83. Frank MJ, Hossain NM, Bukhari A, et al. Monitoring of circulating tumor DNA improves early relapse detection after axicabtagene ciloleucel infusion in large B-cell lymphoma: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3034–3043.
 84. Deng Q, Han G, Puebla-Osorio N, et al. Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas. *Nat Med* 2020;26(12):1878–1887.
 85. Shouval R, Tomas AA, Fein JA, et al. Impact of TP53 genomic alterations in large B-cell lymphoma treated with CD19-chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Clin Oncol* 2022;40(4):369–381.
 86. Leahy AB, Devine KJ, Li Y, et al. Impact of high-risk cytogenetics on outcomes for children and young adults receiving CD19-directed CAR T cell therapy. *Blood* 2021;blood.2021012727.
 87. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–639.
 88. Roschewski M, Longo DL, Wilson WH. CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma – who, when, and how? *N Engl J Med* 2022;386(7):692–696.
 89. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7): 640–654.
 90. Kansagra A, Farnia S, Majhail N. Expanding access to chimeric antigen receptor T-cell therapies: challenges and opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–8.
 91. Ramakrishna S, Barsan V, Mackall C. Prospects and challenges for use of CAR T cell therapies in solid tumors. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(5): 503–516.
 92. Milone MC, Xu J, Chen SJ, et al. Engineering enhanced CAR T-cells for improved cancer therapy. *Nat Cancer* 2021;2(8):780–793.
 93. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314(5796): 126–129.
 94. Robbins PF, Kassim SH, Tran TL, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res* 2015;21:1019–1027.
 95. Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 2009;114(3):535–546.
 96. Lu YC, Parker LL, Lu T, et al. Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer germline antigen MAGE-A3. *J Clin Oncol* 2017;35(29): 3322–3329.
 97. Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC, et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther* 2011;19:620–626.
 98. Morgan RA, Chinnasamy N, Abate-Daga D, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother* 2013;36:133–151.
 99. Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood* 2013;122(6):863–871.
 100. D'Angelo SP, Melchiori L, Merchant MS, et al. Antitumor activity associated with prolonged persistence of adoptively transferred NY-ESO-1 (c259) T cells in synovial sarcoma. *Cancer Discov* 2018;8(8):944–957.
 101. Doran SL, Stevanovic S, Adhikary S, et al. T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers: a first-in-human, phase I/II study. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2759–2768.
 102. Cohen CJ, Zhao Y, Zheng Z, et al. Enhanced antitumor activity of murine-human hybrid T-cell receptor (TCR) in human lymphocytes is associated with improved pairing and TCR/CD3 stability. *Cancer Res* 2006;66: 8878–8886.
 103. Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science* 2020;367(6481):eaba7365.
 104. Lamb MG, Rangarajan HG, Tullius BP, et al. Natural killer cell therapy for hematologic malignancies: successes, challenges, and the future. *Stem Cell Res Ther* 2021;12(1):211.
 105. Silla L, Valim V, Pezzi A, et al. Adoptive immunotherapy with double-bright (CD56(bright)/CD16(bright)) expanded natural killer cells in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a proof-of-concept study. *Br J Haematol* 2021;195:710–721.
 106. Lee DA, Denman CJ, Rondon G, et al. Haploidentical natural killer cells infused before allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies: a phase I trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1290–1298.
 107. Zhang Y, Wallace DL, de Lara CM, et al. In vivo kinetics of human natural killer cells: the effects of ageing and acute and chronic viral infection. *Immunology* 2007;121(2):258–265.
 108. Rezvani K, Rouce R, Liu E, et al. Engineering natural killer cells for cancer immunotherapy. *Mol Ther* 2017;25(8):1769–1781.
 109. Rafi H, Daher M, Rezvani K. Chimeric antigen receptor (CAR) natural killer (NK)-cell therapy: leveraging the power of innate immunity. *Br J Haematol* 2021;193(2):216–230.
 110. Sebestyen Z, Prinz I, Dechanet-Merville J, et al. Translating gammadelta ($\gamma\delta$) T cells and their receptors into cancer cell therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(3):169–184.

20 İmmünoterapi Ajanları: Nonspesifik Stimülatörler



Douglas B. Johnson ve Jeffrey A. Sosman

Çeviren : Murat Bardakçı

TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ ROLÜ

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kapsamının ötesinde, çok çeşitli antitümör immüno terapi ajanları geliştirilmiştir veya geliştirilmektedir. İnterlökinler (İL'ler), kemokinler, interferonlar ve immünosüpresif molekülleri içeren non-spesifik stimülatörler kategorisi, öncelikle lokal tümör mikro çevresinde (TME) etki gösterir (Tablo 20.1).¹ Moleküller, parenteral uygulamaya kıyasla doğrudan tümöre uygulandıklarında farklı etkilere sahip olabilirler ve makrofajlar/miyeloid hücreler, T hücreleri ve bunların alt grupları, NK hücreleri ve stromal ve vasküler hücreler arasındaki işlev, etkileşim ve çapraz iletişim üzerindeki etkileri yoluyla lokal TME'yi düzenlerler.² Sitokinler ve kemokinler, spesifik adaptif T-hücresi aktivasyonunun gelişimi için kritik öneme sahiptir, ancak bu yanıtsıklıkla doğuştan gelen bir immün yanıtı sekonderdir.³ Lokal TME'ninde iyi anlaşılmasıyla, virüsler, TLR agonistleri, STING agonistleri, IL-12 ve diğerleri dahil olmak üzere bu moleküllerden daha fazlasının doğrudan tümörlere (intratümöral, IT) uygulanması söz konusu olmuştur. Proteinin doğrudan uygulanmasının yanı sıra, bumoleküllersıklıkla DNA veya RNA yapıları olarak doğrudan tümörlere verilir.

Pegilasyon, bu spesifik olmayan uyarıcıların sistemik olarak verilmesine, farmakokinetiği olumlu bir şekilde değiştirmek ve TME'ye daha fazla ulaşmasını sağlamak yoluyla, bir yaklaşım ola-

bilir.⁶ Ayrıca bu proteinler TME'deki stromal bir yapıyı tanıyan bir antikora da bağlanabilir. Örneğin, antikorlar ve ya sitokin reseptörleri TGFβ gibi immünosüpresif molekülü sekestre edebilir. IL-2 ve interferon-alfa (IFNα) dahil olmak üzere proinflatuar sitokinler yıllardır klinikte kullanılmaktadır ve hatta belirli kanserlerin tedavisi için onaylanmıştır.⁴ Bununla birlikte, sistemik uygulama, bumolekülleri TME'ye zayıf bir şekilde ulaştırır ve aynı zamanda grip benzeri semptomlar ve hipotansiyon, aku böbrek hasarı ve mental durum değişiklikleriyle kapiller sızıntı sendromu (CLS) dahil olmak üzere doza bağlıyan etkiler oluşturabilir.

IL-2 VARYANT MOLEKÜLLERİ- YÜKSEK DOZ IL-2'NİN GÜVENLİK VE ETKİNLİĞİNİN ARTIRILMASI

Yüksek doz IL-2 uygulaması, 2010 yılında immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ve CAR-T hücreleri kullanıma girene kadar kanser immünoterapisinin temel dayanağı olmuştur. IL-2'nin indüklediği hipotansiyon ve kapiller sızıntı sendromu (CLS), bu ajanın kullanımını organ fonksiyonları ve performans durumu çok iyi olan, 70 yaşın altında ve uzman merkezlerde tedavi edilen hastalara sınırlamıştır. Bununla birlikte, yüksek doz IL-2, metastatik melanom ve böbrek kanseri için tedavi edilen hastaların yaklaşık %5 ile %10'unda tam yanıt (CR) göstermiştir.⁴ CR yaşayan hastaların çoğunda (yaklaşık %60'ı) 10 yıldan uzun süre tam remisyona göreler "kür"elde edilebilir. Bu fayda, bu seçilmiş hasta grubuyla sınırlıdır. Güvenliğe ek olarak, düşük yanıt oranı muhtemelen yüksek doz IL-2'nin alfa (IL2Rα, CD25), beta (IL2Rβ, CD122) ve ortak gama zinciri reseptörleri (γ zinciri, CD132) içeren bir reseptör-sinyal heterotrimeri (IL-2R αβγ) aracılığıyla immün hücrelerin çoğalmasını ve regülatör T hücrelerin aktivasyonunu uyarak pleiotropik etkilere yol açmasından kaynaklanmaktadır.⁵ Yüksek dozlarda IL2, heterotrimerik reseptörü IL2R αβ'ya büyük bir afinite ile bağlanır ve yüksek düzeyde IL2Rα (CD25) eksprese eden immünosüpresif CD4+ CD25+ regülatör T hücrelerini (Treg'ler) çoğaltır. Çok daha düşük dozlarda IL-2, heterodimerik IL2Rβγ reseptörüne bağlanarak sitotoksik CD8 hücrelerinin ve hafıza efektör T (CD8) hücrelerinin arzu edildiği şekilde çoğalmasını sağlar. Son gelişmeler, IL-2'yi modifiye etmeye, tümöre iletimi artırarak ve regülatör T hücrelerinin oluşumunu önleyerek tedavinin etkinliğini artırmaya odaklanmıştır. Bu moleküller, Şekil 20.1'de gösterilen çeşitli farklı yapılara sahiptir.

Bempegaldesleukin (BEMPEG, NTRK-214), IL-2'nin Treg'leri aktive etmek için kritik olan IL2Rα (CD25) alt birimi ile etkileşime giren bölgesini maskeleyen, 6 polietilenglikol (PEG) zinciri ile bağlanmış IL-2'den oluşan bir ön ilaçtır.⁶ Bu yaklaşımla PEG ilasyon, IL-2'nin immünotimülatör profilini değiştirebilirken, aynı anda başlangıçta inaktif bir ön ilaç oluşturabilir, hızlı sistemik immün aktivasyonu hafifletebilir ve tolere edilebilirliği artırabilir.

BEMPEG, PEG zincirlerinin in vivo yavaş salınımından sonra aktif IL-2 salan bir "rezervuar" görevi görür ve 500 kat daha fazla gö-

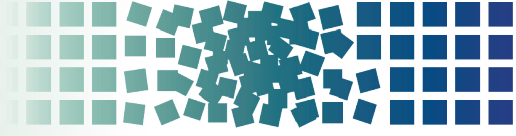
TABLO 20.1

Kanser İmmünoterapisine Non-spesifik Yaklaşımlar

Yaklaşım	Sınıf	Moleküller
Efektör Hücrelerin Uyarılması	IL-2 varyantları	BEMPEG, nem valeukin alfa, THOR707, NARA1 leukin, Neo-2/15
	Alternatif sitokinler	IL-10, IL-15/IL-15R, IL-12, immunocytokines
	T hüce aktivatörleri (agonistik) antikorlar	Anti-4-1BB (CD137), anti-GITR, anti-iCOS, anti-OX40, anti-CD40
Tümör Ag'lerinin salınmasıyla doğrudan hücre öldürme, immünotimülasyon	Onkolitik virüsler	Talimogene laherparepvec (TVEC), HSV1, Adenovirus (ONYX015), Vaccinia Virus (Pexa-Vec), Measlesvirus, Cocksackievirus (Cavatac), Poliovirus (PVS-RIPO), Retrovirus (Toca 511), Reovirus (Reolysin), Parvovirus H1 (Pary Oryx), VSV, NCDvirus
Doğal immün yanıt modülatörleri	TLR agonistleri ve STING agonistleri	TLR-7 ligand (imiquimod), TLR-7/8 (Resiquimod), TLR9 (Tilost olimod, Vidotolimod), STING agonists (ASA404, ADU-S100)

KAYNAKLAR

- Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate ve adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013;14:1014–1022.
- Melero I, Castanon E, Alvarez M, et al. Intratumoural administration ve tumour tissue targeting of cancer immunotherapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18:558–576.
- Bottcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *Cell* 2018;172:1022–1037.e14.
- Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol* 2014;192:5451–5458.
- Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology ve regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. *Nat Rev Immunol* 2018;18:648–659.
- Charych DH, Hoch U, Langowski JL, et al. NKTR-214, an engineered cyto- kine with biased IL2 receptor binding, increased tumor exposure, ve marked efficacy in mouse tumor models. *Clin Cancer Res* 2016;22:680–690.
- Diab A, Tannir NM, Bentebibel SE, et al. Bempregalsdesleukin (NKTR-214) plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: Phase I dose-escalation study of safety, efficacy, ve immune activation (PIVOT-02). *Cancer Discov* 2020; 10:1158–1173.
- Lopes JE, Fisher JL, Flick HL, et al. ALKS 4230: a novel engineered IL-2 fusion protein with an improved cellular selectivity profile for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000673.
- Ptacin JL, Caffaro CE, Ma L, et al. An engineered IL-2 reprogrammed for anti-tumor therapy using a semi-synthetic organism. *Nat Commun* 2021;12: 4785.
- Mo F, Yu Z, Li P, et al. An engineered IL-2 partial agonist promotes CD8(+) T cell stemness. *Nature* 2021;597:544–548.
- Sahin D, Arenas-Ramirez N, Rath M, et al. An IL-2-grafted antibody immunotherapy with potent efficacy against metastatic cancer. *Nat Commun* 2020;11: 6440.
- Silva DA, Yu S, Ulge UY, et al. De novo design of potent ve selective mimics of IL-2 ve IL-15. *Nature* 2019;565:186–191.
- Mortara L, Balza E, Bruno A, et al. Anti-cancer therapies employing IL-2 cytokine tumor targeting: contribution of innate, adaptive ve immunosuppressive cells in the anti-tumor efficacy. *Front Immunol* 2018;9:2905.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–2788.
- Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy ve safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1658–1667.
- Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration ve improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2017;170(6):1109–1119.e10.
- Gogas HJ, Ribas A, Chesney J, et al. MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogenelaheparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB–IVM1c melanoma (MEL). *Annals of Oncol* 2021;32(suppl_5):S867–S905. doi: 10.1016/annonc/annonc706.
- Dummer R, Gyorki DE, Hyngstrom J, et al. Neoadjuvant talimogene laherparepvec plus surgery versus surgery alone for resectable stage IIIB–IVM1a melanoma: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Nat Med* 2021;27:1789– 1796.
- Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE II, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med* 2018;379(2):150–161.
- Farooq M, Batool M, Kim MS, et al. Toll-like receptors as a therapeutic target in the era of immunotherapies. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:756315.
- Haymaker C, Johnson DH, Murthy R, et al. Tilsotolimod with ipilimumab drives tumor responses in anti-PD-1 refractory melanoma. *Cancer Discov* 2021;11:1996–2013.
- Ribas A, Medina T, Kirkwood JM, et al. Overcoming PD-1 blockade resistance with CpG-A toll-like receptor 9 agonist vidutolimod in patients with metastatic melanoma. *Cancer Discov* 2021.
- Ribas A, Medina T, Kummer S, et al. SD-101 in combination with pembrolizumab in advanced melanoma: results of a phase Ib, multicenter study. *Cancer Discov* 2018;8:1250–1257.
- Amouzegar A, Chelvanambi M, Filderman JN, et al. STING agonists as cancer therapeutics. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2695.
- Lara PN Jr, Douillard JY, Nakagawa K, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin ve paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vadimezan (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clinical Oncol* 2011;29:2965–2971.
- Meric-Bernstam F, Sandhu SK, Hamid O, et al. Phase Ib study of MIW815 (ADU-S100) in combination with spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced/metastatic solid tumors or lymphomas. *J Clin Oncol* 2019;28:2507A.
- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018–1028.
- Sanmamed MF, Rodriguez I, Schalper KA, et al. Nivolumab ve Urelumab Enhance Antitumor Activity of Human T Lymphocytes Engrafted in Rag2-/- IL2Rgamma null Immunodeficient Mice. *Cancer Res* 2015;75:3466–3478.
- Segal NH, Logan TF, Hodi FS, et al. Results from an integrated safety analysis of Urelumab, an agonist anti-CD137 monoclonal antibody. *Clin Cancer Res* 2017;23:1929–1936.
- Papadopoulos KP, Autio K, Golan T, et al. Phase I study of MK-4166, an anti-human glucocorticoid-induced TNF receptor antibody, alone or with pembrolizumab in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2021;27:1904–1911.
- Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(1):37–50.
- Djureinovic D, Wang M, Kluger HM. Agonistic CD40 antibodies in cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1302.
- Hecht JR, Lonardi S, Bendell J, et al. Randomized phase III study of FOLFOX alone or with pegilodecakin as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer that progressed after gemcitabine (SEQUOIA). *J Clin Oncol* 2021;39:1108–1118.
- Spigel D, Jotte R, Nemunaitis J, et al. Randomized phase 2 studies of checkpoint inhibitors alone or in combination with pegilodecakin in patients with metastatic NSCLC (CYPRESS 1 ve CYPRESS 2). *J Thorac Oncol* 2021; 16:327–333.
- Margolin K, Morishima C, Velcheti V, et al. Phase I trial of ALT-803, A novel recombinant IL15 complex, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2018;24:5552–5561.
- Algazi AP, Twitty CG, Tsai KK, et al. Phase II trial of IL-12 plasmid transfection ve PD-1 blockade in immunologically quiescent melanoma. *Clin Cancer Res* 2020;26:2827–2837.
- Dimitriou F, Hogan S, Menzies AM, et al. Interleukin-6 blockade for prophylaxis ve management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Eur J Cancer* 2021;157:214–224.



Scott Nicholas Furlan ve Geoffrey R. Hill

Çeviren : Derya Demirtaş Esmer

GİRİŞ

Allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (alloHHT) uygulaması, hematolojik maligniteleri olan hastalar için küratif tedavi olarak on yıllardır başarıyla kullanılmaktadır. Farelerde splenosit veya kemik iliği (Kİ) transferinin hematolojik doz sınırlayıcı toksisiteyi tersine çevirebildiğine dair ilk gözlem,¹ insanlarda nakledilen Kİ çalışmalarını için kritik bir motivasyon kaynağı olmuştur. 1950'lerde lösemili hastalarda allojenik donörlerden Kİ nakline yönelik ilk girişimler iki spesifik zorlukla karşılaşmıştır: (1) donörengraftmanına kadar uzun bir pansitopeni dönemi ve (2) ciddi graft-versus-host hastalığı (GVHH).² O zamanlar fark edilmeyen şiddetli GVHD, donör ve alıcı arasındaki histokompatibilite (H) antijen uyumsuzluklarının tam olarak anlaşılmasından kaynaklanmıştır. Bu H antijenleri artık bağışıklık hücresi çapraz iletişimde kritik rol oynayan hücre yüzeyi glikoproteinleri olarak kabul edilmektedir. HHT'ye katkılarının dolayı 1990 Nobel Ödülü sahibi E. Donnall Thomas'ın çalışmaları sayesinde, histokompatibiliteyle ilgili birçok engel aşılmıştır. Son otuz yılda destekleyici bakım, alternatif donör kaynakları ve hazırlama rejimlerinde kaydedilen ilave ilerlemeler alloHHT endikasyonlarının genişlemesine yol açmıştır. Artık dünya çapında yılda yaklaşık 50.000 alloHHT prosedürünün gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir.³

HAZIRLAMA REJİMLERİ

Kİ naklinden önce bir hastayı "hazırlamaya" yönelik ilk çabaların iki temel motivasyonu vardı: (1) tümörün eradikasyonu ve (2) stabil donörengraftmanını kolaylaştırmak için alıcı bağışıklık hücrelerinin ablasyonu. Bu ilk miyeloablatif hazırlama (MAH) rejimleri maksimum tolere edilen dozlara dayanıyordu ve alıcı dokular için genellikle ciddi derecede toksikti. Ancak zaman içinde, alloHHT sonrası alıcı ve konak dokular arasındaki karmaşık etkileşimlere daha fazla dikkat edilmeye başlanmış ve graft-versus-tümör (GVT) veya graft-versus-lösemi (GVL) etkisine ve hazırlık rejiminin bu etkiyi nasıl kolaylaştırabileceğine dair daha detaylı bir tablo ortaya çıkmıştır.⁴ Bu netliğin bir tezahürü de daha az yoğun hazırlama yöntemlerinin geliştirilmesidir. GVHD'li hastalarda ve T-hücresi içermeyen ürünlerin alıcılarında HHT sonrası nüks oranlarının daha düşük olduğuna dair erken gözlemler, GVT lehine hazırlığa dayalı tümör sitoreduksiyonuna daha az dayanan azaltılmış yoğunluklu hazırlama (AYH) rejimlerinin geliştirilmesini motive etmiştir. Bu rejimler, aday alıcı havuzunu, ileri yaştaki veya MAH için tıbbi olarak uygun olmayan hastaları da içerecek şekilde genişletmiştir.

MYELOABLATİF HAZIRLAMA

Miyeloablatif hazırlama rejimleri, stabil donör hücre hematopoeziyi sağlamak için yeterli miyeloablasyon ve immünosupresyonu başarıyla sağlayabilen çeşitli kemoradyoterapi seçeneklerini içerecek şekilde son yıllarda önemli ölçüde gelişmiştir. Toksikiteyi azaltırken;

belirli maligniteler için bireysel sitoreduktif ajanları optimize ederek bu yaklaşımları geliştirme çabaları devam etmektedir. Tüm vücut ışınlaması (TVI), mükemmel immünosupresif etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir strateji olmaya devam etmektedir ve sığınak bölgelere nüfuz etme yeteneği nedeniyle hematolojik maligniteler için özellikle yararlıdır. Fraksiyone TVI dozlarının, tek fraksiyonlu TVI ile karşılaştırıldığında hematopoetik olmayan toksisitede azalmaya neden olduğu artık kabul edilmektedir.⁵ Modern miyeloablatif TVI rejimleri şu anda günde bir, iki veya üç kez fraksiyonlar halinde 10 ila 14 Gy toplam doz vermektedir. En yaygın olarak TVI, 2 gün boyunca verilen 120 mg/kg siklofosamid (Cy) ile eşleştirilir, ancak fludarabin, sitarabin, etoposid, melfalan ve busulfan (Bu) dahil (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) diğer kemoterapötikler TVI içeren rejimlere dahil edilebilir.

MAH rejiminin seçiminde hastanın altta yatan malignitesi, hastalığın evresi, yaşı ve önceki radyasyon tedavisi dikkate alınmalıdır. TVI içermeyen hazırlayıcı rejimler geliştirmeye yönelik kayda değer çabalar, yüksek doz radyasyon öyküsü olan veya TVI'nin büyüme ve gelişme üzerindeki etkilerinin engelleyici olduğu çok genç hastalar için HHT kullanımını genişletmiştir. Hematolojik malignitelerde, sadece kemoterapiye dayalı hazırlama rejimleri, Bu gibi alkileyici ajanların miyeloablatif dozları ile Cy, etoposid veya fludarabin gibi Kİablatif olmayan ajanların kombinasyonlarını kullanır. Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi'nden elde edilen retrospektif veriler, Bu ve Cy kombinasyonunun Cy-TVI'ye göre ilk remisyon-daki akut miyeloid lösemili (AML) hastalar için en azından eşdeğer derecede etkili olduğunu göstermiştir.⁶ Benzer şekilde, de novo-AML'li 624 çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, TVI içeren rejimlerin genel veya lösemisiz sağkalımı iyileştirmediğini göstermektedir.⁷ Akut lenfoblastik lösemi için Cy-TVI, çocuklarda alloHHT için tercih edilen hazırlık rejimi olmaya devam etmektedir.⁸ Treosulfan gibi alternatif alkileyiciler kullanarak TRM'yi en aza indirmeye yönelik devam eden çabalar umut verici sonuçlar vermektedir.⁹

Yüksek doz Buiçeren kondisyon rejimlerinin optimize edilmesinin önündeki ilk engel, Bu'nun hastalar arasında metabolize edilme değişkenliği idi. Ayrıca, yüksek serum Bu seviyelerini toksisite (özellikle sinüzoidal obstrüktif sendrom [SOS]),¹⁰ düşük seviyeleri ise greft reddi ile ilişkilendiren gözlemler,¹¹ ilacın son derece dar bir terapötik indekse sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu, uygulamadan sonra belirli aralıklarla ilacın serum seviyelerini ölçerek ilacın terapötik monitörizasyonunu ve ardından optimal maruziyeti sağlamak için gelecekteki dozların optimizasyonunu gerektirir.¹² Bu'nun intravenöz uygulaması, oral form ile öngörülemez emilim göz önüne alındığında tercih edilen uygulama yolu olma eğilimindedir.

Azaltılmış Yoğunluklu Hazırlama

GVHD gelişiminin daha düşük nüks oranlarıyla erken dönemde ki ilişkileri, GVT etkilerinin başarılı alloHHT'nin temel bir özelliği olduğunu düşündürmüştür.⁴ Bu düşünce, destekleyici donör lökosit

Miyelodisplazi

Miyelodisplazi (MDS) öncelikle yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır ve tanı konulduğunda ortalama yaş 70'in üzerindedir. Transplantasyondan önce etkili ve iyi tolere edilen tedavinin (örn. hipometilasyon ajanları, lenalidomid) ortaya çıkması, AYH veya NMC rejimleri ve gelişmiş destekleyici bakım ile birlikte, bu hastaların artan bir oranında küratif transplantasyona izin vermiştir. Genel olarak, nakil en çok Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi'ne (IPSS) göre orta -2 ve yüksek riskli MDS hastalarında endikedir; bu hastalarda nakil riskleri primer hastalığın kısa doğal geçmişiinden daha ağır basmaktadır.^{213,214} Bu nedenle, son 5 yılda MDS, Amerika Birleşik Devletleri'nde AML'den sonra allojenik SCT için ikinci en sık endikasyon olarak ortaya çıkmıştır.

Nakil sonucunu belirleyen faktörler arasında hasta yaşı, komorbidite skoru, IPPS skoru, sitogenetik ve moleküler risk sınıflandırması, donör tipi ve MDS'nin de novo veya tedaviyle ilişkili olup olmadığı yer almaktadır. 2008-2018 yılları arasında kardeş ve akraba dışı donörlerden nakil yapılan hastalar için 3 yıllık sağkalım olasılıkları düşük riskli MDS için sırasıyla %51 ± %2 ve %44 ± %1'dir. Yüksek riskli MDS'de sağkalım olasılıkları, kardeş ve akraba dışı donörlerle nakledilen hastalar için sırasıyla %46 ± %1 ve %43 ± %1'dir. Özellikle yüksek riskli sitogenetik veya moleküler anormalliklerin (örn. monozomalkaryo tipleri veya TP53 mutasyonları) baskın olduğu tedaviyle ilişkili MDS hastalarında, aynı yüksek riskli özelliklere sahip de novo hastalığa benzer şekilde, nakil sonrasında nüks önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.²¹⁵ Bu yüksek riskli gruplar, gelecekte nüksü sınırlamak için nakil öncesinde iyi hastalık kontrolü ve nakil sonrasında yeni yaklaşımlar gerektirmektedir.

Diğer Maligniteler için Transplantasyon

Allojeneik HKT, KLL216 ve hem Hodgkin hastalığı²¹⁷ hem de Hodgkin dışı lenfoma dahil olmak üzere lenfomalı hastaların tedavisinde fayda göstermiştir.^{218,219} KLL tipik olarak ileri yaştaki bireyleri etkilediğinden, AYH rejimleri yaygın olarak kullanıma eğilimindedir, ancak yüksek kronik GVHD oranlarıyla ilişkilidir.²¹⁶ Yukarıda belirtilen lenfoma alt tiplerinin tedavisi tipik olarak ologHKT'den sonra nükseden hastalar için ayrılmıştır. Bu hastalıkların birçoğu için son derece aktif CAR T hücre tedavisinin onaylanması, önümüzdeki 5 yıl içinde bu hastalıklarda allojenik HHT kullanımını şüphesiz etkileyecektir. Daha önce gözden geçirildiği üzere, alloHKT birçok solid tümör için bir miktar antitümör aktivite göstermiştir, ancak etkinliği artırmak ve TRM ve GVHD'yi sınırlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.²²⁰

POSTTRANSPLANT NÜKSÜN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Nüks, günümüzde nakil başarısızlığının en büyük nedenidir ve bu nedenle giderek artan bir ilgiyi hak etmektedir. Nakli sınırlandırmaya yönelik yaklaşımlar nüks, ölçülebilir rezidüel hastalığın tespit edilemediği bir duruma geçiş öncesi hastalık yanıtının derinliğini artırma-ya odaklanır. Daha sonra, spesifik olarak maligniteyi hedef alan yaklaşımlar (örn. toksin veya radyo-işaretli antikorlar) dahil olmak üzere yoğun koşullandırma kullanımı uygun hastalarda avantajlı olabilir ve optimal immün baskılama yaklaşımları, immün yeterlilik gerektiren nakil sonrası müdahalelerin veya eşzamanlı immün baskılamanın bulunmamasının gerekli olduğu hastalarda önemlidir. Nüksü önlemeye yönelik müdahaleler, yüksek riskli hastaları hedefleyen iyi tasarlanmış prospektif klinik çalışmalar gerektirir ve hasta hastalığıyla ilgili sürücü mutasyonları hedefleyen küçük molekülleri içerebilir (örn, FLT3, IDH, JAK2), intrinsik apoptotik ve epigenik yolları (örn. venetoklaks, proteazom inhibitörleri, hipometilasyon ajanları) veya hastalıkla ilgili yüzey proteinlerini (örn. immu- notoksinler veya CD19, CD22 veya BCMA'yı hedefleyen BITE antikorları) hedefleyen küçük molekülleri içerebilir. Diğer yaklaşımlar, DLI ile veya DLI olmaksızın geniş GVL yanıtlarını (örn. pegile-interferon alfa) iyileştirmeye odaklanabilir.⁸¹ İdeal olarak, müdahaleler GVHD riskini en aza indirecektir ve spesifik malignite veya alıcı hematopetik ilişkili antijenleri hedefleyenler bu nedenle en cazip olanlardır. Bunlar arasında WT1,74 HA1,⁷³ ve lösemi sürücü mutasyon proteinlerine karşı TCR transgenik T hücreleri bulunmaktadır.⁷⁵ CD19 ve BCMA'yı hedefleyen CAR T hücrelerinin kullanımı da allojenikSCT'den sonra nükseden B hücreli malignitelerin ve miyelomun tedavisinde faydalı olabilir.

GELECEĞE YÖNELİK

Allojeneik SCT öyle gelişmiştir ki artık neredeyse her hasta için bir donörümüz ve çoğu enfeksiyöz komplikasyonu yönetebilecek destekleyici bakımımız vardır. Son on yılda geliştirilen modern immün baskılama yaklaşımları, GVHD gelişimini sınırlama ve ortaya çıktığında daha etkili bir şekilde tedavi etme ve uzun süreli immün baskılama gereksinimini en aza indirme olasılığını sunmaktadır. Bu alandaki sorun artık giderek daha yüksek riskli bir nakil hastası grubunda nüksün önlenmesine odaklanmaktadır. Bu da muhtemelen modern immünoterapi yaklaşımlarıyla (örneğin TCR transgenik veya CAR T hücreleri, küçük moleküllü inhibitörler, sitokinler) transplantasyonun artan bir kombinasyonu gerektirecektir. İleriye dönük zorluk, allojenik kök hücre naklini ve potansiyel toksisiteyi hematolojik malignitelerde hızla gelişen immüno-terapi ortamına nasıl entegre edeceğimiz olacaktır.

KAYNAKLAR

- Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, et al. The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J Lab Clin Med* 1950;35(5):746-770.
- Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292(17):832-843.
- World Marrow Donor Association Web site. <https://wmda.info>. Accessed March 20, 2022.
- Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300(19):1068-1073.
- Thomas ED, Clift RA, Hershman J, et al. Marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(5):817-821.
- Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863-3870.
- Dandoy CE, Davies SM, Woo Ahn K, et al. Comparison of total body irradiation versus non-total body irradiation containing regimens for de novo acute myeloid leukemia in children. *Haematologica* 2021;106(7):1839-1845.
- Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(2):340-340.
- Nagler A, Labopin M, Beelen D, et al. Long-term outcome after a treosulfan-based conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of the european society for blood and marrow transplantation. *Cancer* 2017;123(14):2671-2679.
- Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;25(1):55-61.
- Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(1):31-42.
- Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing busulfan-based conditioning: considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(11):1915-1925.
- Drobyski WR, Keever CA, Roth MS, et al. Salvage immunotherapy using donor leukocyte infusions as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: efficacy and toxicity

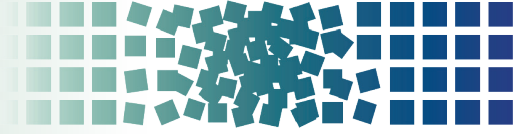
- of a defined T-cell dose. *Blood* 1993;82(8):2310–2318.
14. Pressman D. Radiolabeled antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1957;69(4):644–650.
 15. Forero A, Weiden PL, Vose JM, et al. Phase 1 trial of a novel anti-CD20 fusion protein in pretargeted radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;104(1):227–236.
 16. Lindén O, Kurkus J, Garkavij M, et al. A novel platform for radioimmunotherapy: extracorporeal depletion of biotinylated ve 90Y-labeled rituximab in patients with refractory B-cell lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20(4):457–466.
 17. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344(3):175–181.
 18. Ottinger H, Grosse-Wilde M, Schmitz A, et al. Immunogenetic marrow donor search for 1012 patients: a retrospective analysis of strategies, outcome ve costs. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(Suppl 4):S34–S38.
 19. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, et al. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980; 303(10):565–567.
 20. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371(4):339–348.
 21. Heemskerk MB, van Walraven SM, Cornelissen JJ, et al. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! *Bone Marrow Transplant* 2005;35(7):645–652.
 22. Dehn J, Setterholm M, Buck K, et al. HapLogic: a predictive human leukocyte antigen-matching algorithm to enhance rapid identification of the optimal unrelated hematopoietic stem cell sources for transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(11):2038–2046.
 23. Zino E, Frumento G, Markt S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood* 2004;103(4):1417–1424.
 24. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13(4):366–374.
 25. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13):4576–4583.
 26. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):885–892.
 27. Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical “three-loci” incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 1994;84(11):3948–3955.
 28. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(7): 377–386.
 29. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118(2):282–288.
 30. Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer* 119(5): 978–985.
 31. Battipaglia G, Labopin M, Kröger N, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood* 2019;134(11):892–899.
 32. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321(17):1174–1178.
 33. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood ve bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369(9577):1947–1954.
 34. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant ve nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose ve HLA disparity on treatment-related mortality ve survival. *Blood* 2002;100(5):1611–1618.
 35. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(7):653–660.
 36. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks ve benefits of double umbilical cord blood. *Blood* 2010;116(22):4693–4699.
 37. Gutman JA, Turtle CJ, Manley TJ, et al. Single-unit dominance after double-unit umbilical cord blood transplantation coincides with a specific CD8+ T-cell response against the nonengrafted unit. *Blood* 2010;115(4):757–765.
 38. Wagner JE Jr., Eapen M, Carter S, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2014;371(18):1685–1694.
 39. Mantel CR, O'Leary HA, Chitteti BR, et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock. *Cell* 2015;161(7): 1553–1565.
 40. Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, et al. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med* 2010;16(2):232–236.
 41. de Lima M, McNiece I, Robinson SN, et al. Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture. *N Engl J Med* 2012;367(24):2305–2315.
 42. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, ve relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003–2007 versus 2013–2017 cohorts. *Ann Intern Med* 2020;172(4):229–239.
 43. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016;127(1):62–70.
 44. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010; 28(23):3730–3738.
 45. Koyama M, Hill GR. Alloantigen presentation ve graft-versus-host disease: fuel for the fire. *Blood* 2016;127(24):2963–2970.
 46. Petersdorf EW, Malkki M, O'Huigin C, et al. High HLA-DP expression ve graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2015;373(7):599–609.
 47. Petersdorf EW, Bengtsson M, De Santis D, et al. Role of HLA-DP expression in graft-versus-host disease after unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2712–2718.
 48. Petersdorf EW, Stevenson P, Bengtsson M, et al. HLA-B leader ve survivorship after HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood* 2020; 136(3):362–369.
 49. Sajula R, Bolon YT, Maier MJ, et al. Assessment of HLA-B genetic variation with an HLA-B leader tool ve implications in clinical transplantation. *Blood Adv* 2022;6(1):270–280.
 50. Gooptu M, Romee R, St Martin A, et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood* 2021;138(3):273–282.
 51. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science* 1999; 285(5426):412–415.
 52. Koyama M, Kuns RD, Olver SD, et al. Recipient nonhematopoietic antigen-presenting cells are sufficient to induce lethal acute graft-versus-host disease. *Nat Med* 2011;18(1):135–142.
 53. Koyama M, Hill GR. The primacy of gastrointestinal tract antigen-presenting cells in lethal graft-versus-host disease. *Blood* 2019;134(24):2139–2148.
 54. Koyama M, Mukhopadhyay P, Schuster IS, et al. MHC class II antigen presentation by the intestinal epithelium initiates graft-versus-host disease ve is influenced by the microbiota. *Immunity* 2019;51(5):1–14.
 55. Anderson BE, McNiff J, Yan J, et al. Memory CD4+ T cells do not induce graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2003;112(1):101–108.
 56. Hill GR, Koyama M. Cytokines ve costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood* 2020;136(4):418–428.
 57. Hill GR, Olver SD, Kuns RD, et al. Stem cell mobilization with G-CSF induces Type 17 differentiation ve promotes scleroderma. *Blood* 2010;116(5): 89–828.
 58. Gartlan KH, Markey KA, Varelias A, et al. Tc17 cells are a proinflammatory, plastic lineage of pathogenic CD8+ T cells that induce GVHD without anti-leukemic effects. *Blood* 2015;126(13):1609–1620.
 59. Zhang P, Lee JS, Gartlan KH, et al. Eomesodermin promotes the development of type 1 regulatory T (TR1) cells. *Sci Immunol* 2017;2(10):eaah7152.
 60. Hülsdünker J, Ottmüller KJ, Neeff HP, et al. Neutrophils provide cellular communication between ileum ve mesenteric lymph nodes at graft-versus-host disease onset. *Blood* 2018;131(16):1858–1869.
 61. Koyama M, Cheong M, Markey KA, et al. Donor colonic CD103+ dendritic cells determine the severity of acute graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2015; 212(8):1303–1321.
 62. Srinivasan M, Flynn R, Price A, et al. Donor B-cell alloantibody deposition ve germinal center formation are required for the development of murine chronic GVHD ve bronchiolitis obliterans. *Blood* 2012;119(6):1570–1580.
 63. Flynn R, Du J, Veenstra RG, et al. Increased T follicular helper cells ve germinal center B cells are required for cGVHD ve bronchiolitis obliterans. *Blood* 2014;123(25):3988–3998.
 64. Alexander KA, Flynn R, Lineburg KE, et al. CSF-1-dependant donor-derived macrophages mediate chronic graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4266–4280.
 65. Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, et al. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109(4):1756–1764.
 66. MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical ve clinical studies. *Blood* 2017;129(1): 13–21.
 67. McDonald-Hyman C, Flynn R, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Therapeutic regulatory T-cell adoptive transfer ameliorates established murine chronic GVHD in a CXCR5-dependent manner. *Blood* 2016;128(7):1013–1017.
 68. Leveque-El Moutte L, Koyama M, Le Texier L, et al. Corruption of dendritic cell antigen presentation during acute GVHD leads to regulatory T-cell failure ve chronic GVHD. *Blood* 2016;128(6):794–804.
 69. Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2020;382(9): 822–834.
 70. Markey KA, Schluter J, Gomes ALC, et al. The microbe-derived shortchain fatty acids butyrate ve propionate are associated with protection from chron-

- ic GVHD. *Blood* 2020;136(1):130–136.
71. Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, et al. Lactose drives *Enterococcus* expansion to promote graft-versus-host disease. *Science* 2019;366(6469):1143–1149.
 72. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage ve mitigate graft-versushost disease. *Nat Immunol* 2016;17(5):505–513.
 73. Dossa RG, Cunningham T, Sommermeyer D, et al. Development of T-cell immunotherapy for hematopoietic stem cell transplantation recipients at risk of leukemia relapse. *Blood* 2018;131(1):108–120.
 74. Chapuis AG, Egan DN, Bar M, et al. T cell receptor gene therapy targeting WT1 prevents acute myeloid leukemia relapse post-transplant. *Nat Med* 2019;25(7):1064–1072.
 75. Biernacki MA, Foster KA, Woodward KB, et al. CBFB-MYH11 fusion neoantigen enables T cell recognition ve killing of acute myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2020;130(10):5127–5141.
 76. Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;361(5):478–488.
 77. Toffalori C, Zito L, Gambacorta V, et al. Immune signature drives leukemia escape ve relapse after hematopoietic cell transplantation. *Nat Med* 2019;25(4):603–611.
 78. Robb RJ, Kreijveld E, Kuns RD, et al. Type I-IFNs control GVHD ve GVL responses after transplantation. *Blood* 2011;118(12):3399–3409.
 79. Matte-Martone C, Liu J, Zhou M, et al. Differential requirements for myeloid leukemia IFN- γ conditioning determine graft-versus-leukemia resistance ve sensitivity. *J Clin Invest* 2017;127(7):2765–2776.
 80. Wang X, Li H, Matte-Martone C, et al. Mechanisms of antigen presentation to T cells in murine graft-versus-host disease: cross-presentation ve the appearance of cross-presentation. *Blood* 2011;118(24):6426–6437.
 81. Henden AS, Varelias A, Leach J, et al. Pegylated interferon-2a invokes graft-versus-leukemia effects in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Blood Adv* 2019;3(20):3013–3019.
 82. Ullah MA, Hill GR, Tey SK. Functional reconstitution of natural killer cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2016;7:144.
 83. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295(5562):2097–2100.
 84. Bunting MD, Varelias A, Souza-Fonseca-Guimaraes F, et al. GVHD prevents NK-cell-dependent leukemia ve virus-specific innate immunity. *Blood* 2017;129(5):630–642.
 85. Farag SS, Bacigalupo A, Eapen M, et al. The effect of KIR ligand incompatibility on the outcome of unrelated donor transplantation: a report from the center for international blood ve marrow transplant research, the European blood ve marrow transplant registry, ve the Dutch registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(8):876–884.
 86. Ciurea SO, Kongtim P, Soebbing D, et al. Decrease post-transplant relapse using donor-derived expanded NK-cells. *Leukemia* 2022;36(1):155–164.
 87. Cooley S, He F, Bachanova V, et al. First-in-human trial of rIL-15 ve haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019;3(13):1970–1980.
 88. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, et al. Risk factors for acute GVHD ve survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296–307.
 89. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stemcell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5074–5087.
 90. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(6):825–828.
 91. Sandmaier BM, Kornblit B, Storer BE, et al. Addition of sirolimus to standard cyclosporine plus mycophenolate mofetil-based graft-versus-host disease prophylaxis for patients after unrelated non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation: a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019;6(8):e409–e418.
 92. Chen X, Sun H, Cassady K, et al. The addition of sirolimus to GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of efficacy ve safety. *Front Oncol* 2021;11:683263.
 93. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multi-centre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;10(9):855–864.
 94. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016;374(1):43–53.
 95. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of anti-T-lymphocyte globulin to assess impact on chronic graft-versus-host disease-free survival in patients undergoing HLA-matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4003–4011.
 96. Ruutu T, Volin L, Parkkali T, et al. Cyclosporine, methotrexate, ve methylprednisolone compared with cyclosporine ve methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor: a prospective randomized study. *Blood* 2000;96(7):2391–2398.
 97. Ruutu T, Nihtinen A, Niittyvuopio R, et al. A randomized study of cyclosporine ve methotrexate with or without methylprednisolone for the prevention of graft-versus-host disease: improved long-term survival with triple prophylaxis. *Cancer* 2018;124(4):727–733.
 98. Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 1997;89(10):3880–3887.
 99. Inoue T, Koyama M, Kaide K, et al. Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow ve prevent relapse after haploidentical SCT. *JCI Insight* 2021;6(22):e153551.
 100. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med* 2013;5(211):211ra157.
 101. Ganguly S, Ross DB, Panoskaltis-Mortari A, et al. Donor CD4 + Foxp3 + regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice. *Blood* 2014;124(13):2131–2141.
 102. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood* 2021;137(23):3291–3305.
 103. Markey KA, Kuns RD, Browne DJ, et al. Flt-3L expansion of recipient CD8a+ dendritic cells deletes alloreactive donor T cells ve represents an alternative to posttransplant cyclophosphamide for the prevention of GVHD. *Clin Cancer Res* 2018;24(7):1604–1616.
 104. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016;127(11):1502–1508.
 105. Bleakley M, Heimfeld S, Loeb KR, et al. Outcomes of acute leukemia patients transplanted with naive T cell-depleted stem cell grafts. *J Clin Invest* 2015;125(7):2677–2689.
 106. Watkins B, Qayed M, McCracken C, et al. Phase II trial of costimulatory blockade with abatacept for prevention of acute GVHD. *J Clin Oncol* 2021;39(17):1865–1877.
 107. Wilkinson AN, Chang K, Kuns RD, et al. IL-6 dysregulation originates in dendritic cells ve mediates graft-versus-host disease via classical signaling. *Blood* 2019;134(23):2092–2106.
 108. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1451–1459.
 109. Kennedy G, Tey SK, Buizen L, et al. A phase 3 double-blind study of the addition of tocilizumab vs placebo to cyclosporin/methotrexate GVHD prophylaxis. *Blood* 2021;137(14):1970–1979.
 110. Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage ve regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* 2012;37(2):339–350.
 111. Hayase E, Hashimoto D, Nakamura K, et al. R-Spondin1 expands Paneth cells ve prevents dysbiosis induced by graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2017;214(12):3507–3518.
 112. Ara T, Hashimoto D, Hayase E, et al. Intestinal goblet cells protect against GVHD after allogeneic stem cell transplantation via Lypd8. *Sci Transl Med* 2020;12(550):eaaw0720.
 113. Henden AS, Koyama M, Robb RJ, et al. IFN- λ therapy prevents severe gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2021;138(8):722–737.
 114. Frairia C, Nicolosi M, Shapiro J, et al. Sole upfront therapy with beclomethasone ve budesonide for upper gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(7):1303–1311.
 115. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109(10):4557–4563.
 116. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood* 2009;113(13):2888–2894.
 117. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, et al. Effectiveness ve safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica* 2015;100(6):842–848.
 118. Srinagesh HK, Özbek U, Kapoor U, et al. The MAGIC algorithm probability is a validated response biomarker of treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2019;3(23):4034–4042.
 119. Pidalá J, Hamadani M, Dawson P, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. *Blood* 2020;135(2):97–107.
 120. Gergoudis SC, DeFilipp Z, Özbek U, et al. Biomarker-guided preemption of steroid-refractory graft-versus-host disease with alpha-1-antitrypsin. *Blood Adv* 2020;4(24):6098–6105.
 121. Inamoto Y, Martin PJ, Storer BE, et al. Response endpoints ve failure-free survival after initial treatment for acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2014;99(2):385–391.
 122. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2020;382(19):1800–1810.
 123. Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2020;135(19):1630–1638.
 124. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Con-

- sensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389–401.e1.
125. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117(11):3214–3219.
 126. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis ve management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood ve Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7(2): e157–e167.
 127. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: final analysis of a randomised, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e100–e111.
 128. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone ve azathioprine compared with prednisone ve placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72(2):546–554.
 129. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002;100(1):48–51.
 130. Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood* 2006;108(1):390–399.
 131. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution ve inhibit experimental chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(2):183–191.
 132. Robb RJ, Lineburg KE, Kuns RD, et al. Identification ve expansion of highly suppressive CD8(+) FoxP3(+) regulatory T cells after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2012;119(24):5898–5908.
 133. Zhang P, Tey SK, Koyama M, et al. Induced regulatory T cells promote tolerance when stabilized by rapamycin ve IL-2 in vivo. *J Immunol* 2013; 191(10):5291–5303.
 134. Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2014;124(11):4867–4876.
 135. Jaglowski SM, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. *Blood Adv* 2018;2(15):2012–2019.
 136. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017;130(21):2243–2250.
 137. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021;385(3):228–238.
 138. Flynn R, Paz K, Du J, et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine ve human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood* 2016;127(17):2144–2154.
 139. Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2021;39(17):1888–1898.
 140. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood* 2011; 138(22):2278–2289.
 141. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 ve regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2011;365(22):2055–2066.
 142. Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, ve response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft versus host disease. *Blood* 2016;128(1):130–137.
 143. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006;108(2):756–762.
 144. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review ve meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(9):1005–1013.
 145. Herrera AF, Kim HT, Bindra B, et al. A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(11):1737–1743.
 146. Degli-Esposti MA, Hill GR. Immune control of cytomegalovirus reactivation in stem cell transplantation. *Blood* 2022;39(9):1277–1288.
 147. Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. Cytomegalovirus viral load ve mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2016;3(3):e119–e127.
 148. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, et al. Cytomegalovirus reactivation is associated with increased risk of late-onset invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter study in the current era of viral load monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(11):1961–1967.
 149. Randolph-Habecker J, Iwata M, Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J Clin Virol* 2002;(25 Suppl 2):S51–S56.
 150. Suessmuth Y, Mukherjee R, Watkins B, et al. CMV reactivation drives posttransplant T-cell reconstitution ve results in defects in the underlying TCR β repertoire. *Blood* 2015;125(25):3835–3850.
 151. Ljungman P, Brand R, Hoek J, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European Group for Blood ve Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2014;59(4):473–481.
 152. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of death due to bacterial ve fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002;185(3):273–282.
 153. Markey KA, Koyama M, Kuns RD, et al. Immune insufficiency during GVHD is due to defective antigen presentation within dendritic cell subsets. *Blood* 2012;119(24):5918–5930.
 154. Martins JP, Andoniou CE, Fleming P, et al. Strain-specific antibody therapy prevents cytomegalovirus reactivation after transplantation. *Science* 2019; 363(6424):288–293.
 155. Hakki M, Riddell SR, Storek J, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, ve subclinical reactivation. *Blood* 2003;102(8): 3060–3067.
 156. Quinnan GV Jr, Kirmani N, Rook AH, et al. Cytotoxic T cells in cytomegalovirus infection: HLA-restricted T-lymphocyte ve non-T-lymphocyte cytotoxic responses correlate with recovery from cytomegalovirus infection in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 1982;307(1):7–13.
 157. Blyth E, Clancy L, Simms R, et al. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2013;121(18):3745–3758.
 158. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 1995;333(16):1038–1044.
 159. Ullrich E, Salzmann-Manrique E, Bakhtiar S, et al. Relation between Acute GVHD ve NK Cell Subset Reconstitution Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7:595.
 160. Muto T, Takeuchi M, Tanaka S, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(12):1573–1575.
 161. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143–1238.
 162. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113(20):4992–5001.
 163. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy ve risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children ve adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood ve Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2013;57(6):794–802.
 164. Nichols WG, Gooley T, Boeckh M. Community-acquired respiratory syncytial virus ve parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(Suppl):115–155.
 165. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis ve treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, ve coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):258–266.
 166. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117(10):2755–2763.
 167. Chemaly RF, Hanmond SS, Rathod DB, et al. The characteristics ve outcomes of parainfluenza virus infections in 200 patients with leukemia or recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119(12): 2738–2745; quiz 2969.
 168. Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, et al. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors ve outcome. *Haematologica* 2007;92(9):1254–1257.
 169. Tzannou I, Papadopoulos A, Naik S, et al. Off-the-shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, ve adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35(31):3547–3557.
 170. Mori Y, Miyamoto T, Kato K, et al. Different risk factors related to adenovirus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):458–465.
 171. McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions ve management strategies for graft failure, poor graft function ve relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia* 2021;35(9):2445–2459.
 172. Valcárcel D, Sureda A. In The EBMT Handbook. E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, et al., eds. Cham: Springer; 2019.
 173. Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, et al. Peripheral blood as a preferable source of stem cells for salvage transplantation in patients with graft failure after cord blood transplantation: a retrospective analysis of the registry data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(9):1407–1414.
 174. Guardiola P, Kuentz M, Garban F, et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia ve aplastic anaemia. French Society of Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2000;111(1):292–302.

175. Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez MA, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma* 2015;56(3): 656–662.
176. Schriber J, Agovi MA, Ho V, et al. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(8):1099–1106.
177. Harada K, Kimura SI, Fuji S, et al. Prognostic factors in salvage transplantation for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(9):2183–2193.
178. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans ve other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(5):425–434.
179. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), ve other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(7):749–759.
180. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, azithromycin, ve montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(4):710–716.
181. Kanduri SR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Incidence ve mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review ve meta-analysis. *QJM* 2020;113(9): 621–632.
182. Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2016;374(23):2256–2267.
183. Dandoy CE, Rotz S, Alonso PB, et al. A pragmatic multi-institutional approach to understanding transplant-associated thrombotic microangiopathy after stem cell transplant. *Blood Adv* 2021;5(1):1–11.
184. Matsui H, Arai Y, Imoto H, et al. Risk factors ve appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT. *Blood Adv* 2020;4(13):3169–3179.
185. Jodele S, Dandoy CE, Lane A, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood* 2020;135(13):1049–1057.
186. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100(6):1977–1983.
187. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(1):135–138.
188. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, et al. Diagnosis ve treatment of VOD/ SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2020;11:489.
189. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk factors for development of ve progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(7):1271–1280.
190. Roeker LE, Kim HT, Glotzbecker B, et al. Early clinical predictors of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(1): 137–144.
191. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1729–1736.
192. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol* 2018;181(6):816–827.
193. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1874–1882.
194. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease ve multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656–1665.
195. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review ve meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301(22):2349–2361.
196. Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, ve aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97(1):56–62.
197. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(13):2205–2214.
198. Horan JT, Alonzo TA, Lyman GH, et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5797–5801.
199. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2859–2867.
200. Bourquin JP, Thornley I, Neuberg D, et al. Favorable outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(9):795–798.
201. Perentesis JP. Why is age such an important independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 1997;11(Suppl 4):S4–S7.
202. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation ve chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group ve the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995;13(2):352–358.
203. Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group ve the Center for International Blood ve Marrow Transplant Research. *Blood* 2006;107(12):4961–4967.
204. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide ve total body irradiation with etoposide ve total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(4):438–453.
205. Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group ve the Center for International Blood ve Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2008;22(2):281–286.
206. Snyder DS. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:597–603.
207. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002;100(7):2357–2366.
208. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25(1):41–47.
209. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, ve an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4): 1827–1833.
210. Kako S, Morita S, Sakamaki H, et al. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 2011;25(2):259–265.
211. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood ve Marrow Transplantation. *Blood* 2010;116(22):4439–4443.
212. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013;5(177):177ra138.
213. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104(2):579–585.
214. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2662–2670.
215. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, ve outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood* 2012;120(7): 1398–1408.
216. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4912–4920.
217. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, et al. Allogeneic, syngeneic, ve autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993;11(12):2342–2350.
218. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation ve French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica* 2014;99(3):527–534.
219. Sauter CS, Barker JN, Lechner L, et al. A phase II study of a nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant with peritransplant rituximab in patients with B cell lymphoid malignancies: favorably durable event-free survival in chemosensitive patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):354–360.
220. Demirer T, Barkholt L, Blaise D, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(5):256–267.
221. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 375–391.

22 Klinik Araştırmaların Tasarımı ve Analizi



Richard M. Simon

Çeviren : Tülay Kuş

GİRİŞ

Klinik araştırmalar, bir tedavinin değerini belirlemek için yapılan deneylerdir. Deneyel yaklaşımın iki temel bileşeni vardır. Birincisi, deneysel kolun etkinliği ile ilgili nihayi kararı desteklemek için, akla yatkın olan fikirler değil sonuçlar gereklidir, ikincisi, bir klinik araştırmada tedaviler kollara atanarak sonuçtaki farklılıkların tedavi etkisindeki farklılıklardan kaynaklandığı sonucuna varılabilir. Gözlemsel çalışmalarda, tedaviler çalışmanın bir parçası olarak çalışma kollarına atanmamıştır, bu nedenle tedavi grupları arasındaki sonuçlardaki farklılıklar, performans skoru daha kötü olan hastalara daha az yoğun tedavi verilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, deneyler ileriye dönük olarak planlanmalı ve iyi tanımlanmış sorulara kesin yanıtlar sağlamak için kontrollü koşullar altında yürütülmelidir. Cerrahi yapılan ile radyoterapi alan prostat kanserli hastaların hayatta kalma oranlarını karşılaştırmak için tümör kayıtlarının kullanılması, bir klinik araştırma örneği değil, gözlemsel bir çalışma örneğidir. Gözlemsel bir çalışmada, araştırmacılar pasif gözlemcilerdir. Tedavi atamaları, evreleme çalışması ve takip prosedürleri araştırmacıların kontrolü dışındadır ve takip eden karşılaştırma analizlerinin geçerliliği hakkında hiçbir değerlendirme yapılmadan yürütülür. Sonuç olarak, bu tür çalışmalardan elde edilen istatistiksel verilerin temeli, uygulanan tedaviler ve gözlemlenen sonuçlar arasındaki ilişkiler hakkında nedensel çıkarım yapmak için zayıftır. Örneğin, Subramanian ve Simon,¹ erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar için yapılan gen ekspresyonu prognostik imzaları geliştiren gözlemsel çalışmasında, kaydedilen tüm prognostik faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli analiz sonrasında bile, kemoterapi alanların kemoterapi almayanlara göre daha kötü hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu bulmuşlardır.

Klinik denemeler dikkatli bir planlama gerektirir. Planlama sürecinin ilk sonucu yazılı bir protokoldür. Protokol geliştirme süreci, Green ve ark.² tarafından daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Protokol, iyi tanımlanmış bir hasta grubu için tedavi ve değerlendirme biçimini tanımlamalıdır. Ayrıca çalışma tarafından cevaplanacak spesifik soruları tanımlamalı ve hasta sayısı ile kontrol grubunun yapısının bu soruları cevaplamak için yeterli olduğunu direkt olarak doğrulamalıdır. Bazı klinik deneyler, hiçbir bilimsel anlamı olmayan ve iyi tanımlanmış bir tıbbi soruya güvenilir bir yanıt verme konusunda gerçekçi bir şansı olmayan, yüksek hedeflerle desteklenen klinik yönetim kılavuzlarıdır. Bu tür çalışmalar, gelecekteki hastaların refahına katkıda bulunmak için bazı rahatsızlıklar yaşayan hastalara zarar vermektedir.

FAZ I KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Geleneksel olarak Faz I denemelerinin temel amacı, deneysel tedavinin faz II ve III denemelerinde kullanılacak uygun tedavi dozunu belirlemek ve ilaç dağılımının farmakokinetiği hakkında bilgi elde etmektir. Bu tür araştırmalara genellikle standart tedavilere dirençli, ancak normal organ fonksiyonuna sahip, ileri evre hastalar dahil edilmektedir. Moleküler hedefli ilaçlar için uygunluk genellikle, mutasyona uğramış hedef bir proteine sahip tümörü olan hastalarla

ya da hedef proteinde gelişen alterasyonlar aracılığı ile ortaya çıkan sürücü mutasyona sahip hastalarla sınırlıdır.

Faz I denemeleri genellikle ciddi toksisite oluşturması beklenmeyen düşük bir dozda başlatılır. En hassas türlerde genellikle ölümcül dozun (vücut yüzey alanının metrekaresi başına miligram olarak ifade edilir) onda biri kadar bir başlangıç dozu kullanılır³. Doz, önceden planlanmış bir dizi adıma göre sonraki hastalar için artırılır. Sonraki hastalar için doz artışı, ancak daha düşük dozlar da tedavi edilen hastalarda akut toksik etkilerin gözlemlenmesi için yeterli süre geçtikten sonra gerçekleşir. Üç ila altı hastadan oluşan kohortlar, her bir doz seviyesinde tedavi edilir. Genellikle, belirli bir doz seviyesinde doz sınırlayıcı toksisite (DLT) görülmezse, doz bir sonraki kohort için artırılır. DLT insidansı %33 ise, üç hasta daha aynı seviyede tedavi edilir. Bu hastalarda başka DLT vakası görülmezse, sonraki kohort için doz seviyesi yükseltilir. Aksi takdirde, doz arttırımı durdurulur. DLT insidansı, %33'ün üzerinde ise de doz arttırımı durdurulur. Faz II önerilen doz genellikle DLT insidansının <%33 olduğu en yüksek doz olarak alınır. Genellikle altı veya daha fazla hasta önerilen dozda tedavi edilir.

Doz seviyelerinin kendileri genellikle modifiye edilmiş bir Fibonacci serisine dayanır. İkinci seviye başlangıç dozunun iki katıdır, üçüncü seviye ikinciden %67 daha fazladır, dördüncü seviye üçüncüden %50 daha fazladır, beşinci seviye dördüncüden %40 daha fazladır ve sonraki her adım, bir öncekinden %33 daha fazladır. Herhangi bir DLT ile karşılaşılmadan önceki düşük dozlar hariç, aynı hastada sonraki kürler için doz arttırımı genellikle yapılmaz.

Hızlandırılmış Titasyon Tasarımları

Deneyimin güvenli olduğunu göstermesi dışında, yukarıda özetlenen yaklaşımın ikna edici bir bilimsel temeli yoktur. Geleneksel faz I denemelerinin üç sınırlayıcı özelliği vardır:

1. Bazen çok sayıda hasta, deneysel ilacın terapötik dozlarının altında olan tedaviye maruz bırakır.
2. Çalışmanın tamamlanması çok zaman alabilir.
3. Hastalar arası değişkenlik ve kümülatif toksisite hakkında çok sınırlı bilgi sağlarlar.

Bu sorunları göz önünde bulundurarak yeni çalışma dizaynları geliştirilmiştir⁴. Hızlandırılmış titasyon tasarımları⁵ hasta içinde doz arttırımına izin verir ve derece 2 veya daha yüksek toksisite görülene kadar her doz seviyesi yalnızca bir hastada kullanır. Dozlar, derece 2 toksisite elde edilene kadar hastalar içinde titre edilir. Analiz, bir hastanın tedavisinin tüm aşamalarındaki tüm toksisite derecelerini içeren tam veri setine, istatistiksel bir model uydurmayı içerir. Model, doz-toksisite eğrisinin dikliğini, doz-toksisite eğrisinin konumundaki hastalar arası değişkenliğin derecesini ve (varsa) kümülatif toksisitenin derecesini temsil eden parametreleri içerir. Tüm bu parametreler elde edilen verilerden tahmin edilmektedir. Hızlandırılmış titasyon tasarımının birkaç çeşidi üzerinde çalışılmış ve bu tasarımın kullanımı gözden geçirilmiştir^{6,7}.

Sürekli Yeniden Değerlendirme Yöntemleri

O'Quigley ve ark.⁸, maksimum tolere edilen dozu belirlemenin yanı sıra doz artışına rehberlik etmek için bir doz-toksisite modeli kul-

değerlendirilir. Bu meta-analiz yaklaşımı, her denemede tüm randomize hastalar için bireysel hasta verilerine erişim gerektirir. Aynı zamanda, ilgili tüm denemelerin liderlerinin işbirliğini gerektirir ve çok emekli bir iştir. Bununla birlikte, meta-analiz metodolojisi için altın standardı temsil eder.

Meta-analizlerdeki önemli bir endişe konusu, bireysel denemelerin, ortalama etkilerin hesaplanmasını tıbbi açıdan anlamlı kılmak için yeterince benzer olup olmadığıdır. Terapötik müdahaleler veya kontrol tedavileri çok büyük farklılıklar gösteriyorsa veya hasta popülasyonları çok farklıysa, sonuçlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken tıbbi açıdan anlamlı olmayabilir. Genellikle kanser terapötiklerinde, çalışmalar tedavi rejimlerinde veya hasta popülasyonlarında aynı olmayacak, ancak sonuçları anlamsız kılacak kadar farklı olmayacaktır. Bu durumda, meta-analiz, bireysel denemelerin güvenilir bir şekilde ele almadığı bir tedavi sınıfı hakkında önemli soruları yanıtlamak için yararlı olabilir. Örneğin, birincil meme kanserinin adjuvan tedavisini değerlendiren araştırmalar genellikle

le hastalısız sağkalımdaki farklılıkları saptamak için tasarlanır ve sağkalımı değerlendirmek için genellikle bir meta-analiz gerekir. Benzer şekilde, alt grup analizi genellikle yalnızca bir meta-analiz bağlamında anlamlı bir şekilde değerlendirilebilir çünkü bireysel denemeler bu amaç için boyutlandırılmamıştır.

Meta-analiz, uygun şekilde tasarlanmış ve boyutlandırılmış randomize klinik çalışmaların bir alternatifi değildir. Bazı araştırmacılar, küçük, randomize çalışmalar meta-analiz için bir havuzda toplanabileceğinden, örneklem boyutunun geleneksel yollarla hesaplanması konusunda endişelenmenize gerek olmadığını öne sürdü. Çoğu araştırmacı “kendi işini yapmayı” tercih edeceğinden, bu, anlamlı bir meta-analize izin vermeyecek kadar heterojen olabilen, önemsiz bireysel boyuttaki çeşitli denemelerin çoğalmasına yol açacaktır. Çok benzer tedavi rejimlerine ilişkin yeterli büyük, randomize klinik çalışmaların yürütüldüğü göz önüne alındığında, meta-analiz, belirli bir tedavi sınıfı hakkında bireysel denemelerden elde edilemeyen tamamlayıcı bilgiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: Ready for clinical use? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):464–474.
- Green S, Benedetti J, Crowley J. *Clinical Trials in Oncology*. 2nd ed. London: Chapman & Hall/CRC Press; 2003.
- Leventhal BG, Wittes RE. *Research Methods in Clinical Oncology*. New York: Raven Press; 1988.
- Eisenhauer EA, O'Dwyer PJ, Christian M, et al. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *J Clin Oncol* 2000;18(3):684–692.
- Simon R, Freidlin B, Rubinstein L, et al. Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(15):1138–1147.
- Dancey J, Freidlin B, Rubinstein LV. Accelerated titration designs. In: Chevret S, ed. *Statistical Methods in Dose-Finding Experiments*. New York: Wiley; 2006:91–114.
- Heath EI, LaRusso PM, Ivy SP, et al. Theoretical and practical application of traditional and accelerated titration phase I clinical trial designs: The wayne state experience. *J Biopharm Stat* 2009;19(3):414–423.
- O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: A practical design for Phase I clinical trials. *Biometrics* 1990;46(1):33–48.
- Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer phase I clinical trials: Efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med* 1998;17(10):1103–1120.
- Goodman SN, Zahurak ML, Piantadosi S. Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies. *Stat Med* 1995;14(11):1149–1161.
- Moller S. An extension of the continual reassessment methods using a preliminary up-and-down design in a dose finding study in cancer patients, in order to investigate a greater range of doses. *Stat Med* 1995;14(9–10):911–922.
- Rahma OE, Gammoh E, Simon RM, et al. Is the “3+3” dose escalation phase I clinical trial design suitable for therapeutic cancer vaccine development? A recommendation for an alternative design. *Cancer Res* 2014;20(18):4758–4767.
- Korn EL, Rubinstein LV, Hunsberger SA, et al. Clinical trial designs for cytostatic agents and agents directed at novel molecular targets. In: Adei AA, Buolamwini JK, eds. *Strategies for Discovery and Clinical Testing of Novel Anticancer Agents*. Amsterdam: Elsevier; 2004:366–380.
- Kummar S, Kinders R, Rubinstein L, et al. Compressing drug development timelines in oncology using phase “0” trials. *Nat Rev Cancer* 2007;7(2):131–139.
- Rubinstein LV, Steinberg SM, Kummar S, et al. The statistics of phase 0 trials. *Stat Med* 2010;29(10):1072–1076.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations ve benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757–1765.
- Puzstai L, Anderson K, Hess KR. Pharmacogenomic predictor discovery in phase II clinical trials for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):6080–6086.
- LeBlanc M, Rankin C, Crowley J. Multiple histology phase II trials. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4256–4262.
- Dobbin KK, Zhao Y, Simon RM. How large a training set is needed to develop a classifier for microarray data? *Clin Cancer Res* 2008;14(1):108–114.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–247.
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10(1):1–10.
- Simon R. Genomic driven clinical trials in oncology. *Ann Intern Med* 2016;165(4):270–278.
- Cunanan KM, Iasonos A, Shen R, et al. An efficient basket trial design. *Stat Med* 2017;36(10):1568–1579.
- Simon R, Geyer S, Subramanian J, et al. The Bayesian basket design for genomic variant driven phase II trials. *Semin Oncology* 2016;43(1):13–18.
- Seymour L, Ivy SP, Sargent D, et al. The design of phase II clinical trials testing cancer therapeutics: Consensus recommendations from the clinical trial design task force of the National Cancer Institute investigational drug steering committee. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1764–1769.
- Vidaurre T, Wilkerson J, Simon R, et al. Stable disease is not preferentially observed with targeted therapies ve as currently defined has limited value in drug development. *Cancer J* 2009;15(5):366–373.
- El-Maraghi RH, Eisenhauer EA. Review of phase II trial designs used in studies of molecular targeted agents: Outcomes ve predictors of success in phase III. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1346–1354.
- Korn EL, Freidlin B. Conditional power calculations for clinical trials with historical controls. *Stat Med* 2006;25(17):2922–2931.
- Thall PF, Simon R, Estey E. New statistical strategy for monitoring safety ve efficacy in single-arm clinical trials. *J Clin Oncol* 1996;14(1):296–303.
- Estey EH, Thall PF. New designs for phase 2 clinical trials. *Blood* 2003;102(2):442–448.
- Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free ve overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26(4):527–534.
- Mick R, Crowley JJ, Carroll RJ. Phase II clinical trial design for nontoxic anticancer agents for which time to disease progression is the primary endpoint. *Control Clin Trials* 2000;21(4):343–359.
- Seymour L. The design of clinical trials for new molecularly targeted compounds: Progress ve new initiatives. *Curr Pharm Des* 2002;8(25):2279–2284.
- Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, et al. Clinical trial designs for cytostatic agents: Are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001;19(1):265–272.
- Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, et al. Design issues of randomized phase 2 trials ve a proposal for phase 2 screening trials. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7199–7206.
- Rosner G, Stadler W, Ratain M. Randomized discontinuation design: Application to cytostatic antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4478–4484.
- Freidlin B, Simon R. An evaluation of the randomized discontinuation design. *J Clin Oncol* 2005;23(1):1–4.
- Hong F, Simon R. Run-in phase III trial designs with pharmacodynamic predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(21):1628–1633.
- Temple RJ. Special study designs: Early escape, enrichment, studies in non-responders. *Commun Stat Theory Methods* 1994;23:499–531.
- Hunsberger S, Zhao Y, Simon R. A comparison of phase II study strategies. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):5950–5955.
- Goldman B, LeBlanc M, Crowley J. Interim utility analysis with intermediate endpoints. *Clin Trials* 2008;5(1):14–22.
- Thall PF. A review of phase 2–3 clinical trial designs. *Lifetime Data Anal* 2008;14(1):37–53.

43. Sher HI, Heller G. Picking the winners in a sea of plenty. *Clin Cancer Res* 2002;8(2):400–404.
44. Thall PF, Simon R, Ellenberg SS. Two-stage selection ve testing designs for comparative clinical trials. *Biometrika* 1988;75(2):303–310.
45. Parmar MK, Barthel FM, Sydes M, et al. Speeding up the evaluation of new agents in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(17):1204–1214.
46. Berry SM, Connor JD, Lewis RJ. The platform trial: An efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA* 2015;313:1619–1620.
47. Freidlin B, Korn EL, Gray R, et al. Multi-arm clinical trials of new agents: Some design considerations. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4368–4371.
48. Freidlin B, McShane LM, Polley MY, et al. Randomized phase II trial designs with biomarkers. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3304–3309.
49. Simon R. Randomized clinical trials. Principles ve obstacles. *Cancer* 1994;74(9 Suppl):2614–2619.
50. Torri V, Simon R, Russek-Cohen E, et al. Relationship of response ve survival in advanced ovarian cancer patients treated with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(6):407–414.
51. Buyse M, Molensberghs G, Burzykowski T, et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000;1(1):49–67.
52. Daniels MJ, Hughes MD. Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Stat Med* 1997;16(17):1965–1982.
53. Korn EL, Albert PS, McShane LM. Assessing surrogates as trial endpoints using mixed models. *Stat Med* 2004;24(2):163–182.
54. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, et al. Biomarkers ve surrogate endpoints—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(6):309–317.
55. Simon R. An agenda for clinical trials: Clinical trials in the genomic era. *Clin Trials* 2004;1(5):468–470.
56. Simon R. A roadmap for developing ve validating therapeutically relevant genomic classifiers. *J Clin Oncol* 2005;23(29):7332–7341.
57. Simon R. New challenges for 21st century clinical trials. *Clin Trials* 2007;4(2):167–169, discussion 173–177.
58. Simon R, Maitournam A. Evaluating the efficiency of targeted designs for randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6759–6763.
59. Simon R, Maitournam A. Evaluating the efficiency of targeted designs for randomized clinical trials. Erratum. *Clin Cancer Res* 2006;12:3229.
60. Hoering A, LeBlanc M, Crowley J. Randomized phase III clinical trial designs for targeted agents. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4358–4367.
61. Mandrekas SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: Theoretical considerations ve practical challenges. *J Clin Oncol* 2009;27(24):4027–4034.
62. Simon RM. *Genomic Clinical Trials ve Predictive Medicine*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2013.
63. Freidlin B, Sun Z, Gray R, et al. Phase III clinical trials that integrate treatment ve biomarker evaluation. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3158–3161.
64. Freidlin B, McShane LM, Korn EL. Randomized clinical trials with biomarkers: Design issues. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):152–160.
65. Jiang W, Freidlin B, Simon R. Biomarker adaptive threshold design: A procedure for evaluating treatment with possible biomarker-defined subset effect. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(13):1036–1043.
66. Freidlin B, Simon R. Adaptive signature design: An adaptive clinical trial design for generating ve prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(21):7872–7878.
67. Freidlin B, Jiang W, Simon R. The cross-validated adaptive signature design for predictive analysis of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2010;16(2):691–698.
68. Simon R, Simon N. Adaptive enrichment designs for clinical trials. *Biostatistics* 2013;14(4):613–625.
69. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic ve predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1–7.
70. Simon R. Stratification ve partial ascertainment of biomarker value in biomarker driven clinical trials. *J Biopharm Stat* 2014;24(5):1011–1021.
71. Pocock S, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975;31(1):103–115.
72. Kalish LA, Begg CB. Treatment allocation methods in clinical trials: A review. *Stat Med* 1985;4(2):129–144.
73. Simon R, Simon N. Using randomization tests to preserve type I error with response-adaptive ve covariate-adaptive randomization. *Stat Probab Lett* 2011;81(7):767–772.
74. Rubinstein L, Gail M, Santner T. Planning the duration of a comparative clinical trial with loss to follow-up ve a period of continued observation. *J Chronic Dis* 1981;34(9–10):469–479.
75. Simon R, Freedman LS. Bayesian design ve analysis of 2 by 2 factorial clinical trials. *Biometrics* 1997;53(2):456–464.
76. Simon R. Confidence intervals for reporting results from clinical trials. *Ann Intern Med* 1986;105(3):429–435.
77. Makuch R, Simon R. Sample size requirements for evaluating a conservative therapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62(7):1037–1040.
78. Durrleman S, Simon R. Planning ve monitoring of equivalence studies. *Biometrics* 1990;46:329–336.
79. Simon R. Bayesian design ve analysis of active control clinical trials. *Biometrics* 1999;55(2):484–487.
80. Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MK. Bayesian approaches to randomized trials. *J R Stat Soc Series A General* 1994;157:357–387.
81. Simon R. Bayesian subset analysis: Application to studying treatment-by-gender interactions. *Stat Med* 2002;21(19):2909–2916.
82. Rubin DB. Bayesian inference for causal effects: The role of randomization. *Ann Stat* 1978;6:34–58.
83. Simon N, Simon R. Using Bayesian modeling in frequentist adaptive enrichment designs. *Biostatistics* 2018;19(1):27–41.
84. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design ve analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis ve examples. *Br J Cancer* 1977;35(1):1–39.
85. Barr J, Tannock I. Analyzing the same data two ways: A demonstration model illustrate the reporting ve misreporting of clinical trials. *J Clin Oncol* 1989;7(7):969–978.
86. Tannock I, Murphy K. Reflections on medical oncology: An appeal for better clinical trials ve improved reporting of their results. *J Clin Oncol* 1983;1(1):66–70.
87. Randomised trial of IV streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349–360.
88. Fleming TR, Green SJ, Harrington DP. Considerations of monitoring ve evaluation treatment effects in clinical trials. *Control Clin Trials* 1984;5(1):55–66.
89. Ellenberg S, Fleming TR, DeMets D. *Data Monitoring Committees in Clinical Trials: A Practical Perspective*. Hoboken, NJ: Wiley; 2002.
90. Smith M, Ungerleider R, Korn E, et al. The role of independent data monitoring committees in randomized clinical trials sponsored by the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2736–2743.
91. Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *J Radiol* 1971;44(526):793–797.
92. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35(3):549–556.
93. Fleming TR, Harrington DP, O'Brien PC. Designs for group sequential tests. *Control Clin Trials* 1984;5(4):348–361.
94. Korn EL, Freidlin B, Mooney M. Stopping or reporting early for positive results in randomized clinical trials: The National Cancer Institute Cooperative Group experience from 1990 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1712–1721.
95. Pocock SJ. Group sequential methods in the design ve analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977;64(2):191–199.
96. Freidlin B, Korn EL. Monitoring for lack of benefit: A critical component of a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2009;27(4):629–633.
97. DeMets DL. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees. *Clin Trials* 2006;3(6):522–529.
98. Lan KKG, Simon R, Halperin M. Stochastically curtailed test in long-term clinical trials. *Commun Stat Seque Anal* 1982;1:207–219.
99. Berkson J, Gage RP. Calculation of survival rates for cancer. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1950;25(11):270–286.
100. Cutler SJ, Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis* 1958;8(6):699–712.
101. Kaplan EI, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481.
102. Tannock IF. False-positive results in clinical trials: Multiple significance tests ve the problem of unreported comparisons. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3–4):206–207.
103. Fleming TR, Watelet L. Approaches to monitoring clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(3):188–193.
104. Dixon DO, Simon R. Bayesian subset analysis. *Biometrics* 1991;47(3):871–881.
105. Gail M, Simon R. Testing for qualitative interactions between treatment effects ve patient subsets. *Biometrics* 1985;41:361–372.
106. Begg CB. Quality of clinical trials. *Ann Oncol* 1990;1(5):319–320.
107. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials: A survey of three medical journals. *N Engl J Med* 1987;317(7):426–432.
108. Simon R, Wittes RE. Methodologic guidelines for reports of clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985;69(1):1–3.
109. Simon R. Randomized clinical trials ve research strategy. *Cancer Treat Rep* 1982;66(5):1083–1087.
110. Simon R. Commentary on "Clinical trials ve sample size considerations: Another perspective." *Stat Sci* 2000;15:95–110.
111. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:696–701.
112. Begg CB, Berlin JA. Publication bias ve dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(2):107–115.
113. Collins R, Gray R, Godwin J, et al. Avoidance of large biases ve large random errors in the assessment of moderate treatment effects: The need for systematic overviews. *Stat Med* 1987;6(3):245–254.

Bölüm 1 Baş ve Boyun Tümörleri

23 Baş Boyun Kanseri Tedavisinde Genel İlkeler

William M. Mendenhall, Peter T. Dziegielewska, ve Lara A. Dunn
Çevirenler : Oktay Ünsal, Ozan Yazıcı

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

“Baş ve boyun kanseri” (BBK) terimi, dudaklar, oral kavite, orofarinks, larinks, hipofarinks, sinonazal boşluklar, nazofarenks ve tükürük bezleri dahil olmak üzere üst aerodigestif sistem kanserlerini ifade eder. Tüm kanserlerin %3,5’ini oluştururlar ve 2021’de Amerika Birleşik Devletleri’nde 66.630’dan fazla yeni vakanın teşhis edileceği tahmin edilmektedir¹. Bu hastaların yaklaşık %27’si kadındır². Afrikalı Amerikalılar, diğer etnik gruplardan daha yüksek insidansa sahiptir. 50’li yaşlarda zirve yapan nazofarengeal kanserler (NFK) dışında, medyan tanı yaşı 60’ların başıdır. Primer bölgelerin çoğu için, tütün kullanımı artan bir riskle ilişkilidir. Alkol de nedensel bir faktör olarak gösterilmiştir; alkol ve tütün kullanımının etkileri muhtemelen sinerjiktir³. BBK hastalarında, hem baş ve boyunda hem de başka yerlerde (örn. özofagus ve akciğer kanserleri) ikinci primer tümör (IPT) geliştirme riski artmıştır⁴; bu, tütün ve alkol kullanımıyla ilişkili alan etkisi nedeniyle alan kanserleşmesine atfedilir⁵. Human papilloma virüsü enfeksiyonu (HPV; en yaygın olarak HPV-16), özellikle orofarinkstekiler olmak üzere bazı BBK’lerinin gelişiminde rol oynar^{6,7}. Epstein-Barr virüsü (EBV) ve NFK arasında uzun süredir devam eden bir ilişki vardır⁸. Yetersiz diyet hijyeni/periodontal hastalık, kronik mukozal irritasyon, radyasyon maruziyeti, tembel fındık çiğneme, vitamin eksiklikleri, immünsüpresyon ve ayrıca çevresel ve mesleki maruziyetler gibi diğer risk faktörleri daha az yaygındır⁹.

ANATOMİ VE PATOLOJİ

Her primer bölgenin anatomisi sonraki bölümlerde açıklanmaktadır. Lenf nodları seviyeler halinde düzenlenmiştir. Seviye I, submental (IA) ve submandibuler alanları (IB) içerir; II’den IV’e kadar olan seviyeler internal juguler ven lenf nodlarını içerir; seviye V, posterior üçgeni içerir (Şekil 23.1)¹⁰. Ayrıca, hangi lenf nodu seviyelerinin dahil olduğu, primer bölgenin öngörücüsüdür. Örneğin, dudak, oral kavite ve yüzün cilt tümörleri tipik olarak başlangıçta seviye I ve II’ye yayılır (yüzün cilt tümörleri ayrıca intraparoid lenf nodlarına da yayılır); larinks ve farinks kanserleri, seviye II ve III’e yayılma eğilimi gösterir.

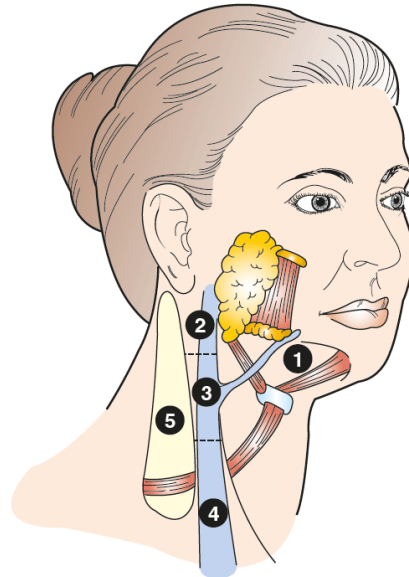
Epitelde kapiller lenfatikler yoktur. Tümör, lenfatik invazyon meydana gelmeden önce lamina propriayı penetre etmelidir. Belirli baş ve boyun bölgesindeki kapiller damar ağının zenginliği, başvuru anında lenf nodu metastazlarının göreceli insidansı ile tahmin edilebilir. Nazofarenks ve piriform sinüs, en yoğun kapiller lenfatik ağlarına sahiptir. Paranasal sinüsler, orta kulak ve ses tellerinde kapiller lenfatikler çok azdır veya hiç yoktur. Kas ve yağ, periosteum veya perikondrium içindeki kemik ve kıvrımda olduğu gibi az miktarda kapiller lenfatik içerir. Gözde kapiller lenfatikler yoktur ve orbitada çok azdır. Baş ve boyun malign neoplazmalarının çoğu yüzey epitelden kaynaklanır ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) veya lenfoepitelyoma;

iğsi hücreli karsinom, verrüköz karsinom ve andiferansiyel karsinom dahil varyantlarından biridir. Lenfomalar ve çok çeşitli diğer malign ve benign neoplazmalar kalan vakaları oluşturur¹¹⁻¹³.

Lenfoepitelyoma, lenfoid stromalı bir SCC’dir ve nazofarenks, tonsiller fossada ve dil tabanında görülür; tükürük bezlerinde de oluşabilir. İğ hücre varyantında, SCC ile karıştırılmış sarkomu andıran iğ hücresi bileşeni vardır. Genellikle diğer yüksek dereceli SCC’ler gibi yönetilir. Verrüköz karsinom, çoğunlukla oral kavite de, özellikle dişeti ve bukkal mukozada bulunan düşük dereceli bir SCC’dir. Genellikle “sınırları zorlayan” tembel bir büyüme modeline sahiptir ve genellikle kronik enfite veya çiğneme tütünü kullanımıyla ilişkilendirilir. Üst aerodigestif sistem lenfomaları hemen hemen her zaman diffüz non-Hodgkin histolojik patern gösterir.

TEŞHİS

Baş ve boyuna odaklanan ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene yapılır. Primer tümörün yeri ve kapsamı/boyutu ve herhangi bir kli-



Şekil 23.1 Baş ve boyun lenf nodu seviyeleri. (1) Seviye I, submental, submaksiller ve submandibular; (2) Seviye II, süperior spinal aksesuar, süperior juguler ve jugulo-digastrik dahil olmak üzere üst internal juguler (derin servikal) zincir; (3) Seviye III, orta internal juguler (derin servikal) zincir; (4) Düzey IV, jugulo-omohiyoid ve inferior juguler dahil olmak üzere alt internal juguler (derin servikal) zincir; ve (5) Seviye V, inferior spinal aksesuar ve transvers servikal dahil arka üçgen.

şinci basamak nüks/metastatik ortamda bakım standardı sistemik tedavi EXTREME rejimiydi.

Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bağışıklıktan kaçmaya neden olan bağışıklık kontrol noktalarına yönelik immünoterapi monoklonal antikorları (Abs): programlanmış ölüm 1 (PD-1) ve sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4), başta melanom ve akciğer kanseri olmak üzere çeşitli tümörlerde iyileştirilmiş sonuçlar göstermiştir. Metastatik BBK'da anti PD-1 Abs'nin etkinliği, büyük bir randomize olmayan çalışmada kemoterapinin başarısızlığından sonra pembrolizumab'a yanıt⁹⁶ ve araştırmacların standart tedavi seçimine göre nivolumabın üstünlüğü ile gösterilmiştir.⁹⁷ her ikisi de dirençli BBK için FDA tarafından onaylanan bu ajanların BBK'deki klinik faydasını kanıtlamaktadır. Daha yakın zamanda pembrolizumab, birinci basamakta nüks veya metastatik hastada sağkalım yararı ile ilişkilendirilerek, PD-L1 ve kombine pozitif skoru (CPS) pozitif olan hastalarda monoterapi olarak FDA onayı aldı⁹⁸

Nivolumab için onay, platin dirençli, nüks veya metastatik BBK'li 361 hastada 2 haftada bir 2 mg/kg IV nivolumab ile standart dozda doktor seçimi kemoterapisini karşılaştıran randomize bir araştırmaya (CheckMate 141 adı verilir) dayanıyordu. Nivolumab ile tedavi edilen hastalarda medyan genel sağkalım daha üstündü (7.5'e karşı 5.1 ay; P = 0.01); 1 yıllık sağkalım oranı nivolumab ile %36 iken kontrol kolunda %16,6 idi. Nivolumab kolunda tedaviye bağlı grade 3 veya 4 yan etkiler daha az sıklıkta ydı: %13.1'e karşı %35.1. Nivolumab kolunda hasta tarafından bildirilen sonuçlar daha üstündü⁹⁷.

Pembrolizumab için platin refrakter zemindeki ilk onay, uluslararası, çok merkezli, randomize olmayan, açık etiketli, çok kohortlu bir çalışmada bir hasta alt grubunda kalıcı objektif yanıt oranının (ORR) gösterilmesine dayanıyordu. KEYNOTE 12'de, PD-L1 pozitif nüks veya metastatik baş ve boyun SCC'si (BBSCC) olan ve platin refrakter olan 60 hasta, 2 haftada bir 10 mg/kg intravenöz pembrolizumab aldı (HPV pozitif hastalarda %25 ve HPV negatif hastalarda %14) ORR %18 idi⁹⁹. Doğrulanmamış yanıtı olan 12 hasta arasında medyan PFS yaklaşık 14 aydı. Tedaviyle ilişkili en yaygın (%7'ye eşit veya daha büyük) advers reaksiyonlar, yorgunluk, kaşıntı ve döküntüydü. Başka bir randomize olmayan çalışma, KEYNOTE 055, setuksimab ve sisplatin dirençli BBK'li hastaları 200 mg sabit doz pembrolizumab kullanarak tedavi etti ve benzer aktivite görüldü¹⁰⁰. Pembrolizumabın karşılaştırmalı etkinliğini standart tedaviye göre daha iyi değerlendirmeyi amaçlayan daha sonra çok merkezli,

randomize bir çalışma yapılmıştır. KEYNOTE 40, platin dirençli hastalığı olan nükseden veya metastatik BBSCC'li 595 hastada pembrolizumab 200 mg sabit dozunu doktorun seçtiği kemoterapi (dosetaksel, setuksimab veya metotreksat) ile karşılařtırdı¹⁰¹. Medyan sağkalım pembrolizumab kolunu destekledi (8,4'e karşı 7,1 ay; p = 0,024), ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama olarak, derece 3 ila 5 toksisite, immünoterapi kolunda daha az yaygındı (%13,4'e karşı %36,6).

KEYNOTE 48'de pembrolizumab, nüks veya metastatik BBK'de birinci basamak tedavi olarak deęerlendirildi⁹⁸. Hastalar tek başına pembrolizumab, kemoterapiyle birlikte pembrolizumab (5-FU ile platin ajan) veya kemoterapiyle birlikte setuksimab (5-FU ile platin ajan) alacak şekilde sınıflandırıldı. Setuksimab ile kemoterapi verilen kol ile karşılaştırıldığında, tek başına pembrolizumab, CPS $\geq$ 20 (mOS 14,9'a karşı 10,7 ay; HR 0,61; P = 0,0007) ve CPS $\geq$ 1 popülasyonunda (mOS 12,3'e karşı 10,3 ay; HR 0,78; P = 0,0086) genel sağkalımı iyileştirmiştir. Kemoterapi ile pembrolizumab, tüm popülasyonda kemoterapi ile setuksimab ile karşılaştırıldığında (mOS 13,0 - 10,7 ay; HR 0,77; P = 0,0034), CPS $\geq$ 20 popülasyonunda (mOS 14,7 - 11,0 ay; HR 0,60; P = 0,0004) ve CPS $>$ 1 popülasyonunda (mOS 13,6 - 10,4 ay; HR 0,65; P = 0,0001) OS'yi iyileştirdi. Setuksimabın kemoterapi ile yanıt oranı, CPS $\geq$ 1 ve CPS $\geq$ 20 popülasyonlarında pembrolizumab monoterapisinden üstündü ve tüm popülasyonlarda kemoterapi ile setuksimab ve kemoterapi ile pembrolizumab arasında eşdeğerdi. Pembrolizumab monoterapisi veya pembrolizumab ve kemoterapi ile progresyonsuz sağkalım iyileşmedi. Pembrolizumab monoterapisi, setuksimab ile kemoterapiye kıyasla daha olumlu bir güvenlik profiline sahipken, grade 3 veya daha kötü yan etkiler veya tedavinin kesilmesine ve ölüme yol açanlar, kemoterapi ve setuksimab ile karşılaştırıldığında kemoterapi ve pembrolizumabda benzerdi.

Bu endikasyon için önerilen pembrolizumab dozu ve şeması, kemoterapi veya monoterapi ile kombinasyon halinde 3 haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 200 mg veya monoterapi olarak 6 haftada bir 1 saatte uygulanan 400 mg'dır. Lokal ileri hastalıkta neoadjuvan ve adjuvan ortamda kontrol noktası inhibitörlerinin devam eden değerlendirmeleri ve aynı zamanda kesin kemoradyoterapi ile eş zamanlı olarak yürütölmektedir.

Özellikle HPV ile ilişkili tümörler için tasarlanmış yeni immünoterapötikler, aktif bir araştırma alanıdır. Bunlara terapötik aşilar ve HPV'ye özgü T hücre si popülasyonlarını geliştirmek için tasarlanmış T hücreleri dahildir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking ve drinking in relation to oral ve pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48(11):3282-3287.
4. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Synchronous ve metachronous squamous cell carcinomas of the head ve neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1358-1362.
5. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-968.
6. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus ve a subset of head ve neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709-720.
7. Mendenhall WM, Logan HL. Human papillomavirus ve head ve neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32(5):535-539.
8. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002;12(6):421-429.
9. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, et al. Epidemiology of cancer from the oral cavity ve oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(8):633-641.
10. Rouvière H. Anatomy of the Human Lymphatic System. *Tobias MJ. Edwards Brothers*; 1938.
11. Amdur RJ, Yeung AR, Fitzgerald BM, et al. Radiotherapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Pract Radiat Oncol* 2011;1(4):271-278.
12. Ward JR, Feigenberg SJ, Mendenhall NP, et al. Radiation therapy for angiosarcoma. *Head Neck* 2003;25(10):873-878.
13. O'Steen L, Saldivar B, Kharod S, et al. Radiotherapy for adult soft tissue sarcomas of the head ve neck. *Am J Clin Oncol* 2020;43(9):667-669.
14. Krabbe CA, Pruijm J, van der Laan BE, et al. FDG-PET ve detection of distant metastases ve simultaneous tumors in head ve neck squamous cell carcinoma: A comparison with chest radiography ve chest CT. *Oral Oncol* 2009;45(3):234-240.
15. Cammaroto G, Quartuccio N, Sindoni A, et al. The role of PET/CT in the management of patients affected by head ve neck tumors: A review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(8):1961-1973.
16. Al-Hakami HA, Makis W, Anand S, et al. Head ve neck incidentalomas on positron emission tomographic scanning: Ignore or investigate? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40(5):384-390.
17. Seo YL, Yoon DY, Baek S, et al. Incidental focal FDG uptake in the parotid glands on PET/CT in patients with head ve neck malignancy. *Eur Radiol* 2015;25(1):171-177.

18. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L, et al. HPV status ve second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42(1):36.
19. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy for benign head ve neck paragangliomas: A 45-year experience. *Cancer* 2014;120(23):3738–3743.
20. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017.
21. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, et al. A favorable subset of AJCC stage IV squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(10):1841–1843.
22. Lukens JN, Lin A, Gamerman V, et al. Late consequential surgical bed soft tissue necrosis in advanced oropharyngeal squamous cell carcinomas treated with transoral robotic surgery ve postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):981–988.
23. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume ve survival of patients with head ve neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(2):156–164.
24. Mulvey CL, Pronovost PJ, Gourin CG. Hospital volume ve failure to rescue after head ve neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(5):783–789.
25. Koyfman SA, Adelstein DJ. Enteral feeding tubes in patients undergoing definitive chemoradiation therapy for head-and-neck cancer: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):581–589.
26. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Head Neck* 2002;24(11):1012–1018.
27. Yeung AR, Liauw SL, Amdur RJ, et al. Lymph node-positive head ve neck cancer treated with definitive radiotherapy: Can treatment response determine the extent of neck dissection? *Cancer* 2008;112(5):1076–1082.
28. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, et al. Effect of exercise on upper extremity pain ve dysfunction in head ve neck cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 2008;113(1):214–222.
29. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, et al. Acupuncture for pain ve dysfunction after neck dissection: Results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2565–2570.
30. Mendenhall WM, Million RR. Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head ve neck: Analysis of time-dose factors ve causes of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(5):741–746.
31. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, et al. Long-term regional control ve survival in patients with "low-risk" early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy ve neck dissection without postoperative radiation: The importance of tumor thickness. *Cancer* 2013;119(6):1168–1176.
32. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, et al. The benefits ve pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):332–343.
33. Dziegielewska PT, O'Connell DA, Szudek J, et al. Neck metastases in oropharyngeal cancer: Necessity ve extent of bilateral treatment. *Head Neck* 2013;35(10):1461–1467.
34. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Am J Otolaryngol* 2003;24(1):41–50.
35. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy ve chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–1944.
36. Bernier J, Dornome C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–1952.
37. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy ve chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198–1205.
38. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy ve weekly cisplatin infusion for locally advanced head ve neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):999–1004.
39. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–529.
40. Barkley HT Jr, Fletcher GH, Jesse RH, et al. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, ve hypopharynx. *Am J Surg* 1972;124(4):462–467.
41. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Head ve neck: Management of the neck. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles ve Practice of Radiation Oncology*. 2nd ed. J. B. Lippincott Company; 1992:790–805.
42. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head ve neck cancer: The use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1421–1427.
43. Goenka A, Morris LG, Rao SS, et al. Long-term regional control in the observed neck following definitive chemoradiation for node-positive oropharyngeal squamous cell cancer. *Int J Cancer* 2013;133(5):1214–1221.
44. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374(15):1444–1454.
45. McGuirt WF, McCabe BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 1978;88(4):594–597.
46. Ellis ER, Mendenhall WM, Rao PV, et al. Incisional or excisional neck-node biopsy before definitive radiotherapy, alone or followed by neck dissection. *Head Neck* 1991;13(3):177–183.
47. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, ve fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head ve neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8636–8645.
48. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, ve docetaxel in unresectable head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–1704.
49. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin ve fluorouracil alone or with docetaxel in head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–1715.
50. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin ve fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head ve neck: Long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–159.
51. Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head ve neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):257–264.
52. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head ve neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–2743.
53. Worden FP, Moyer J, Lee JS, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *Laryngoscope* 2009;119(8):1510–1517.
54. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21(2):327–333.
55. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head ve neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials ve 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281–293.
56. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy ve two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head ve neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92–98.
57. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–852.
58. Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, et al. Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head ve neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(8):770–774.
59. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head ve Neck Oncology ve Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69–76.
60. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–578.
61. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): A randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10166):40–50.
62. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60.
63. Gebre-Medhin M, Brun E, Engstrom P, et al. ARTSCAN III: A randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head ve neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(1):38–47.
64. Bourhis J, Sun XS, Sire C, et al. Cetuximab-radiotherapy versus cetuximab-radiotherapy plus concurrent chemotherapy in patients with NO-

- N2a squamous cell carcinoma of the head ve neck (SCCHN): Results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2016;34(15 Suppl):6003.
65. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head ve neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2940–2950.
 66. Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, et al. Cisplatin ve radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head ve neck: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1415–1421.
 67. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head ve neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) ve RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27(10):843–850.
 68. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head ve neck. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2644–2652.
 69. Kish JA, Ensley JF, Jacobs J, et al. A randomized trial of cisplatin (CACP) + 5-fluorouracil (5-FU) infusion ve CACP + 5-FU bolus for recurrent ve advanced squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Cancer* 1985;56(12):2740–2744.
 70. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2659–2665.
 71. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head ve neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5568–5577.
 72. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab ve cisplatin for recurrent ve refractory squamous cell carcinoma of the head ve neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5578–5587.
 73. Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck (SCCHN): Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(14):4888.
 74. Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Eastern cooperative oncology g. phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head ve neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8646–8654.
 75. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head ve neck after failure of platinum-based chemotherapy: An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(4):333–343.
 76. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head ve neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1864–1871.
 77. Kish JA, Weaver A, Jacobs J, et al. Cisplatin ve 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent ve disseminated epidermoid cancer of the head ve neck. *Cancer* 1984;53(9):1819–1824.
 78. Urba SG, Forastiere AA. Systemic therapy of head ve neck cancer: Most effective agents, areas of promise. *Oncology (Williston Park)* 1989;3(4):79–88; discussion 88, 90, 97–78.
 79. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil ve carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head ve neck: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245–1251.
 80. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin ve fluorouracil as single agents ve in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head ve neck. *J Clin Oncol* 1992;10(2):257–263.
 81. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin ve vincristine (CABO) versus cisplatin ve 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck. A phase III study of the EORTC Head ve Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994;5(6):521–526.
 82. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head ve neck cancer: What we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994;21(3):311–319.
 83. Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head ve neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2005;11(4):1434–1440.
 84. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al. Association between cigarette smoking ve mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 1995;332(11):712–717.
 85. Schrijvers D, Johnson J, Jimenez U, et al. Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head ve neck cancer. Head ve Neck Interferon Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1054–1059.
 86. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head ve neck cancer (E1395): An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562–3567.
 87. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II trial of docetaxel ve cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head ve neck. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1593–1599.
 88. Baur M, Kienzer HR, Schweiger J, et al. Docetaxel/cisplatin as first-line chemotherapy in patients with head ve neck carcinoma: A phase II trial. *Cancer*. 2002;94(11):2953–2958.
 89. Moosmann P, Egli F, Stahel RA, et al. Weekly paclitaxel ve carboplatin combination chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Onkologie* 2003;26(6):568–572.
 90. Pivov X, Cals L, Cupissol D, et al. Phase II trial of docetaxel-carboplatin combination in recurrent squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Oncology* 2001;60(1):66–71.
 91. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head ve neck carcinoma. *Cancer*. 2001;92(9):2334–2340.
 92. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–1127.
 93. Mesia R, Rivera F, Kaweckki A, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/ or metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Ann Oncol* 2010;21(10):1967–1973.
 94. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy ve toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171–2177.
 95. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, et al. Cisplatin ve fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head ve neck (SPECTRUM): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):697–710.
 96. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum ve cetuximab failure in head ve neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2016;34(15 Suppl):6011.
 97. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head ve neck (SCCHN): CheckMate 141. *J Clin Oncol* 2016;34(15 Suppl):6009.
 98. Burtress B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–1928.
 99. Seiwert TY, Burtress B, Mehra R, et al. Safety ve clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head ve neck (KEYNOTE-012): An open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956–965.
 100. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for platinum- ve cetuximab-refractory head ve neck cancer: Results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1542–1549.
 101. Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head ve neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Ann Oncol* 2017;28(5_suppl):v628.

24 Nazofarinks Kanseri



Melvin Lee Kiang Chua, Matt Lechner, ve Brigitte B.Y. Ma
Çevirenler : Duygu Ercan Uzundal, Ozan Yazıcı

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Nazofaringeal karsinom (NFK), genellikle farengal reseste (Rosenmüller fossa) ortaya çıkan, baş ve boyun bölgesinin kanserinin ayrı bir antitesidir. NFK'nın spesifik coğrafi ve epidemiyolojik yakınlıkla ilişkili olarak farklı histopatolojik alt tipleri vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) NFK'yı üç alt tipe sınıflandırır: (1) Tip 1, genellikle NFK vakalarının %5'inden azı olup keratinize ve iyi farklılaşmış alt tipidir ve ağırlıklı olarak Batı Kafkas popülasyonunda görülür (yaşa-standardize göre sıklık <1 /100,000 kişi)^{1,2}; (2) Tip 2 ve 3, sıklıkla NFK'nın endemik varyantları olarak bilinmekle birlikte sırasıyla keratinize olmayan iyi diferansiye ve undiferansiye alt tiplerdir. Tip 2 ve 3 sıklıkla NFK'nın endemik varyantları olarak bilinir. Güncel sınıflandırma sisteminde bazaloid skuamöz hücreli karsinom, lenfoepitelyoma ve anaplastik karsinom da tip 3 NFK altında yer almaktadır.

Tip 1 subtipi; Tip 2 ve 3 NFK'dan farklı olarak geçirilmiş Epstein Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu ile ilişkili değildir, ancak bu kanserlerin bir kısmının onkojenik insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu görülmektedir³⁻⁷. İlginç bir şekilde, bu viral enfeksiyonlar çoğu kanserde birbiri dışlamaktadır.⁸ Onkojenik EBV enfeksiyonu yokluğunda tümör hücrelerinde yüksek riskli virüs suslarının varlığı, HPV'nin en azından bazı tip 1 NFK'ların karsinogenezinde rol oynamasına neden olabilir. Ayrıca, bunun prognostik etkileri vardır. Çalışmalar, EBV ile ilişkili NFK'da uzak başarısızlıkların daha sık olduğunu, HPV ile ilişkili NFK da ise daha kötü bir genel sağkalım (OS) ve daha yüksek lokorejyonel nüks oranı olduğunu göstermektedir⁷. EBV enfeksiyonuna ek olarak, endemik bölgelerde genetik yakınlık NFK için baskın bir risk faktörüdür. Endemik NFK'nın patogenezinde diyet ve sigara dahil diğer faktörlerin ayrı ayrı rol oynadığı öne sürülmüştür; ancak tuzlu balık tüketimi dışında kanıtlar sınırlıdır⁹.

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR

NFK'nın Güney Çin, Güneydoğu Asya ve Kuzey Afrika gibi endemik bölgelerdeki kendine özgü etnik-coğrafi dağılımı, genetik ve çevresel faktörlerin NFK gelişme riski üzerindeki etkisini güçlü bir şekilde göstermektedir. Ailesel NFK ve popülasyona dayalı genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), NFK'ya genetik yakınlığın, MHC sınıf 1 moleküllerini ve NOTCH sinyal yolağında ve diğer hücresel işlevlerde yer alan genleri kodlayan kromozomal bölgedeki spesifik HLA haplotipleri ve çoklu germline varyantları ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁰⁻¹³. EBV enfeksiyonu, tip 2 ve 3 NFK için en önemli çevresel risk faktörünü temsil eder. Yakın zamanda, EBV genomundaki nonsinonim BALF2 varyantları, Güney Çin'deki tüm NFK vakalarının yaklaşık %80'inde rol oynadığı gösterilmiştir¹⁴.

EBV ile ilişkili NFK'nın patogenezinde, genetik olarak duyarlı nazofaringeal epitel hücrelerinin kalıcı latent EBV enfeksiyonu edin-

diği ve ardından malign transformasyona uğradığı varsayılmaktadır. Tip II latensi süreci, onkojenik viral proteinlerin (EBNA1, LMP-1 ve LMP-2A) ve kodlamayan RNA'ların (EBER'ler ve miR-BART'lar) ekspresyonuna yol açar. Bu süreç, konakçı genomunda global epigenetik değişiklikleri teşvik ederek klonal ekspansiyona ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Birden fazla genetik ve epigenetik olayın birikimi, tümörü teşvik eden inflamasyon, bağışıklıktan kaçma, kontrolsüz çoğalma ve genomik instabilite ile karakterize olan invaziv bir fenotip sağlar^{12,15-18}. Tümör başlangıcında yer alan erken sürücüler; siklin D1-Rb yolağının disregülasyonu (CCND1 aşırı ekspresyonu veya CDKN2A'nın homozigot silinmesi ile), çoklu tümör supresör genlerin inaktivasyonu (TGFBR219, RASSF1) ve anti-jen sunumunu bozan somatik değişiklikleri (NLRC5 ve MHC-sınıf 1 molekülleri) içerir.

Tüm-ekzom (WES) ve tüm-genom dizileme (WGS) çalışmaları, NF-κB yolunun konstitütif aktivasyonu (örneğin, homozigot delesyon, inaktive edici gen rearanjmanları ve TRAF3, CYLD, NFKBIA ve NLRC5 gibi NF-κB sinyalinin negatif regülatörlerini etkileyen mutasyonlar) ve EBV onkoprotein LMP-1'in aşırı ekspresyonu ile ilişkili somatik değişikliklerin, NFK'nın predominan onkojenik sürücülerini temsil ettiğini ortaya koymuştur^{12,15,16,18}. NFK'nın gelişiminde yer alan diğer moleküler yollar arasında PI3K/AKT/mTOR ve MAPK yolları, kromatin remodeling ve TP53 mutasyonları yer alır. Genel olarak; primer NFK tümörlerinde ERBB1/2, PI3K ve MAPK yollarındaki potansiyel olarak hedeflenebilir kinaz mutasyonlarının prevalansı yalnızca <%5 iken NFK'nın tümör mutasyon yükü 0,9 ile >50 mutasyon /mega baz çifti arasında değişmektedir^{15,16,18,19}. EBV ile indüklenmiş global DNA hipermetilasyonu ve histon modifikasyonu ile ortaya çıkan çok sayıda tümör supresör genin genom-çapında epigenetik susturulması, EBV-ilişkili NFK'nın ayırt edici özelliğidir ve birçok hücrel ve sinyal yollarının bozulmasına neden olur^{20,21}.

TEŞHİS VE TARAMA

İleri evre NFK'da hastalar, boyunda şişlik ve/veya tek taraflı epistaksis, burun tıkanıklığı, kulak çınlaması, baş ağrısı veya kranial nöropatiler gibi lokal semptomlarla kendini gösterebilir. NFK tanısını doğrulamak için, nazofarenks içindeki şüphelenilen alandan alınan biyopsinin histopatolojik değerlendirmesi altın standarttır. Patolojik örneklemeye poliklinik şartlarında ya da genel anestezi altında endoskopi yardımıyla elde edilebilir. Aşık hastalığın belirgin olmadığı, ancak şüphe indeksinin yüksek olduğu bazı durumlarda, kör (genellikle nazofarenksin dört kadranından) veya radyoloji kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsiler yapılır. Şüpheli lenf nodlarının örneklenmesi, ince iğne aspirasyonu (İİA) veya kor biyopsi ile yapılabilir. Ayırıcı tanıları arasında nazofarenks tüberkülozu, adenoid kistik karsinom, lenfoma, melanom ve ekstramedüller plazmasitom da yer alır. İmmünohistokimyasal analiz ve/veya EBER-ISH (EBV-kodlayan RNA'ların in-situ hibridizasyonu) tanı sürecinde tamamlayıcıdır.

kullanılabilecek doğrulanmış bir model (yaş, GTVp, rT kategorisi, önceki RT toksisiteleri ve re-RT dozundan oluşan) bildirilmiştir¹¹⁴. Çin'de yapılmış randomize bir faz II çalışması da 60 Gy'lik daha düşük bir dozun 68 Gy'ye kıyasla yeniden RT toksisitesi riskini önemli ölçüde azalttığını öne sürmüştür¹¹⁵. Re-RT ortamında eş zamanlı kemoterapinin rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir¹¹⁶. Yüksek kaliteli kanıtların azlığı göz önüne alındığında, bir grup uluslararası panelist, lokal olarak tekrarlayan NFK hastalarını yönetirken klinisyenlere yardımcı olmak için birkaç ilgili soruyu ele almak üzere bir kılavuz geliştirmiştir¹¹⁷. R/M-NFK'nın ilk basamak tedavisi için, başlangıçtaki tedavi gemesitabin, 5-FU veya taksonlar içeren platin bazlı bir «doublet» olmalıdır. GP, PFS açısından GP'nin PF'ye göre üstünlüğünü gösteren ufuk açıcı bir randomize faz III çalışmasının sonuçlarına dayanarak birinci basamakta tercih edilen rejimdir (medyan 7.0 aya karşı 5.6 ay)⁹¹. Üç veya daha fazla ajan kullanan rejimler, faz III çalışmalarında ikili ajanlarla doğrudan karşılaştırılmamıştır ve artan toksisitelerle ilişkilidir¹⁷. Genel olarak, faz II/III çalışmalarından elde edilen veriler, R/M-NFK'da birinci basamak kemoterapiyi takiben medyan PFS'nin 7 ila 10 ay ve medyan OS'nin 11 ila 28 ay olduğunu bildirmiştir. Platine refrakter popülasyonda, diğer kemoterapi seçenekleri arasında ılımlı ve kısa süreli klinik yanıtlarla birlikte kapesitabin, vinorelbin ve irinotekan bulunmaktadır¹¹⁸⁻¹²⁰. Birinci basamak kemoterapi ile ilk tedaviden sonra, 5-FU (özellikle kapesitabin) ile idame kemoterapisi endemik bölgelerdeki bazı merkezlerde popülar bir uygulamadır. Çin'den 2021 yılında bildirilen randomize bir faz III çalışma, bu stratejinin bir PFS avantajı sağlayabileceğini göstermiştir, ancak daha uzun takip ile matür OS sonuçlarını beklemekteyiz¹²¹. Kemoterapinin yanı sıra, anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve antivasküler endotelial büyüme faktörü antikorları veya kinaz inhibitörleri karışık sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır ve bu nedenle klinik çalışmalar bağlamı dışında kullanılmamalıdır¹⁷. EBV ile ilişkili NFK, on yıllardır immünoterapi çalışmalarının odak noktası olmuştur ancak 2010'ların ortalarında programlanmış hücre ölümü reseptörü-1 (PD-1) ve ligand-1 (PD-L1) antikorlarının ortaya çıkmasına kadar NFK yönetiminde hiçbir zaman ana akım olarak kabul edilmemiştir¹²². Genel olarak, immünoterapiler EBV'yi hedefleyen ve EBV'yi hedeflemeyen stratejiler olarak kategorize edilebilir. EBV'yi hedefleyen immünoterapi örnekleri arasında EBV'ye spesifik aşılarda veya olog sitotoksik T lenfositlerin (CTL'ler) adaptif yol ile transferi yer almaktadır. EBV'yi hedeflemeyen tedaviler arasında immün kontrol noktası proteinlerine veya EGFR antikor-ilaç konjugatlarına (ADC'ler) karşı monoklonal veya bispesifik antikorlar ve genetik olarak tasarlanmış hücre bazlı tedaviler yer almaktadır¹²². 2015 yılından bu yana, platine refrakter R/M-NFK için faz I/II çalışmalarında çeşitli PD-1 antikorları (örn. nivolumab, pembrolizumab, camrelizumab, toripalimab, tislelizumab) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda bildirilen objektif yanıt oranları, muhtemelen çalışmalar arasındaki farklı örneklem büyüklükleri ve hasta özellikleri nedeniyle %19 ila %34 arasında değişmektedir^{122,123}. Daha sonra, iki randomize çalışma, platine refrakter R/M-NFK'nın ikinci ve üçüncü basamak

tedavisinde PD-1 antikorlarını doktorun seçtiği kemoterapi ile karşılaştırmıştır^{124,125}. KEYNOYE-122, pembrolizumab ile kemoterapiyi karşılaştıran bir faz III çalışmadır. KEYNOTE-122, 233 hastada pembrolizumab ile kemoterapiyi (kapesitabin, gemesitabin veya docetaxel) karşılaştıran bir faz III çalışmasıdır ve ön raporu, pembrolizumab ile PFS ve OS için hiçbir fayda sağlamadığını göstermektedir (124). Diğer, daha uzun medyan OS ve hastalık kontrolü süresine yönelik anlamlı olmayan bir eğilim olmasına rağmen, spartalizumab etkinliği için PFS'nin birincil son noktasını karşılamayan 122 hastada kemoterapi seçimine karşı spartalizumabın randomize bir faz II çalışmasıdır¹²⁵.

R/M-NFK'nın birinci basamak tedavisinde, üç faz III randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmanın sonuçları bildirildi ve bu çalışmalardan ikisi (JUPITER-02, CAPTAIN-1st) yayınlandı^{56,126}. Bu çalışmalar karşılaştırılabilir tasarımlara, örneklem büyüklüğüne ve birincil sonlanım noktalarına (PFS) sahipti; burada R/M-NFK'lı daha önce tedavi görmemiş hastalar, standart GPplasebo ve ardından idame plaseboya karşı GP artı PD-1 inhibitörü ve ardından maksimum 2 yıl süreyle veya hastalık progresyonuna kadar idame PD-1 inhibitörüne 1:1 oranında randomize edildi.

JUPITER-02 çalışması, PFS için HR oranını 0.52 (%95 GA: 0.36–0.74) ve CAPTAIN-1st ise HR oranını 0.54 (%95 GA: 0.39–0.76) olarak bildirdi; sonuçlar her iki çalışmada da kemoterapi-immünoterapi kolu lehineydi. Her iki çalışmada da kemoterapi-immünoterapi kollarında yanıt oranı ve yanıt süresindeki gelişmeler kaydedildi. Bu çalışmalardaki alt grup analizleri, tüm klinik alt gruplarda ve PD-L1 ekspresyon durumundan bağımsız olarak kemoterapi-immünoterapi kolunu destekleyen tutarlı PFS faydası göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, R/M-NFK'da anti-PD-1 antikor tedavisine hasta seçmek için klinikte hiçbir biyobelirteç doğrulanmamış ve rutin olarak kullanılmamıştır. Toripalimab ve camrelizumab şu anda yalnızca Çin'de mevcuttur, ancak toripalimab R/M-NFK'nın birinci basamak tedavisi için ABD FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır. Bu sonuçlara dayanarak, anti-PD-1 antikorları artık en son CSCO ve konsensus kılavuzlarında R/M-NFK'nın birinci ve sonraki basamak tedavisi için terapötik seçenekler olarak dahil edilmektedir, ancak yine de bu denemelerden elde edilen matür OS sonuçlarını beklemekteyiz⁵³. R/M-NFK'nın heterojen prognozu göz önüne alındığında, birinci basamak kemoterapiye iyi yanıt veren hastalarda lokal ablatif yaklaşımlar değerlendirilmiştir. Birinci basamak PF'ye yanıt veren de novo metastatik NFK'lı hastalar için, Çin'de yapılan randomize bir çalışmada radikal lokorejyonel IMRT kullanımının OS ve PFS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir¹²⁷. Bununla birlikte, bu yaklaşımın yararının, anti-PD-1 antikorları veya idame kapesitabin ile veya bunlar olmadan GP ile tedavi edilen hastalarda doğrulanması gerekir. Oligometastatik hastalığı olan hastalarda, cerrahi, stereotaktik RT ve radyofrekans ablasyonu kullanan metastaza yönelik doğrudan tedaviler, uzun vadeli remisyon oranları sağlayan seçeneklerden bazılarıdır¹⁷. Bununla birlikte, bu yaklaşımların survival üzerindeki etkisi ileriye dönük olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Shanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer* 1993;71(8):2689–2697.
- Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012–1024.
- Lo EJ, Bell D, Woo JS, et al. Human papillomavirus ve WHO type I nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2010;120(10):1990–1997.
- Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. HPV-positive/p16-positive/EBV negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 2010;32(5):562–567.
- Chan YH, Lo CM, Lau HY, et al. Vertically transmitted nasopharyngeal infection of the human papillomavirus: Does it play an aetiological role in nasopharyngeal cancer? *Oral Oncol* 2014;50(5):326–329.
- Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, et al. Human papillomavirus ve Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck* 2014;36(4):511–516.
- Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J*

- Radiat Oncol* 2014;88(3):580–588.
8. Tham T, Machado R, Russo DP, et al. Viral markers in nasopharyngeal carcinoma: A systematic review ve meta-analysis on the detection of p16(IN-K4a), human papillomavirus (HPV), ve Epstein-Barr virus (EBV). *Am J Otolaryngol* 2021;42(1):102762.
 9. Guo X, Johnson RC, Deng H, et al. Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *Int J Cancer* 2009;124(12):2942–2947.
 10. Bei JX, Jia WH, Zeng YX. Familial ve large-scale case-control studies identify genes associated with nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2012; 22(2):96–106.
 11. Lu SJ, Day NE, Degos L, et al. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region. *Nature* 1990;346(6283):470–471.
 12. Dai W, Zheng H, Cheung AKL, et al. Whole-exome sequencing identifies MST1R as a genetic susceptibility gene in nasopharyngeal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(12):3317–3322.
 13. Yu GQ, Hsu WL, Coghill AE, et al. Whole-exome sequencing of nasopharyngeal carcinoma families reveals novel variants potentially involved in nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep* 2019;9(1):9916.
 14. Xu M, Yao YY, Chen H, et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet* 2019;51(7):1131–1136.
 15. Li YY, Chung GTY, Lui VWY, et al. Exome ve genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF- κ B pathway activating mutations. *Nat Commun* 2017;8:14121.
 16. Lin DC, Meng X, Hazawa M, et al. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet* 2014;46(8):866–871.
 17. Wong KCW, Hui EP, Lo K-W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(11):679–695.
 18. Tsang CM, Lui VWY, Bruce JP, et al. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. *Semin Cancer Biol* 2020;61:84–100.
 19. Bruce JP, To K-F, Lui VWY, et al. Whole-genome profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals viral-host co-operation in inflammatory NF- κ B activation ve immune escape. *Nat Commun* 2021;12(1):4193.
 20. Dai W, Zheng H, Cheung AK, et al. Genetic ve epigenetic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2016;5(2):16.
 21. Li L, Zhang Y, Fan Y, et al. Characterization of the nasopharyngeal carcinoma methylome identifies aberrant disruption of key signaling pathways ve methylated tumor suppressor genes. *Epigenomics* 2015;7(2):155–173.
 22. Anh VNQ, Van Ba N, Anh DT, et al. Validation of a highly sensitive qPCR assay for the detection of plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Cancer Control* 2020;27(3):1073274820944286.
 23. Li YQ, Khin NS, Chua MLK. The evolution of Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Biol Med* 2018;15(1):1–5.
 24. Feng Y, Xia W, He G, et al. Accuracy evaluation ve comparison of 14 diagnostic markers for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:1779.
 25. Cao SM, Liu Z, Jia WH, et al. Fluctuations of Epstein-Barr virus serological antibodies ve risk for nasopharyngeal carcinoma: a prospective screening study with a 20-year follow-up. *PLoS One* 2011;6(4):e19100.
 26. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2017;377(6): 513–522.
 27. Lam WKJ, Jiang P, Chan KCA, et al. Sequencing-based counting ve size profiling of plasma Epstein-Barr virus DNA enhance population screening of nasopharyngeal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(22): E5115–E5124.
 28. Lam WKJ, Jiang P, Chan KCA, et al. Methylation analysis of plasma DNA informs etiologies of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Nat Commun* 2019; 10(1):3256.
 29. Tay JK, Siow CH, Goh HL, et al. A comparison of EBV serology ve serum cell-free DNA as screening tools for nasopharyngeal cancer: results of the Singapore NPC screening cohort. *Int J Cancer* 2020;146(10):2923–2931.
 30. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/ UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 2016;122(4):546–558.
 31. OuYang PY, Xiao Y, You KY, et al. Validation ve comparison of the 7th ve 8th edition of AJCC staging systems for non-metastatic nasopharyngeal carcinoma, ve proposed staging systems from Hong Kong, Guangzhou, ve Guangxi. *Oral Oncol* 2017;72:65–72.
 32. Ng SH, Chang TC, Ko SF, et al. Nasopharyngeal carcinoma: MRI ve CT assessment. *Neuroradiology* 1997;39(10):741–746.
 33. Chua ML, Ong SC, Wee JT, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31(3):346–354.
 34. Chiang CL, Guo Q, Ng WT, et al. Prognostic factors for overall survival in nasopharyngeal cancer ve implication for TNM staging by UICC: a systematic review of the literature. *Front Oncol* 2021;11:703995.
 35. Feng M, Wang W, Fan Z, et al. Tumor volume is an independent prognostic indicator of local control in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013;8:208.
 36. He YX, Wang Y, Cao PF, et al. Prognostic value ve predictive threshold of tumor volume for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy. *Chin J Cancer* 2016;35(1):96.
 37. Huang CL, Chen Y, Guo R, et al. Prognostic value of MRI-determined cervical lymph node size in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med* 2020; 9(19):7100–7106.
 38. Lin JC, Liang WM, Jan JS, et al. Another way to estimate outcome of advanced nasopharyngeal carcinoma—is concurrent chemoradiotherapy adequate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):156–164.
 39. Tang IQ, Li CF, Li J, et al. Establishment ve validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(1):d1v291.
 40. Huang L, Sim AYL, Wu Y, et al. Lactate dehydrogenase kinetics predict chemotherapy response in recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920970050.
 41. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Prognostic nomogram for refining the prognostication of the proposed 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 2016;122(21):3307–3315.
 42. Huang Y, Feng M, He Q, et al. Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET-CT for nasopharyngeal carcinoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(17):e6721.
 43. Li Q, Zhang J, Cheng W, et al. Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, ve total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review ve meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(37):e8084.
 44. Lee SJ, Kay C-S, Kim Y-S, et al. Prognostic value of nodal SUVmax of 18FFDG PET/CT in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol J* 2017;35(4):306–316.
 45. Lam WKJ, Chan KCA, Lo YMD. Plasma Epstein-Barr virus DNA as an archetypal circulating tumour DNA marker. *J Pathol* 2019;247(5): 641–649.
 46. Ma BBY, Chen YP, Hui EP, et al. Recent advances in the development of biomarkers ve chemoradiotherapeutic approaches for nasopharyngeal carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–11.
 47. Chan ATC, Lo YMD, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA ve residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(21):1614–1619.
 48. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36(20):18777847.
 49. Hui EP, Li WF, Ma BB, et al. Integrating postradiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA ve TNM stage for risk stratification of nasopharyngeal carcinoma to adjuvant therapy. *Ann Oncol* 2020;31(6):769–779.
 50. Lin J-C, Wang W-Y, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350(24):2461–2470.
 51. Guo R, Tang LL, Mao YP, et al. Proposed modifications ve incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2019;125(1):79–89.
 52. Lee VH-F, Kwong DL-W, Leung T-W, et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification. *Int J Cancer* 2019;144(7):1713–1722.
 53. Tang L-L, Chen Y-P, Chen C-B, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis ve treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41(11):1195–1227.
 54. Chen FP, Lin L, Liang JH, et al. Development of a risk classification system combining TN-categories ve circulating EBV DNA for non-metastatic NPC in 10,149 endemic cases. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211052417.
 55. Lv J, Chen Y, Zhou G, et al. Liquid biopsy tracking during sequential chemo-radiotherapy identifies distinct prognostic phenotypes in nasopharyngeal carcinoma. *Nat Commun* 2019;10(1):3941.
 56. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine ve cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre,

- randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162–1174.
57. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ES-MOEURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(4):452–465.
 58. Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer—success ve setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014;110(3):377–384.
 59. Ng WT, Lee MC, Chang AT, et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. *Oral Oncol* 2014;50(5):506–512.
 60. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(23):1761–1770.
 61. Li XY, Chen QY, Sun XS, et al. Ten-year outcomes of survival ve toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2019; 110:24–31.
 62. Yi J, Zhao C, Chen X, et al. The long term results of adding chemotherapy to intensity-modulated radiation therapy in the treatment of stage II nasopharyngeal carcinoma – A multicenter phase 2 study. *Int J Radiat Oncol* 2018;102(3):S125–S125.
 63. Leung SF, Chan AT, Zee B, et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Cancer* 2003;98(2):288–291.
 64. Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: a report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study). *Oral Oncol* 2018;77:16–21.
 65. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy ve radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645–655.
 66. Peng H, Chen B, He S, et al. Efficacy ve toxicity of three induction chemotherapy regimens in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Outcomes of 10-year follow-up. *Front Oncol* 2021;11:765378.
 67. Chen R, Lu Y, Zhang Y, et al. Comparison of therapeutic efficacy ve toxicity of docetaxel, cisplatin, ve fluorouracil (TPF)-based induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy ve chemoradiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(42):e27475.
 68. Kebudi R, Buyukkapu SB, Gorgun O, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: multimodal treatment ve long-term outcome of 92 patients in a single center over a 28-year period. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(12):e29372.
 69. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310–1317.
 70. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III ve IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6730–6738.
 71. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. A randomized trial on addition of concurrent adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011;98(1):15–22.
 72. Chen Y, Sun Y, Liang S-B, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival ve late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer* 2013;119(12):2230–2238.
 73. Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(15):1188–1198.
 74. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy ve toxicity. *Cancer* 2017;123(21):4147–4157.
 75. Lee AWM, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6966–6975.
 76. Loong HH, Ma BB, Leung SF, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):300–304.
 77. Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(8):2131–2136.
 78. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43(9):1399–1406.
 79. Tang LQ, Chen DP, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):461–473.
 80. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, ve doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1401–1410.
 81. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent ve adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2643–2653.
 82. Chi KH, Chang YC, Guo WY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1238–1244.
 83. Kong F, Cai B, Lin S, et al. Assessment of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *J BUON* 2015;20(1):206–211.
 84. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017;75:150–158.
 85. Chen Y-P, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10297):303–313.
 86. Miao JJ, Wang L, Tan SH, et al. Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(15_Suppl):6005.
 87. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel ve cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(2):242–249.
 88. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1509–1520.
 89. Li WF, Chen NY, Zhang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/ without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2019;145(1):295–305.
 90. Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol* 2018;29(3):731–736.
 91. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10054): 1883–1892.
 92. Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, et al. Gemcitabine ve cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(12): 1124–1135.
 93. Chen Y-P, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO ve ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(7):840–859.
 94. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes ve toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):286–293.
 95. Li X, Kitpanit S, Lee A, et al. Toxicity profiles ve survival outcomes among patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2113205.
 96. Peng YL, Chen L, Shen GZ, et al. Interobserver variations in the delineation of target volumes ve organs at risk ve their impact on dose distribution in intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2018;82:1–7.

97. Zhang S, Yang S, Xu P, et al. Variations of clinical target volume delineation for primary site of nasopharyngeal cancer among five centers in China. *Front Oncol* 2020;10:1572.
98. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126(1):25–36.
99. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline on dose prioritization ve acceptance criteria in radiation therapy planning for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(3):567–580.
100. Corry J, Ng WT, Moore A, et al. Can radiation therapy quality assurance improve nasopharyngeal cancer outcomes in low- ve middle-income countries: Reporting the first phase of a prospective international atomic energy agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(5):1227–1236.
101. Zhao C, Miao JJ, Hua YJ, et al. Locoregional control ve mild late toxicity after reducing target volumes ve radiation doses in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy (IC) followed by concurrent chemoradiotherapy: 10-year results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):836–844.
102. Miao J, Di M, Chen B, et al. A prospective 10-year observational study of reduction of radiation therapy clinical target volume ve dose in early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(4):672–682.
103. Sanford NN, Lau J, Lam MB, et al. Individualization of clinical target volume delineation based on stepwise spread of nasopharyngeal carcinoma: Outcome of more than a decade of clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(3):654–668.
104. Kwong DL, Nicholls J, Wei WI, et al. The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 85(7):1446–1453.
105. Yen RF, Hung RL, Pan MH, et al. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas ve comparison with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003;98(2):283–287.
106. Liu T, Xu W, Yan WL, et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol* 2007;85(3):327–335.
107. Lee AWM, Lee VHF, Ng WT, et al. A systematic review ve recommendations on the use of plasma EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2021;153:109–122.
108. Chen FP, Huang XD, Lv JW, et al. Prognostic potential of liquid biopsy tracking in the posttreatment surveillance of patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2020;126(10):2163–2173.
109. Poh SS, Soong YL, Sommat K, et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current status ve perspectives. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41(5):361–370.
110. Zhou GQ, Wu CF, Deng B, et al. An optimal posttreatment surveillance strategy for cancer survivors based on an individualized risk-based approach. *Nat Commun* 2020;11(1):3872.
111. Yang J, Song X, Sun X, et al. Outcomes of recurrent nasopharyngeal carcinoma patients treated with endoscopic nasopharyngectomy: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10(8):1001–1011.
112. Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):381–390.
113. Chua MLK, Ng WT, Lee AWM. Re-irradiation versus surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Oncol* 2021;22(6):e217.
114. Li YQ, Tian YM, Tan SH, et al. Prognostic model for stratification of radioresistant nasopharynx carcinoma to curative salvage radiotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36(9):891–899.
115. Tian YM, Zhao C, Guo Y, et al. Effect of total dose ve fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial. *Cancer* 2014;120(22):3502–3509.
116. Ng WT, Ngan RKC, Kwong DLW, et al. Prospective, multicenter, phase 2 trial of induction chemotherapy followed by bio-chemoradiotherapy for locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):630–638.
117. Ng WT, Soong YL, Ahn YC, et al. International recommendations on reirradiation by intensity modulated radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(3):682–695.
118. Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent ve metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol* 2003;39(4):361–366.
119. Chen C, Wang FH, Wang ZQ, et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol* 2012;48(11):1146–1151.
120. Poon D, Chowbay B, Cheung YB, Leong SS, Tan EH. Phase II study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103(3):576–581.
121. Liu GY, Li WZ, Wang DS, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy plus best supportive care vs best supportive care alone on progression-free survival among patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma who had received induction chemotherapy: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022:e217366. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7366.
122. Ma BBY, Hui EP, Chan ATC. The expanding universe of checkpoint inhibitors for nasopharyngeal cancer. *Nat Med* 2021;27(9):1512–1513.
123. Lv J-W, Li J-Y, Luo L-N, Wang Z-X, Chen Y-P. Comparative safety ve efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, ve their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):159.
124. Even C, Wang HM, Li SH, et al. Phase II, randomized study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, versus chemotherapy in patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2021; 27(23):6413–6423.
125. Chan ATC, Lee VHF, Hong RL, et al. Results of KEYNOTE-122: A phase III study of pembrolizumab (pembro) monotherapy vs chemotherapy (chemo) for platinum-pretreated, recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Ann Oncol* 2012;32:S786–S817.
126. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multi-center randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2021;27(9):1536–1543.
127. You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy ve safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1345–1352.

25

Larenks ve Hipofarenks Kanserleri



William M. Mendenhall, Peter T. Dziegielewski, ve Lara A. Dunn

Çevirenler : Kadriye Bir Yücel, Ozan Yazıcı

GİRİŞ

Larenks ve hipofarenks kanserleri diğer baş boyun kanserlerine göre nispeten nadirdir. 2021'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni kanser vakalarının yaklaşık %1,6'sını oluşturması beklenmektedir¹. Faringeal kanserli hastaların sayısı orofarenks ve nazofarenks kanserlerini de içereceğinden ve bu hastaların küçük bir kısmında hipofaringeal maligniteler olacağından, tahmin edilen vaka sayısı olması gerekenden biraz daha yüksektir. Hastaların çoğunluğu kadın ve 40 yaş üzeri olup bütün ve/veya alkol kullanımı vardır. Hastaların, bütün kullanımına bağlı başka bir primer maligniteleri olup sekonder bir baş ve boyun kanseri geliştirme riski yüksektir^{2,3}.

LARİNKS

Larenks kanseri birincil olarak sigara içimi ile ilişkili olsa da⁴, human papilloma virüsü (HPV) negatif olma durumunun, larenks ve hipofarenkste lokal olarak ilerlemiş skuamöz hücreli karsinom (SCC) 'leri olan hastalarda daha kötü bir prognoza işaret edebileceğine dair kanıtlar vardır⁵. Alkolün etkisi belirsizliğini korumaktadır ancak larenks için diğer baş ve boyun bölgelerine göre daha az etkili bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir⁴.

Anatomi

Larenks supraglottis, glottis ve subglottis olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Supraglottis, epiglottis (infra- ve suprahoid), ses telleri, ventriküllerin lateral ve superior yüzeyleri, ariepiglottik kıvrımlar ve aritenoidlerden oluşur; aritenoidler, krikoid üzerinde eklem yapan kıkırdaklardır. Glottis, gerçek ses tellerini ve anterior komissürü içerir. Subglottis 2 cm uzunluğundadır ve ventriküler apeksin 10 mm altından krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanır. Pre-epiglottik boşluk, posterior epiglottis, superiorda hyoepiglottic ligament ve vallecula ve anteriorda ve lateralde tiroid kıkırdak ve tirohiyoid membran ile sınırlıdır. Supraglottis, zengin bir kılcal lenfatik pleksusa sahiptir. Lenfatik gövdeler, pre-epiglottik boşluktan ve tirohiyoid membrandan iki taraflı seviye II lenf nodlarına geçer. Birkaç gövde doğrudan seviye III veya seviye IV lenf nodlarına drene olur. Esasen gerçek ses tellerinin kılcal lenfatikleri yoktur. Subglottik alan nispeten az sayıda kılcal lenfatik içerir. Lenfatik sistem, krikotiroid membrandan tiroid isthmus bölgesindeki orta hattaki pretrakeal (Delphian) nodlarına ve/veya IV. seviye lenf nodlarına drene olur. Subglottis ayrıca krikotrakeal membrandan arkaya drene olur ve bazı lenfatikler ise paratrakeal (seviye VI) lenf nodlarına giderken, diğerleri düzey IV lenf nodlarına drene olur.

Patoloji

Neredeyse tüm larenks kanserleri yüzey epitelden kaynaklanır ve skuamöz hücreli karsinomlardır. Küçük tükürük bezi tümörleri nadirdir; yumuşak doku sarkomları, lenfomalar, nöroendokrin karsinomlar ve plazmasitomlar daha da nadirdir. Hemanjiyomlar,

kondromlar ve osteokondrom vakaları bildirilmiştir, ancak bunların malign olma olasılığı nadirdir. Karsinoma in situ (CIS) ve invaziv SCC arasında ayırım yapmak çoğu zaman güçtür çünkü ses tellerinin fokal biyopsileri mikroinvazyon alanını gözden kaçırabilir ve vokal kord lezyonunun mukozal sıyırılması, bazal membran bölgesinin tam olarak değerlendirilmesini engelleyen bir örnekle sonuçlanır. Bununla birlikte, hem CIS hem de mikroinvaziv SCC, endoskopik transoral lazer rezeksiyon veya RT ile aynı şekilde tedavi edilir⁶. Çoğu vokal kord SCC'si ya iyi ya da orta derecede iyi diferansiyedir. Birkaç durumda, iğsi hücre bileşeni olan SCC'ler gözlenebilir. Karsinomlu hastaların yaklaşık %1 ila %2'sinde ses tellerinde verrüköz karsinom oluşur. Supraglottik SCC'ler daha az farklılaşmıştır; verrüköz kanserler nadirdir.

Yayılım paternleri

Supraglottik larenks

Lezyonlar, kıkırdağı yok etme veya bitişik yapılara yayılma eğilimi az olan ekzofitik bir büyüme modeli sergileyebilir. Ayrıca kıkırdağı infiltrate ederek destrükte edebilir. Vallecula'yı, epiglot öncesi boşluğu, lateral faringeal duvarları ve supraglottisin geri kalanını invaze etme eğilimindedirler. Yalancı ses teli kanserleri genellikle submukozaldır. Ariepiglottik kıvrımdan çıkarlar, piriform sinüsün medial duvarını invaze etme eğilimindedir. Vokal kordların aşağı invazyonu genellikle geç bir fenomendir ve subglottik yayılım sadece ilerlemiş lezyonlarda meydana gelir. Ses tellerinin üzerine veya altına uzanan lezyonlar, kordlar hareketli olsa bile kıkırdak invazyonu açısından yüksek risk altındadır⁷.

Gerçek vokal kord

Lezyonların çoğu ses telinin serbest kenarında ve üst yüzeyinde başlar. Yaklaşık üçte ikisi, genellikle kordun ön üçte ikisi olan bir kordla sınırlıdır. Anterior komissüre uzanım sıktır. Lezyon büyüdükçe ventriküle, yalancı korda, aritenoidlerin vokal sürecine ve subglottise uzanır. Kanserler daha sonra vokal ligamanti ve tiroaritenoid kasları invaze eder ve sonunda tiroid kıkırdağı ulaşır ve burada kıkırdağı invaze etmek yerine paraglottik boşlukta yukarı veya aşağı doğru büyüme eğilimi gösterirler. Konus elastikus başlangıçta subglottik genişlemeye karşı bir bariyer görevi görür. İlerlemiş lezyonlar sonunda boyun ve/veya tiroid bezine girmek için tiroid kıkırdak veya tirokrikoid membranı invaze eder.

Subglottik larenks

Subglottik kanserler nadirdir ve krikoid kıkırdağı erken tutar. Vokal kord fiksasyonu yaygındır.

Lenfatik

Supraglottik: Lenfatik drenaj önce seviye II lenf nodlarına daha sonra seviye III ve IV'e olur⁸. Tanı anında klinik olarak pozitif nodların insidansı %55'tir; %16'sı iki taraflıdır⁸. Elektif boyun diseksiyonu, vakaların %16 ila %26'sında patolojik olarak pozitif lenf

TABLO 25.4

Piriform Sinüs Karsinomu: Düşük Doz Radyasyon Tedavisi + Parsiyel Laringofarenjektomi veya Total Larenjektomi + Parsiyel Farenjektomi (Washington Üniversitesi, St. Louis, 1964–1974)

Sonuçlar	PLP (80 hasta) ^a	TLP (57 hasta) ^b
Lokal nüks ± boyun nüksü	14%	14%
Boyun nüksü ± uzak metastaz	9%	23%
(Primer kontrol altında)	11%	21%
Sadece uzak metastaz 5 yıllık sağkalım (hastalık yokken)	40%	22%

^a T1, 70 hasta; T2–T4, 10 hasta (AJCC evrelemesi),

^b T1, 35 hasta; T2–T4, 22 hasta (AJCC evrelemesi),

^c Dört hasta kurtarıldı

PLP, parsiyel laringofarenjektomi; TLP, total laringofarenjektomi. Veriler "Marks JE, Kurnick B, Powers WE, Ogura JH. Piriform sinüs karsinomu: tedavi sonuçlarının ve başarısızlık modellerinin analizi. *Kanser* 1978;41:1008–1015." isimli çalışmadan alınmıştır.

Cerrahi ile tedavi edilen ileri evre hipofarengeal kanserlerin 5 yıllık genel sağkalım oranı %60 ila %70 ve hastalısız sağkalımı %50 ila %60 arasındadır. Aynı özelliklere sahip hastaların primer RT bazlı yöntemlerle tedavi edilmesi durumunda oranları sırasıyla %41 ve %35'tir⁶⁸. Postoperatif RT/KRT eklenmesi ile sağkalım önemli ölçüde artmaktadır. EORTC tarafından yapılan randomize bir çalışma, primer cerrahi ve postoperatif RT ile KRT yaklaşımı arasında sağ-

kalım açısından fark olmadığını ortaya koymuştur, ancak indüksiyon kemoterapisi ile KRT yaklaşımında cerrahinin kurtarma amaçlı rezerve edildiği belirtilmiştir.

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Posterior Farengeal Duvar

Cerrahi Komplikasyonları: Cerrahinin komplikasyonları, yukarıda larengeal kanserler için belirtilenlerle aynıdır.

Radyoterapi Komplikasyonları: Mendenhall ve ark.⁶⁶, Florida Üniversitesi'nde tedavi edilen 170 hastada dokuz ölümcül komplikasyon (%5) gözlemlemiştir. Yirmi beş hastada (%15) kalıcı beslenme tüpü (17 hasta), yumuşak doku ve/veya kemik nekrozu (7 hasta) ve kalıcı trakeostomi (1 hasta) gibi ciddi olmayan komplikasyonlar yaşanmıştır.

Piriform Sinüs

Cerrahi Komplikasyonları: Parsiyel laringofarenjektomi komplikasyonları arasında %12 oranında operasyonel mortalite, fistül, aspirasyon ve disfaji bulunmaktadır⁶⁷. Total laringofarenjektomi komplikasyonları arasında ise %11 tedaviye bağlı mortalite, fistül ve faringeal darlık bulunmaktadır⁶⁷. RT eklenmesiyle komplikasyon oranı artmaktadır.

Radyoterapi Komplikasyonları: Ana RT komplikasyonu larengeal nekrozdur. Mendenhall ve ark.⁶⁶, 16 hastada (%12) ciddi geç komplikasyonlar yaşandığını bildirmiştir.

Kurtarma Tedavisi Komplikasyonları: RT başarısızlıklarının cerrahi kurtarma girişimleri önemli oranda operatif morbidite ve mortaliteye neden olur; az sayıda hastada iyileşme sağlanır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Synchronous ve metachronous squamous cell carcinomas of the head ve neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1358–1362.
3. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963–968.
4. Vincent RG, Marchetta F. The Relationship of the use of tobacco ve alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. *Am J Surg* 1963;106:501–505.
5. Bates JE, Morris CG, Hitchcock KE, et al. Locally advanced hypopharyngeal ve laryngeal cancer: Influence of HPV status. *Radiother Oncol* 2019;1406–9.
6. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Curative-intent radiotherapy for glottic carcinoma in situ. *Head Neck* 2020;42(12):3515–3517.
7. Pillsbury HR, Kirchner JA. Clinical vs histopathologic staging in laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol* 1979;105(3):157–159.
8. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory ve digestive tracts. *Cancer* 1972;29(6):1446–1449.
9. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):461–466.
10. Olsen KD, DeSanto LW, Pearson BW. Positive delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1987;97(9):1033–1037.
11. Lederman M. The place of radiotherapy in the treatment of cancer of the larynx. *Ann Radiol (Paris)* 1961;4:433–454.
12. Sjogren EV. Transoral laser microsurgery in early glottic lesions. *Curr Otolaryngol Rep* 2017;5(1):56–68.
13. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1–T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100(9):1786–1792.
14. Canis M, Ihler F, Martin A, et al. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck* 2015;37(6):889–895.
15. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy ve irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(4):725–732.
16. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1997; 15(6):2394–2402.
17. Dziegielewski PT, Reschly WJ, Morris CG, et al. Tumor volume as a predictor of survival in T3 glottic carcinoma: A novel approach to patient selection. *Oral Oncol* 2018;79:47–54.
18. Mo HL, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review ve meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2017;32(2):461–467.
19. Weinstein GS, El-Sawy MM, Ruiz C, et al. Laryngeal preservation with supracricoid partial laryngectomy results in improved quality of life when compared with total laryngectomy. *Laryngoscope* 2001;111(2):191–199.
20. Mendenhall WM, Morris CG, Stringer SP, et al. Voice rehabilitation after total laryngectomy ve postoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(10):2500–2505.
21. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size ve overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):77–82.
22. Gluckman JL, Hamaker RC, Schuller DE, et al. Surgical salvage for stomal recurrence: a multi-institutional experience. *Laryngoscope* 1987;97(9): 1025–1029.
23. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Head Neck* 2003;25(7):535–542.
24. Mancuso AA, Mukherji SK, Schmalfuss I, et al. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(2):631–637.
25. Dziegielewski PT, Kang SY, Ozer E. Transoral robotic surgery (TORS) for laryngeal ve hypopharyngeal cancers. *J Surg Oncol* 2015;112(7):702–706.
26. Lechien JR, Fakhry N, Saussez S, et al. Surgical, clinical ve functional outcomes of transoral robotic surgery for supraglottic laryngeal cancers: A systematic review. *Oral Oncol* 2020;109:104848.

27. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus neck dissection in advanced head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(15):1444–1454.
28. Krishnan G, Krishnan S. Transoral robotic surgery total laryngectomy: Evaluation of functional ve survival outcomes in a retrospective case series at a single institution. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2017;79(4):191–201.
29. Mendenhall WM, Riggs CE, Vaysberg M, et al. Altered fractionation ve adjuvant chemotherapy for head ve neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32(7):939–945.
30. Somerset JD, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Planned postradiotherapy bilateral neck dissection for head ve neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2001; 22(6):383–386.
31. Yan F, Li H, de Almeida JR, et al. Microscopic extranodal extension in HPV-negative head ve neck cancer ve the role of adjuvant chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;165(4):536–549.
32. Garcia-Serra A, Hinerman RW, Amdur RJ, et al. Radiotherapy for carcinoma in situ of the true vocal cords. *Head Neck* 2002;24(4):390–394.
33. Lee HS, Chun BG, Kim SW, et al. Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. *Laryngoscope* 2013;123(11): 2670–2674.
34. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–1690.
35. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy ve radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091–2098.
36. Garcia Lorenzo J, Montoro Martinez V, Rigo Quera A, et al. Modifications in the treatment of advanced laryngeal cancer throughout the last 30 years. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(9):3449–3455.
37. Roux M, Dassonville O, Ettaiche M, et al. Primary total laryngectomy ve pharyngolaryngectomy in T4 pharyngolaryngeal cancers: Oncologic ve functional results ve prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134(3):151–154.
38. Francis E, Matar N, Khoueiri N, et al. T4a laryngeal cancer survival: retrospective institutional analysis ve systematic review. *Laryngoscope* 2014;124(7): 1618–1623.
39. Dziegielewski PT, O'Connell DA, Klein M, et al. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41(Suppl 1):S56–64.
40. Cervenká BP, Rao S, Farwell DG, et al. Efficacy of Laryngectomy alone for treatment of locally advanced laryngeal cancer: A stage ve subsite specific survival analysis. *Clin Otolaryngol* 2017;43(2):544–552.
41. Al-Gilani M, Skillington SA, Kallogjeri D, et al. Surgical vs Nonsurgical treatment modalities for T3 glottic squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(10):940–946.
42. Sanabria A, Chaves ALF, Kowalski LP, et al. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx* 2017;44(1):18–25.
43. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(12):1270–1276.
44. Fuller CD, Mohamed AS, Garden AS, et al. Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous cell carcinomas: Improved functional outcomes ve survival with modern therapeutic approaches. *Head Neck* 2016;38(12):1739–1751.
45. Mendenhall WM, Strojjan P, Lee AWM, et al. Radiotherapy in the management of glottic squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2020;42(12):3558–3567.
46. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, et al. T3 ve T4 true vocal cord squamous carcinomas treated with external beam irradiation: a single institution's 35-year experience. *Am J Clin Oncol* 2007;30(2):181–185.
47. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1011–1021.
48. Jesse RH. The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. *Laryngoscope* 1975;85(9):1424–1429.
49. Skolnik EM, Yee KF, Wheatley MA, et al. Carcinoma of the laryngeal glottis therapy ve end results. *Laryngoscope* 1975;85(9):1453–1466.
50. Vermund H. Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the TNM system of staging. *A review. Cancer* 1970;25(3):485–504.
51. Stewart JG, Jackson AW. The steepness of the dose response curve both for tumor cure ve normal tissue injury. *Laryngoscope* 1975;85(7):1107–1111.
52. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al. T4NOMO glottic cancer: an analysis of dose-time volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(11):1507–1512.
53. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck* 2002;24(5):456–467.
54. Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer: U.T. M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy. *Laryngoscope* 1990;100(8):831–836.
55. Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(8):680–688.
56. Chiesa Estomba CM, Reinosa FA, Velasquez AO, et al. Complications in CO2 laser transoral microsurgery for larynx carcinomas. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2016;20(2):151–155.
57. Kirchner JA. Pyriform sinus cancer: a clinical ve laboratory study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975;84(6):793–803.
58. Ogura JH, Biller HF, Wette R. Elective neck dissection for pharyngeal ve laryngeal cancers. An evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80(5):646–650.
59. Lallemand B, Moriniere S, Ceruse P, et al. Transoral robotic surgery for squamous cell carcinomas of the posterior pharyngeal wall. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(12):4211–4216.
60. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Evaluation of pretreatment computed tomography as a predictor of local control in T1/T2 pyriform sinus carcinoma treated with definitive radiotherapy. *Head Neck* 1998;20(2): 159–168.
61. Durmus K, Kucur C, Uysal IO, et al. Feasibility ve clinical outcomes of transoral robotic surgery ve transoral robot-assisted carbon dioxide laser for hypopharyngeal carcinoma. *J Craniofac Surg* 2015;26(1):235–237.
62. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. Primary radiotherapy for squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(7):1857–1862.
63. Martin A, Jackel MC, Christiansen H, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008;118(3):398–402.
64. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Head Neck* 1995;17(3):190–198.
65. Newlin HE, Amdur RJ, Riggs CE, et al. Concomitant weekly cisplatin ve altered fractionation radiotherapy in locally advanced head ve neck cancer. *Cancer* 2010;116(19):4533–4540.
66. Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2(4):e113–119.
67. Marks JE, Kurnik B, Powers WE, et al. Carcinoma of the pyriform sinus. An analysis of treatment results ve patterns of failure. *Cancer* 1978;41(3):1008–1015.
68. Harris BN, Biron VL, Donald P, et al. Primary surgery vs chemoradiation treatment of advanced-stage hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(7):636–640.
69. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research ve Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head ve Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):890–899.

26

Orofarenks Kanserleri



Michelle L. Mierzwa, Keith A. Casper, ve Paul L. Swiecicki
Çevirenler : Burcu Ulaş Kahya, Ozan Yazıcı

HPV POZİTİF VS HPV NEGATİF OROFARİNKSK SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERLERİN PATOFİZYOLOJİSİ

HPV Pozitif Orofaringeal Skuamöz Hücreli Karsinom

HPV Enfeksiyonu ve HPV ilişkili Orofaringeal Kanserler

Orofaringeal skuamöz hücreli karsinom; insan papilloma virusu (HPV) insidansındaki artışa bağlı olarak sıklığı artan kanserlerden biridir. 1988 ve 2002 yılları arasında görülme sıklığı %225 artmıştır¹ ve 2040 yılına kadar vaka sayısının artmaya devam etmesi beklenmektedir¹. Bu eğilimleri ve enfeksiyon ile malignite gelişimi arasındaki süreyi en iyi şekilde anlamak için HPV enfeksiyonunun üzerinde durmak önemlidir. Onkogenik potansiyellerine göre yüksek riskli ve düşük riskli olarak gruplandırılmış 37'den fazla HPV tipi bulunmaktadır. En yaygın yüksek riskli HPV tipi; oral enfeksiyon oranı %1 olan tip 16'dır. HPV enfeksiyonu, tükürük de dahil olmak üzere vücut sıvılarının transferi yoluyla gerçekleşir ve 30-34 ve 60-64 yaş gruplarında en yüksek prevalansın olduğu bimodal yaş dağılımı vardır. Oral HPV enfeksiyonu sıklığındaki artışın; cinsel partner sayısı, günlük içilen sigara sayısı ve cinsiyet (erkeklerde kadınlara göre daha sık) gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir³. Çoğu HPV enfeksiyonu bir yıl içerisinde elimine edilmektedir ve malignite ile sonuçlanmamaktadır⁴. Bununla birlikte persistan yüksek riskli enfeksiyonu olan hastalarda HPV ilişkili orofaringeal kanser gelişme riski vardır. Malignite gelişimi enfeksiyondan itibaren 10 ila 20 yıldan daha uzun bir süre görülmemektedir ve bu da taramayı zorlaştırmaktadır⁵.

Viral Karsinogenez

HPV, mikrohasarlar nedeniyle açığa çıkan tonsiller kript epitelindeki bazal hücreleri enfekte eder. HPV, çoğu virüsün aksine yeni viryonların sentezi için enfekte hücrelerin farklılaşmasına bağlıdır. Bu bazal hücreler, epiteldeki tek çoğalan hücrelerdir ve böylece viral replikasyonu kolaylaştırmada konakçı görevi görmektedirler⁶. HPV başlangıçta replikasyonu için konak enzimlerine dayanan bir epizomdur; ancak karsinogenez sırasında virüs konak genomuna entegre olur⁷. Viral genom yedi erken (E1, E2, E4, E5, E6, E7) ve iki geç (L1, L2) proteini kodlar; bunlar da E6 ve E7 HPV ilişkili malignitelerin gelişiminde merkezi rol oynayan tamamlayıcı onkoproteinler olarak işlev görür. E7 proteini, Rb proteinlerine bağlanarak onların parçalanmasını ve E2F transkripsiyon faktörünün salınmasını hedefler⁹. Bu transkripsiyon faktörlerinin serbest bırakılması; S fazı genlerinin (örn: p16) ekspresyonu, S fazına giriş ve DNA sentezi ile sonuçlanır (6, 10). Bununla birlikte, diğer moleküler aberasyonların yokluğunda E7'nin Rb'ye bağlanması, p53 sentezi yoluyla hücre büyümesinin engellenmesine ve apoptoza yol açar¹¹. E6 proteini çe-

şitli mekanizmalarla p53 degradasyonuna neden olarak bu önemli kontrol noktasının üstesinden gelir. E6 sitozolik p53'e ve bir ubiquitin ligaza bağlanır, bu da p53'ün ubiquitilasyonuna ve proteazomal degradasyonuna yol açar¹². İkincil bir mekanizma p53'e doğrudan bağlanmasıdır, bu da p53'ün DNA'ya bağlanma yeteneğinin engellenmesiyle sonuçlanır¹³. E7 ve E6'nın ortak çalışması transformasyonun gelişimi için gereklidir ve hücrel proliferasyon ile ölümsüzlüğe neden olmaktadır. Bununla birlikte, malign transformasyon genomik anormalliklerin gelişimi ve konakçı bağışıklık sisteminden kaçınma gibi başka faktörleri de gerektirir¹⁴⁻¹⁶.

HPV Negatif Orofaringeal Skuamöz Hücreli Karsinom

HPV ile ilişkili orofarenks kanseri dramatik bir şekilde artmasına rağmen, HPV-negatif orofarenks kanseri insidansı azalmaktadır. HPV-negatif orofarenks kanseri insidansı 1988 ve 2004 yılları arasında %50 oranında azalmıştır¹. Baş ve boyun diğer bölgelerindeki skuamöz hücreli karsinomlara (SCC) benzer şekilde, tütün ve alkol HPV-negatif orofarenks kanseri ile yakından ilişkilidir^{17,18}. HPV-ilişkili orofarenks kanserinde viral onkoproteinler tarafından yönlendirilen transformasyonun aksine; TP53, CDKN2A, CCND1 ve MYC'de amplifikasyonlar ve homozigot delesyonlar yaygın olarak görülmektedir.

ANATOMİ

Orofarenks, ağız boşluğunun hemen arkasındaki anatomik bölgedir. Aynı zamanda nazofarenksin direkt altındadır. Orofarenksin başlangıcını belirleyen birkaç nokta bulunmaktadır. Süperomedialde, sert ve yumuşak damağın birleşim yeri orofarinksin başlangıcını işaret eder. Lateralde, anterior tonsiller sütun orofarinksin ağız boşluğundan ayırır ve sirkumvallat papilla ağız boşluğu ile orofarinksin dilde birleştiği yeri belirtir. Orofarenks; yumuşak damak, palatin tonsiller, dil tabanı ve posterior farengeal duvarı içeren dört tanımlanmış bölgeden oluşur. Glossotonsiller sulkus (GTS), tonsil ve dil tabanı arasındaki anatomik sınırlar kullanılan bir başka terimdir.

GTS'de ortaya çıkan tümörler, lezyonun büyük kısmının bulunduğu yere göre dil tabanı veya tonsil olarak adlandırılır. Bu bölge, tonsil ve dil tabanı ile dil tabanı ve posterior farengeal duvar arasındaki geçiş bölgesidir. Nazofarenksin arka duvarını orofarenksin arka duvarından ayıran anatomik işaret, yumuşak damaktan uzanan horizontal bir çizgidir. Orofarenksin arka duvarını hipofarenksten ayıran anatomik işaret, epiglotun ucundan uzatılan horizontal bir çizgidir.

Tonsiller Fossa/Glossotonsillar Sulkus

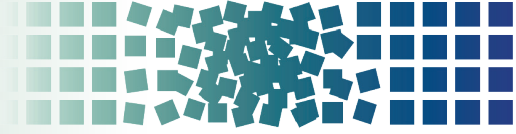
Tonsiller fossa; anteriorda anterior tonsiller sütun (palatofarengeal kas), posteriorda posterior tonsiller sütun (palatofarengeal kas) ve inferiorda GTS ve faringoepiglottik kıvrım ile sınırlanır. Faringeal

KAYNAKLAR

1. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus ve rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32):4294–4301.
2. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012;307(7):693–703.
3. D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: Risk-groups for oncogenic oral HPV infection ve oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(12):3065–3069.
4. Kreimer AR, Campbell CMP, Lin HY, et al. Incidence ve clearance of oral human papillomavirus infection in men: The HIM cohort study. *Lancet* 2013;382(9895):877–887.
5. Mork J, Lie AK, Glatre E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2001; 344(15):1125–1131.
6. Cheng S, Schmidt-Grimminger DC, Murrant T, et al. Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes Dev* 1995;9(19):2335–2349.
7. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, et al. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLoS Pathog* 2005;5(4):e1000397.
8. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology ve life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F55–F70.
9. Dyson N, Howley PM, Münger K, et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243(4893):934–937.
10. Zerfass K, Schulze A, Spitkovsky D, et al. Sequential activation of cyclin E ve cyclin A gene expression by human papillomavirus type 16 E7 through sequences necessary for transformation. *J Virol* 1995;69(10):6389–6399.
11. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010;10(8):550–560.
12. Huijbregtse JM, Scheffner M, Howley PM. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J* 1991;10(13):4129–4135.
13. Lechner MS, Laimins LA. Inhibition of p53 DNA binding by human papillomavirus E6 proteins. *J Virol* 1994;68(7):4262–4273.
14. Patel D, Incassati A, Wang N, et al. Human papillomavirus type 16 E6 ve E7 cause polyploidy in human keratinocytes ve up-regulation of G2-Mphase proteins. *Cancer Res* 2004;64(4):1299–1306.
15. Duensing S, Munger K. The human papillomavirus type 16 E6 ve E7 oncoproteins independently induce numerical ve structural chromosome instability. *Cancer Res* 2002;62(23):7075–7082.
16. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, et al. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. *J Biol Chem* 2000;275(10):6764–6769.
17. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive ve human papillomavirus type 16-negative head ve neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407–420.
18. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol ve tobacco with HPV16-associated head ve neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1801–1810.
19. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head ve neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–582.
20. Dziegielewska PT, O'Connell DA, Szudek J, et al. Neck metastases in oropharyngeal cancer: Necessity ve extent of bilateral treatment. *Head Neck* 2013;35(10):1461–1467.
21. Spector ME, Chinn SB, Bellile E, et al. Exploration for an algorithm for deintensification to exclude the retropharyngeal site from advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(4):313–318.
22. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive ve the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79(1):15–20.
23. Kang SY, Dziegielewska PT, Old MO, et al. Transoral robotic surgery for carcinoma of unknown primary in the head ve neck. *J Surg Oncol* 2015; 112(7):697–701.
24. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory ve digestive tracts. *Cancer* 1972;29(6):1446–1449.
25. Fisch U. Lymphography of the Cervical Lymphatic System. Philadelphia: W. B. Saunders; 1968.
26. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Head Neck* 1995;17(3):190–198.
27. Al-Othman MO, Morris CG, Hinerman RW, et al. Distant metastases after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Head Neck* 2003;25(8):629–633.
28. Spector ME, Chinn SB, Bellile E, et al. Matted nodes as a predictor of distant metastasis in advanced-stage III/IV oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(2):184–190.
29. Billfalk-Kelly A, Yu E, Su J, et al. Radiologic extranodal extension portends worse outcome in cN+ TNM-8 stage I human papillomavirus-mediated oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(5):1017–1027.
30. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L, et al. HPV status ve second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:36.
31. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
32. Huang SH, Xu W, Waldron J, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage ve prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015;33(8):836–845.
33. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery ve neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): An open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1349–1359.
34. Trotti A, Fu KK, Pajak TF, et al. Long term outcomes of RTOG 90-03: A comparison of hyperfractionation ve two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head ve neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):S70–S71.
35. Mendenhall WM, Riggs CE, Vaysberg M, et al. Altered fractionation ve adjuvant chemotherapy for head ve neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32(7):939–945.
36. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus ve survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35.
37. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head ve neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145–153.
38. Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head ve neck cancer: Promises ve pitfalls. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2618–2623.
39. Mendenhall WM, Mancuso AA. Radiotherapy for head ve neck cancer—is the “next level” down? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):645–646.
40. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure ve toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head ve neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):377–385.
41. Beadle BM, Liao KP, Elting LS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head ve neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014;120(5):702–710.
42. Dagan R, Bryant C, Li Z, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):377–385.
43. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head ve neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head ve Neck Cancer. *Lancet* 2000;355(9208): 949–955.
44. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, et al. Choosing a concomitant chemotherapy ve radiotherapy regimen for squamous cell head ve neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23(7):579–589.
45. Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head ve neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3): 257–264.
46. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head ve neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–2743.
47. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head ve neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32(27): 2940–2950.
48. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head ve neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: Long-term report of efficacy ve

- toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858–3866.
49. Cohen EE, Ferris RL, Psyrri A. Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head & neck (LA SCCHN), in ESMO Virtual Congress 2020. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S658.
 50. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head & Neck Oncology & Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69–76.
 51. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al. ARTSCAN III: A randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head & neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(1):38–47.
 52. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head & neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 368(9538):843–854.
 53. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head & neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials & 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14.
 54. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021;39(9):956–965.
 55. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy & radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081–2086.
 56. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head & neck. *N Engl J Med* 2006;354(6): 567–578.
 57. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, & NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):93–98.
 58. LWBK1844-C26_p307-317.indd 315 25/07/22 8:07 PM 316 Practice of Oncology / Head & Neck 58. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation & weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx—ECOG-ACRIN cancer research group. *J Clin Oncol* 2017;35(5):490–497.
 59. Chera, B, Amdur, R, Green, et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papilloma-virus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. 2019. *J Clin Oncol* 37(29):2661–2669.
 60. Riaz N, Sherman E, Pei X, et al. Precision radiotherapy: Reduction in radiation for oropharyngeal cancer in the 30 ROC trial. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(6):742–751.
 61. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus & overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3365–3373.
 62. Nutting C, A'Hern R, Rogers MS et al. First results of a phase III multicenter randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) versus conventional radiotherapy (RT) in head & neck cancer (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005). *J Clin Oncol* 2009;27(18):LBA6006.
 63. Daly ME, Lieskovsky Y, Pawlicki T, et al. Evaluation of patterns of failure & subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head & neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29(3):211–220.
 64. Munter MW, Hoffner S, Hof H, et al. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head & neck tumors measured by quantitative per technetate scintigraphy: Comparison of intensity-modulated radiotherapy & conventional radiation therapy with & without Amifostine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):651–659.
 65. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, et al. Impact of salivary gland dosimetry on post-IMRT recovery of saliva output & xerostomia grade for head-and-neck cancer patients treated with or without contralateral submandibular gland sparing: A longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5): 1479–1487.
 66. Little M, Schipper M, Feng FY, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: Beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):1007–1014.
 67. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head & neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329(6):390–395.
 68. Chambers MS, Posner M, Jones CU, et al. Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head & neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1102–1109.
 69. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head & neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(19):3339–3345.
 70. Eisbruch A. Amifostine in the treatment of head & neck cancer: Intravenous administration, subcutaneous administration, or none of the above. *J Clin Oncol* 2011;29(2):119–121.
 71. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, et al. Acupuncture for pain & dysfunction after neck dissection: Results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2565–2570.
 72. Johnstone PA, Niemtzw RC, Riffenburgh RH. Acupuncture for xerostomia: Clinical update. *Cancer* 2002;94(4):1151–1156.
 73. Trotti A, Garden A, Warde P, et al. A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):674–681.
 74. Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth & throat soreness & improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5186–5193.
 75. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head & neck cancer: A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2808–2814.
 76. Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head & neck cancer: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2815–2820.
 77. Cook A, Modh A, Ali H, et al. Randomized phase 3, double-blind, placebo-controlled study of prophylactic gabapentin for the reduction of oral mucositis pain during the treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;12(4):926–937.
 78. van Dijk LV, Abusaif AA, Rigert J, et al. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) prediction model for osteoradionecrosis of the mandible in patients with head & neck cancer after radiation therapy: Large-scale observational cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(2):549–558.
 79. Moon DH, Moon SH, Wang K, et al. Incidence of, & risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity & oropharynx cancers. *Oral Oncol* 2017;72:98–103.
 80. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, et al. The prevalence & risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral & oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol* 2017;64:44–51.
 81. Eisbruch A, Kim HM, Feng FY, et al. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: Swallowing organs late complication probabilities & dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3): e93–e99.
 82. Kamal M, Mohamed ASR, Volpe S, et al. Radiotherapy dose-volume parameters predict videofluoroscopy-detected dysphagia per DIGEST after IMRT for oropharyngeal cancer: Results of a prospective registry. *Radiother Oncol* 2018;128(3):442–451.
 83. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: Clinical & functional results. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2732–2738.
 84. Lukens JN, Lin A, Gamerman V, et al. Late consequential surgical bed soft tissue necrosis in advanced oropharyngeal squamous cell carcinomas treated with transoral robotic surgery & postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):981–988.
 85. Frenkel CH, Yang J, Zhang M, et al. Compared outcomes of concurrent versus staged transoral robotic surgery with neck dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(5):791–797.
 86. de Almeida JR, Li R, Magnuson JS, et al. Oncologic outcomes after transoral robotic surgery: A multi-institutional study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(12):1043–1051.
 87. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(3):290–297.
 88. de Almeida JR, Byrd JK, Wu R, et al. A systematic review of transoral robotic surgery & radiotherapy for early oropharynx cancer: A systematic review. *Laryngoscope* 2014;124(9):2096–2102.
 89. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Randomized trial of radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Long-term results of the ORATOR trial. *J Clin Oncol* 2022;40(8):866–875.
 90. Nichols AC, Lang P, Prisman E, et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. transoral surgery (ORATOR2): Study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2020;20(1):125.

91. Dziegielewska PT, Teknos TN, Durmus K, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: Long-term quality of life ve functional outcomes. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1099–1108.
92. Sethia R, Yumusakhuylo AC, Ozbay I, et al. Quality of life outcomes of transoral robotic surgery with or without adjuvant therapy for oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2017;128(2):403–411.
93. Sharma A, Patel S, Baik FM, et al. Survival ve gastrostomy prevalence in patients with oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery vs chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(7):691–697.
94. Dias FL, Walder F, Leonhardt FD. The role of transoral robotic surgery in the management of oropharyngeal cancer. *Curr Opin Oncol* 2017;29(3):166–171.
95. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy ve chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–1944.
96. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head ve neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–1952.
97. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy ve chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198–1205.
98. Pfister DG, Strong E, Harrison L, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy ve radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1991;9(5):850–859.
99. International Nasopharynx Cancer Study Group ve VUMCAI Trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(3):463–469.
100. Ma DJ, Price KA, Moore EJ, et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papilloma-virus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1909–1918.
101. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery ve low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16 + locally advanced oropharynx cancer: An ECOG-ACRIN cancer research group trial (E3311). *J Clin Oncol* 2022;40(2):138–149.
102. Swisher-McClure S, Lukens JN, Aggarwal C, et al. A phase 2 trial of alternative volumes of oropharyngeal irradiation for de-intensification (AVOID): Omission of the resected primary tumor bed after transoral robotic surgery for human papilloma virus-related squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(4):725–732.
103. Roden DF, Schreiber D, Givi B. Multimodality treatment of early-stage tonsil cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(1):62–68.
104. Monroe MM, Buchmann LO, Hunt JP, et al. The benefit of adjuvant radiation in surgically-treated T1-2 N1 oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017;2(2):57–62.
105. Zumsteg ZS, Kim S, David JM, et al. Impact of concomitant chemoradiation on survival for patients with T1-2N1 head ve neck cancer. *Cancer* 2017;123(9):1555–1565.
106. Seikaly H, Biron VL, Zhang H, et al. Role of primary surgery in the treatment of advanced oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2016;38 (Suppl 1): E571–E579.
107. Roden DF, Schreiber D, Givi B. Triple-modality treatment in patients with advanced stage tonsil cancer. *Cancer* 2017;123(17):3269–3276.
108. Windon MJ, D'Souza G, Faraji F, et al. Priorities, concerns, ve regret among patients with head ve neck cancer. *Cancer* 2019;125(8):1281–1289.
109. Imbimbo M, Alfieri S, Botta L, et al. Surveillance of patients with head ve neck cancer with an intensive clinical ve radiologic follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161(4):635–642.
110. Chera BS, Kumar S, Shen C, et al. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1050–1058.
111. Hunter KU, Lee OE, Lyden TH, et al. Aspiration pneumonia after chemointensity-modulated radiation therapy of oropharyngeal carcinoma ve its clinical ve dysphagia-related predictors. *Head Neck* 2014;36(1):120–125.
112. Hutcheson KA, Bhayani MK, Beadle BM, et al. Eat ve exercise during radiotherapy or chemoradiotherapy for pharyngeal cancers: Use it or lose it. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1127–1134.
113. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, et al. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head ve neck. *Laryngoscope* 2002;112(3):434–438.
114. Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, et al. Functional assessment using constant's shoulder scale after modified radical ve selective neck dissection. *Head Neck* 2002;24(5):432–436.
115. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, et al. The risk of carotid stenosis in head ve neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;80:9–15. LWBK1844-



Peter T. Dziegielewski, William M. Mendenhall, ve Lara A. Dunn

Çevirenler : Osman Sütçüoğlu, Ozan Yazıcı

GİRİŞ

Oral kavite, vücuttaki en karmaşık ve anatomik olarak yoğun bölgelerden biridir. Konuşma, artikülasyon, yutma ve yüz ifadesi gibi kritik işlevlerden sorumludur. Ağız boşluğunun sınırları önde dudaklarla başlar ve arkada yumuşak/sert damak bileşkesinden, sirkumvallat papilladan ve hyoid kemikten geçen bir düzlemlerle son bulur. Ağız boşluğunun alt bölgeleri şunları içerir: dudaklar, alveoler çıkıntılar, ağız tabanı, dil (dilin ön 2/3'ü), sert damak, retromolar trigon ve yanak mukozası. Ön bademcik sütunları, sulkus terminalis ve yumuşak damak sınırı, oral kavitenin bittiği ve orofarinksin başladığı sınırı oluşturmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Oral kavite kanserleri dünya çapında erkeklerde en yaygın 10. ve kadınlarda en yaygın 15. kanserdir¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde kadınlardan iki kat daha yaygındır². ABD'de en yaygın baş ve boyun kanseridir. Tüm üst solunum yolu malignitelerinin %38'ini oral kavite kanserleri oluşturmaktadır. Bunların %32'si dilde ve %20'si ağız tabanında meydana gelir³. Tütün kullanımındaki düşüşün bir yansıması olarak, insidans ve hastalığa bağlı ölüm oranı, 1975'ten bu yana sırasıyla %1 ve %1,3 oranında azalmıştır⁴. Irklar arasında oral kavite kanseri insidansı nispeten benzer olsa da, Afrikalı Amerikalılardaki ölüm oranı beyazların iki katıdır⁵. Ortalama tanı yaşı 60'tır; ancak, 40 yaşın altındaki hastalarda görülme oranı artmaktadır⁶.

Oral kavite içindeki yapılar kas, kemik, mukoza, dişler, tükürük bezleri ve tat alma epiteli gibi çeşitli dokulardan oluşur. Ağız boşluğundaki doku çeşitliliği nedeniyle, çok çeşitli olası tümörler ortaya çıkabilir. Buna rağmen oral tümörlerin %95'i skuamöz hücreli karsinomdur (SCC). Geri kalan %5'lik kısmı tükürük bezi tümörleri, sarkomlar, lenfomalar, mukozal melanomlar, dentigeröz tümörler, uzak metastazlar ve ayrıca sinir kılıfı tümörleri oluşturmaktadır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Oral kavite kanseri gelişimi için en güçlü etiyolojik neden alkol ve tütün ürünlerinin tüketimidir. Risk doza bağlı olarak artar: hafif sigara içlerinde (<10 sigara/gün) 1,5 kat ve çok sigara içlerinde (>30 sigara/gün) 4 katlı risk artmaktadır. Ayrıca, 20 yıldan uzun süredir sigara içenlerde oral kavite kanseri gelişme riski 40 kat artmaktadır. Tüm alkollü içki türlerinde geçerli olmak üzere, alkol tüketiminde de benzer paternde kanser riskinde artış gözlenmektedir^{7,8}.

Tütün çiğnemek oral kavite kanserinde dört kat artışa sebep olmaktadır. Tütün, areka fıstığı ve betal yaprağı karışımı gibi "betal nut quid" adı verilen benzer maddeler de oral kavite kanserlerinin, özellikle yanak mukoza kanserinin etyolojisinde yer almaktadır. Bu maddelerin kullanımı, en çok Hindistan ve Güneydoğu Asya'da yaygındır. Son olarak, inhalasyon sırasında sigaranın yanan ucunun

ağıza yerleştirildiği ters içim, sert damak kanserinde 47 kat artışla birlikte gelir ve en çok Hindistan'da kadınlarda görülmektedir⁹⁻¹².

İnsan papilloma virüsünün (HPV), çok daha iyi prognoza sahip ayrı bir orofaringeal kanser varlığına neden olduğu bilinmesine rağmen, aynı şey oral kavite kanserleri için geçerli değildir. Oral kavite kanserlerinin %15-25'i HPV ile ilişkili olabilir, ancak sağkalım oranları HPV ilişkili olmayan kanser tipleri ile eşdeğerdir¹³.

Kronik diş hastalığı, bazı oral kavite kanserlerine, özellikle alveoler çıkıntı, dil ve bukkal mukoza kanserlerine yol açabilir. Bunlar en yaygın olarak sigara ve alkol içmeyen kadınlarda görülür³. Liken planus gibi diğer kronik enflamatuvar durumlar da oral kavite kanserinin habercisi olabilir; ancak malign transformasyon oranı <%2'dir¹⁴.

EVRELEME

Oral kavite kanserinin prezentasyonu doğrudan kanserin bölgesi ile ilgilidir. Tipik semptomlar şunları içerecektir: ağrılı bir kitle/yumru veya ülser, iyileşmeyen bir ülser, kanama, disfaji, disfoni, trismus, ağız kokusu, boyun kitlesi, sallanan dişler veya yansıyan kulak ağrısı. Tüm hastalardan kapsamlı bir öykü alınmalıdır. Hastalık kapsamı, ikinci primer tümörler ve hava yolu uzanımı açısından fleksibl laringoskopi dâhil fizik muayeneye yapılmalıdır. Klinik muayenenin ardından, lezyondan biyopsi alınması gerekir. Görüntüleme genellikle sonrasında yapılır ve en azından oral kavitedeyi, boynu ve toraksı içermelidir. Yaygın görüntüleme modaliteleri arasında maksillofasiyal bölge, boyun ve göğüs bölgesinin kontrastlı bilgisayar tomografisi (BT) veya tanısal boyun BT'si ile tüm vücut PET taraması yer alır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), dental artefaktların BT görüntüsünü engellediği, perinöral invazyondan şüphelenildiği veya kemik invazyonunun mevcut olduğu ve tedavi planlaması için kemik iliği tutulumunun boyutunun belirlenmesi gerektiği durumlar da akla gelmelidir.

Muayne ve görüntüleme tamamlandıktan sonra, her vakanın multidisipliner bir tümör konseyinde gözden geçirilmesi şiddetle tavsiye edilir. Konsey, baş boyun cerrahları, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, radyolog ve patoloğlardan oluşmalıdır. Diş hekimleri, konuşma ve dil patoloğları, diyetisyenler ve fizyoterapistler gibi yardımcı personelin de bulunması idealdir. Her bir vaka sunulur ve tüm klinik veriler gözden geçirilerek klinik evre belirlenir ve ortak bir tedavi önerisi kararı verilir. Hastaya daha sonra ekibin tavsiyelerinin yanı sıra tüm tedavi seçenekleri konusunda danışmanlık yapılabilir. AJCC evreleme sistemi, oral kavite kanseri evrelemede kullanılır ve 2018'de 8.sürümü yayınlanmıştır¹⁵.

Tedavi

Primer tümörün ve boyun lenfatiklerinin tedavisi ön planda planlanmalıdır. Oral kavite kanserinin büyük çoğunluğu primer olarak cerrahi ile tedavi edilir. Radyoterapi (RT) tipik olarak adjuvan tedavide kullanılır ve bazı durumlarda kemoterapi (KT) radyoterapi ile birlikte kullanılır.

ardı edilmemelidir⁸⁵. Bu düşümler, uygun bir düzey Ib diseksiyonuna dahil edilir. Bu seviyenin diseksiyonu CNXI zayıflığını arttırdığından seviye IIb'ye özel dikkat gösterilmelidir⁸⁶. Vakaların %0 ila %15'inde seviye IIb'ye metastaz bildirilmiştir; ancak, bu alandaki nüksün tedavi edilmesi büyük teknik güçlükleri ve artan morbiditeyi beraberinde getirmektedir⁸⁴.

Literatüre dayanarak, cN0 ağız kanserlerinde elektif boyun tedavisinde her zaman seviye I, IIa ve III'ün örnekleme önerilmektedir. Düzey IIb ve IV, tedavi için kuvvetle düşünülmelidir. Deneyimli bir baş boyun cerrahının elinde bu seviyelerin dahil edilmesinin morbiditesi düşüktür ve onkolojik faydası büyük olabilir. Klinik N pozitif hastalığı için pozitif seviye IIb nodlarının riski >%15'tir ve seviye IIa pozitif ise bu oranda daha da yüksek olacaktır⁸⁴. Seviye IV metastazları vakaların %11 ila %24'ünde mevcuttur^{87,88}. Seviye V metastazları nadir olma eğilimindedir. Bu nedenle, cN+ vakalarında boyun tedavisi tüm vakalarda I-IV seviyelerini ve çok seviyeli boyun hastalığında seviye V'i içermelidir.

İkili Boyun Tedavisi

Oral SCC'nin %1 ila %35'inde kontralateral boyun metastazları mevcuttur⁸⁹⁻⁹³. Neredeyse tüm oral kavite kanserleri kontralateral boyuna yayılabilirken, en sık ağız tabanı kanseri ve dil kanserlerinde görülür^{94,95}. Kowalski ve ark. ağız tabanı kanserlerinin, diğer tüm oral kavite bölgelerine kıyasla %50 daha fazla kontralateral boyun metastazı riskine sahip olduğunu bulmuşlardır⁸⁹. Benzer şekilde, ağız tabanı uzanımı olan dil kanserlerinin, ağız tabanı uzantısı olmayanlara kıyasla 2.6 kat daha fazla kontralateral boyun metastazı

riski vardır. Tümörlerin yumuşak damak veya dil uzantısı tabanı için de benzer sonuçlar gösterilmiştir.

Primer tümörün yanı sıra, ipsilateral bir N+ boyun da kontralateral okkült boyun hastalığını öngörebilir. Birden fazla boyun lenf nodunda kanser metastazı saptandığında, kontralateral boyun metastazı riski artar. Bu, orofaringeal kanserler için gösterilmiştir ve potansiyel olarak oral SCC için de geçerli olacağı tahmin edilebilir⁹⁶.

Bilateral boyun diseksiyonu şu durumlarda önerilmelidir; kanserlerin ağız tabanından kaynaklandığı veya ağız tabanına uzandığı, yumuşak damağa veya dilin tabanına uzandığı, orta hattın 1 cm yakınında olduğu veya DOI >10 mm (yani, derin T3 veya T4 tümörleri). Boyun diseksiyonunun ipsilateral tarafla sınırlı olabileceği kanserler arasında erken evre tümörler, sert damak, alveol veya orta hattın 1 cm'sini geçmeyen bukkal kanserler yer alır. Birden fazla ipsilateral lenf nodu söz konusu olduğunda, kontralateral boyun diseksiyonu da düşünülmelidir.

Boyun Diseksiyonunun Kapsamı

Boyun diseksiyonunda uygun boyun seviyelerinin ele alınması na ek olarak, diseksiyonun kapsamı da dikkate alınmalıdır. Birkaç çalışma, seviye I-III için en az 18 lenf nodu çıkartılmasının, genel sağkalımı ikiye katlayacağını ve en az %70 oranında iyileştirilmiş lokorejyonel kontrole sahip olduğunu göstermiştir^{97,98}. Kaliteli bir ipsilateral I-III boyun diseksiyonu ≥18 lenf nodu içermelidir. Daha azı çıkarılırsa, adjuvan RT'nin dikkate alınması veya çok yakın gözlem yapılması gerekebilir.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. International agency for research on cancer. Global cancer observatory. Population Fact Sheets. Available at <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>. Accessed on December 11, 2021.
- Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol* 2010;46(6):407-410.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
- American Lung Association. Overall Tobacco Trends. Available at <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/tobacco-trends-brief/overall-tobacco-trends>. Accessed on December 11, 2021.
- Morse DE, Kerr AR. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality ve survival among black ve white Americans. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(2):203-212.
- Myers JN, Elkins T, Roberts D, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence ve factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(1):44-51.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking ve drinking in relation to oral ve pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48(11):3282-3287.
- Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, et al. Alcohol, tobacco, diet ve the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(3):181-187.
- Jussawalla DJ, Deshpande VA. Evaluation of cancer risk in tobacco chewers ve smokers: an epidemiologic assessment. *Cancer* 1971;28(1): 244-252.
- World Health Organization. Global data on incidence of oral cancer. Available at http://who.int/oral_health/publications/oral_cancer_brochure.pdf. Accessed on December 11, 2021.
- Lin WJ, Jiang RS, Wu SH, et al. Smoking, alcohol, ve betel quid ve oral cancer: a prospective cohort study. *J Oncol* 2011;2011:525976.
- Baden E. Prevention of cancer of the oral cavity ve pharynx. *CA Cancer J Clin* 1987;37(1):49-62.
- Centers for Disease Control ve Prevention. HPV ve Cancer: How Many Cancers are Linked with HPV Each Year? Available at <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>. Accessed on December 11, 2021.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management ve malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2):164-178.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- Czerninski R, Zini A, Sgan-Cohen HD. Lip cancer: incidence, trends, histology ve survival: 1970-2006. *Br J Dermatol* 2010;162(5):1103-1109.
- Abreu L, Kruger E, Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982-2006: a 25-year retrospective epidemiological study. *Aust Dent J* 2009;54(2):130-135.
- Byers RM, O'Brien J, Waxler J. The therapeutic ve prognostic implications of nerve invasion in cancer of the lower lip. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4(3-4):215-217.
- Bates JE, Morris CG, Hitchcock KE, et al. Locally advanced hypopharyngeal ve laryngeal cancer: Influence of HPV status. *Radiother Oncol* 2019;140:6-9.
- Mackay EN, Sellers AH. A statistical review of carcinoma of the lip. *Can Med Assoc J* 1964;90(1):670-672.
- Mohs FE, Snow SN. Microscopically controlled surgical treatment for squamous cell carcinoma of the lower lip. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160(1):37-41.
- Mendenhall WM, Million RR. Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head ve neck: analysis of time-dose factors ve causes of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(5):741-746.
- Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Elective neck irradiation in squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *Head Neck Surg* 1980;3(1): 15-20.
- Chu A, Fletcher GH. Incidence ve causes of failures to control by irradiation the primary lesions in squamous cell carcinomas of the anterior two-thirds of the tongue ve floor of mouth. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117(3):502-508.
- Wang CC, Biggs PJ. Technical ve radiotherapeutic considerations of intraoral cone electron beam radiation therapy for head ve neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992;2(3):171-179.
- Rodgers LW Jr, Stringer SR, Mendenhall WM, et al. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck* 1993;15(1):16-19.

27. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol* 1995;35(3):177-185.
28. Futran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope* 1997;107(3):391-395.
29. Glicksman JT, Khalili S, Fung K, et al. Pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination: A novel treatment for osteoradionecrosis of the temporal bone. *Head Neck* 2015;37(12):E191-E193.
30. Robard L, Louis MY, Blanchard D, et al. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131(6):333-338.
31. Mendenhall WM, Suarez C, Genden EM, et al. Parameters associated with mandibular osteoradionecrosis. *Am J Clin Oncol* 2018;41(12):1276-1280.
32. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory ve digestive tracts. *Cancer* 1972; 29(6):1446-1449.
33. Yan F, Li H, de Almeida JR, et al. Microscopic extranodal extension in HPV-negative head ve neck cancer ve the role of adjuvant chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;165(4):536-549.
34. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency ve therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19(1):14-19.
35. Roshdy S, Elbadrawy M, Khater A, et al. Compartmental tongue resection with submental island flap reconstruction for large carcinoma of the oral tongue. *Oral Maxillofac Surg* 2017;21(3):289-294.
36. Roshdy S, Elbadrawy M, Khater A, et al. Erratum to: Compartmental tongue resection with submental island flap reconstruction for large carcinoma of the oral tongue. *Oral Maxillofac Surg* 2017;21(3):373.
37. Chang EI, Yu P, Skoracki RJ, et al. Comprehensive analysis of functional outcomes ve survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):3061-3069.
38. Chepeha DB, Teknos TN, Shargorodsky J, et al. Rectangle tongue template for reconstruction of the hemiglossectomy defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(9):993-998.
39. Dziegielewski PT, Ho ML, Rieger J, et al. Total glossectomy with laryngeal preservation ve free flap reconstruction: objective functional outcomes ve systematic review of the literature. *Laryngoscope* 2013;123(1):140-145.
40. Zhang H, Dziegielewski PT, Biron VL, et al. Survival outcomes of patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma treated with multimodal therapy: a multi-institutional analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 42(1):30.
41. Rihani J, Lee MR, Lee T, et al. Flap selection ve functional outcomes in total glossectomy with laryngeal preservation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149(4):547-553.
42. Mendenhall WM, Van Cise WS, Bova FJ, et al. Analysis of time-dose factors in squamous cell carcinoma of the oral tongue ve floor of mouth treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(8):1005-1011.
43. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SR, et al. T2 oral tongue carcinoma treated with radiotherapy: analysis of local control ve complications. *Radiother Oncol* 1989;16(4):275-281.
44. Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I ve II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(6):1287-1292.
45. Dzioba A, Aalto D, Papadopoulos-Nydam G, et al. Functional ve quality of life outcomes after partial glossectomy: a multi-institutional longitudinal study of the head ve neck research network. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46(1):56.
46. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results ve complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994;16(4):358-65.
47. Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, et al. The study of tumoral, radiobiological, ve general health factors that influence results ve complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):673-679.
48. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007;29(6):528-536.
49. Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK. Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. *Cancer* 1988;61(7):1326-1331.
50. Ota Y, Aoki T, Karakida K, et al. Determination of deep surgical margin based on anatomical architecture for local control of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Oral Oncol* 2009;45(7):605-609.
51. Cigna E, Rizzo MI, Greco A, et al. Retromolar trigone reconstructive surgery: prospective comparative analysis between free flaps. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):272-278.
52. Lin CH, Chiu YH, Perng CK, et al. Experience with the use of free fasciocutaneous flap in through-and-through cheek-buccal defect reconstruction: surgical outcome ve quality of life analysis. *Ann Plast Surg* 2016;76(Suppl 1): S74-S79.
53. Diaz EM Jr, Holsinger FC, Zuniga ER, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck* 2003;25(4):267-273.
54. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head ve neck. *Head Neck* 2004;26(2):154-162.
55. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Retromolar trigone squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or combined with surgery. *Cancer* 2005;103(11):2320-2325.
56. Mendenhall WM, Werning JW, Fernandes R, et al. Ameloblastoma. *Am J Clin Oncol* 2007;30(6):645-648.
57. Cianchetti M, Sandow PS, Scarborough LD, et al. Radiation therapy for minor salivary gland carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119(7):1334-1338.
58. Sehdev MK, Huvois AG, Strong EW, et al. Proceedings: Ameloblastoma of maxilla ve mandible. *Cancer* 1974;33(2):324-333.
59. Hitchcock KE, Amdur RJ, Morris CG, et al. Retromolar trigone squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or combined with surgery: a 10-year update. *Am J Otolaryngol* 2015;36(2):140-145.
60. Barr ML, Haveles CS, Rezzadeh KS, et al. Virtual surgical planning for mandibular reconstruction with the fibula free flap: a systematic review ve meta-analysis. *Ann Plast Surg* 2020;84(1):117-122.
61. Seikaly H, Idris S, Chuka R, et al. The Alberta reconstructive technique: an occlusion-driven ve digitally based jaw reconstruction. *Laryngoscope* 2019; 129(Suppl 4):S1-S14.
62. Eskander A, Kang SY, Teknos TN, et al. Advances in midface reconstruction: beyond the reconstructive ladder. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 25(5):422-430.
63. Swendseid BP, Roden DF, Vimawala S, et al. Virtual surgical planning in subscapular system free flap reconstruction of midface defects. *Oral Oncol* 2020;101:104508.
64. Dziegielewski PT, Bernard S, Mendenhall WM, et al. Osteoradionecrosis in osseous free flap reconstruction: Risk factors ve treatment. *Head Neck* 2020; 42(8):1928-1938.
65. Million RR, Cassisi NJ. General principles for treatment of cancers in the head ve neck: selection of treatment for the primary site ve for the neck. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. *Management of Head ve Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 1st ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1984:43-62.
66. Overholt SM, Eicher SA, Wolf P, et al. Prognostic factors affecting outcome in lower gingival carcinoma. *Laryngoscope* 1996;106(11):1335-1339.
67. Byers RM, Anderson B, Schwarz EA, et al. Treatment of squamous carcinoma of the retromolar trigone. *Am J Clin Oncol* 1984;7(6):647-652.
68. Shibuya H, Horiuchi J, Suzuki S, et al. Oral carcinoma of the upper jaw. Results of radiation treatment. *Acta Radiol Oncol* 1984;23(5):331-335.
69. Huang CJ, Chao KS, Tsai J, et al. Cancer of retromolar trigone: long-term radiation therapy outcome. *Head Neck* 2001;23(9):758-763.
70. Cerezo L, Millan I, Torre A, et al. Prognostic factors for survival ve tumor control in cervical lymph node metastases from head ve neck cancer. A multivariate study of 492 cases. *Cancer* 1992;69(5):1224-1234.
71. Bartlett C, Taylor SM, Trites J, et al. Do we measure up? Is an objective measuring device necessary for the accurate assessment of oral cavity ve oropharyngeal lesions? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38(2):197-207.
72. Lowe VJ, Duan F, Subramaniam RM, et al. Multicenter trial of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging of head ve neck cancer ve negative predictive value ve surgical impact in the n0 neck: results from ACRIN 6685. *J Clin Oncol* 2019;37(20):1704-1712.
73. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head ve neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):712-720.
74. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, et al. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultra-sound, CT ve MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28(6):319-324.
75. Shim SJ, Cha J, Koom WS, et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery ve without postoperative radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:43.
76. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell

- carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009;115(7):1489–1497.
77. Dzioba A, Aalto D, Papadopoulos-Nydam G, et al. Correction to: functional ve quality of life outcomes after partial glossectomy: a multi-institutional longitudinal study of the head ve neck research network. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46(1):59.
 78. Balasubramanian D, Ebrahimi A, Gupta R, et al. Tumour thickness as a predictor of nodal metastases in oral cancer: comparison between tongue ve floor of mouth subsites. *Oral Oncol* 2014;50(12):1165–1168.
 79. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue ve floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152(4):345–350.
 80. Spiro RH, Spiro JD, Strong EW. Surgical approach to squamous carcinoma confined to the tongue ve the floor of the mouth. *Head Neck Surg* 1986;9(1): 27–31.
 81. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989;158(4):309–313.
 82. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–529.
 83. Newman M, Dziegielewska PT, Nguyen NTA, et al. Relationship of depth of invasion to survival outcomes ve patterns of recurrence for T3 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2021;116:105195.
 84. Lea J, Bachar G, Sawka AM, et al. Metastases to level IIb in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review ve meta-analysis. *Head Neck* 2010;32(2):184–190.
 85. Agarwal SK, Arora SK, Kumar G, et al. Isolated perifacial lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma with clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 2016;126(10):2252–2256.
 86. Dziegielewska PT, McNeely ML, Ashworth N, et al. 2b or not 2b? Shoulder function after level 2b neck dissection: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Cancer* 2020;126(7):1492–1501.
 87. Dogan E, Cetinayak HO, Sarioglu S, et al. Patterns of cervical lymph node metastases in oral tongue squamous cell carcinoma: implications for elective ve therapeutic neck dissection. *J Laryngol Otol* 2014;128(3):268–273.
 88. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue ve the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(3):460–465.
 89. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, et al. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 1999;21(2):104–110.
 90. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, et al. Neck dissection. *Cancer* 1951;4(3):441–499.
 91. Beahrs OH, Devine KD, Henson SW Jr. Treatment of carcinoma of the tongue: end-results in one hundred sixty-eight cases. *Arch Surg* 1959;79:399–403.
 92. Tulenko J, Priore RL, Hoffmeister FS. Cancer of the tongue. Comments on surgical treatment. *Am J Surg* 1966;112(4):562–568.
 93. Kowalski LP, Hashimoto I, Magrin J. End results of 114 extended “commando” operations for retromolar trigone carcinoma. *Am J Surg* 1993;166(4):374–379.
 94. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990;66(1): 109–113.
 95. Droulias C, Whitehurst JO. The lymphatics of the tongue in relation to cancer. *Am Surg* 1976;42(9):670–674.
 96. Lynch J, Lal P, Schick U, et al. Multiple cervical lymph node involvement ve extra-capsular extension predict for contralateral nodal recurrence after ipsilateral radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Oral Oncol* 2014;50(9):901–906.
 97. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3049–3055.
 98. Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, et al. Lymph node yield as a predictor of survival in pathologically node negative oral cavity carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(3):465–472.



Steven J. Frank, Renata Ferrarotto, ve Ehab Y. Hanna

Çevirenler : Atilla Çiftçi, Ozan Yazıcı

Nazal vestibül tümörleri, esas olarak cilt kanseri oldukları ve farklı bir doğal geçmişi sahip oldukları için, nazal kavite tümörlerinden ayrı olarak değerlendirilir. Nazal kavite ve paranasal sinüslerden köken alan primer tümörler ilk başvuruda genellikle ilerlemiş olduklarından ve nereden köken aldıklarının her zaman tespiti mümkün olmadığından bu ikisi beraber ele alınır.

Nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri nispeten nadirdir ve tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur. Yıllık tahmini risk 100.000 kişiye 1 vakadır. Skuamöz hücreli karsinom en yaygın alt tip olmasına rağmen, malign tümörler andiferansiye veya kötü diferansiye morfolojide ortaya çıkabilir ve nöroendokrin karsinom, sinonazal andiferansiye karsinom, olfaktör nöroblastom (esthesioneuroblastoma) gibi alt tipler içerebilir.¹ Daha çok erkeklerde ve genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkarlar; ancak minör tükürük bezi tümörleri ve olfaktör nöroblastom 20 yaşından önce ortaya çıkabilir.² Nazal kavite ve etmoid sinüs adenokarsinomları; mobilya endüstrisi, kereste fabrikası işi ve marangozluk gibi odun tozu ile bağlantılı mesleklerle ilişkilendirilmiştir. Ayakkabı, fırın ve un öğütme endüstrisi gibi tozlu çalışma ortamına sahip diğer meslekler de suçlanmıştır.³

ANATOMİ

Nazal vestibül burun boşluğunun girişidir. Çok sayıda kıl folikülü ve yağ bezleri içeren deri ile kaplıdır. Vestibül, anteriorda burun deliklerinden, posteriorda limen nasi'ye uzanan, çapı yaklaşık 1.5 cm ile 2.0 cm çapında 3 kenarlı armut şekilli bir boşluktur. Alar kıvrımlar anterolateral duvarı oluşturur. Medial duvar kolumella olup alar kıvrımının medial kanadı ve kıvrımda septumun anterior parçası tarafından oluşturulur. Tabanı ise maxilla oluşturur.

Nazal kavite limen nasi'den başlar, nazofarinkse açılan posterior burun delikleri ile sonlanır. Lateral duvarlar nazal kaviteye çıkıntı yapan ince kemik kıvrımlardan oluşan süperior, medial ve inferior konkalardan meydana gelir. Nazolakrimal kanal alt konkanın altında burun boşluğuna açılır. Frontal sinüs ve etmoid bülber, orta meatustaki açıklıklarla burun boşluğuna bağlanır. Sfenoid sinüs, sinüsün anterior duvarındaki bir açıklıkla burun boşluğuna açılır. Olfaktör sinirlerin yaklaşık 20 dalı kribriform plate'den nazal kaviteye girer; sinir lifleri septumun üst üçte birine ve üst nazal konkaya dağılır. Epitel silyasız kolumnar epiteldir. Nazal kavitenin alt yarısı solunumla ilgili kısım olup silyalı kolumnar epitel ile kaplıdır. Epitelin altında çok sayıda lenfoid doku ve mukozal bez alanı mevcuttur. Maksiller sinüsler piramid şekilli ve tekli boşluklardır. Medial duvar, nazal kavitenin lateral duvarı olup orta konkanın altında orta meatusa iletişim kuran bir veya iki açıklığa sahiptir. Alt duvarı sert damak oluşturur. Posterolateral duvar zigomatik süreç ve pterygomaksiller sinüs ile ilişkilidir. Üst duvarı ise orbita tabanı tarafından oluşturur.

Frontal sinüsler ince bir kemik septum ile ayrılmış iki düzensiz ve asimetrik hava kavitesinden oluşur. Frontonazal kanal ile nazal kavitenin orta meatusuna bağlanır. Ön etmoid hücrelerinden ince

kemik duvarlarla ayrılmıştır. Frontal sinüsü, anterior kranial fossadan ayıran posterior duvar nispeten kalındır.

Etmoid sinüsler; orbitaların medial duvarları ile nazal kavitenin lateral duvarı arasında uzanan birkaç hava odacığından oluşur. Lateral duvarı ince, gözenekli lamina papyracea oluşturur. Medialde etmoid hava hücreleri nazal kavitenin lateral duvarına doğru çıkıntı yapar. Etmoid odacıklar, orta meatus aracılığıyla nazal kavite ile bağlantı kurar. Bu kemikli duvarlar incedir ve tümörler tarafından kolayca geçilir. Orta konkanın bazal lameli anterior ve posterior etmoid hava hücrelerini ayırır.

Sfenoid sinüs; sfenoid kemiğin gövdesinde orta hattadır. Üzerinde hipofiz bezi uzanır, lateralinde kavernöz sinüsler, önünde nazal kavite ve etmoid sinüsler, altında ise nazofarinks bulunur. Klivus ve beyin sapı arkada yer alır. Havalanma değişken olup sfenoid kemiğin tüm bölümlerine kadar uzanabilir. Sfenoid sinüs, sfenoetmoidal girintideki burun boşluğuna anteriordan bağlanır.

Lenfatikler

Nazal Vestibül

Lenfatik gövdeleri seviye IB lenf nodlarına kadar ilerler. Fasiyal nörovasküler demeti boyunca dudakın kommissürünün hemen arkasında sıralı fasiyal lenf nodlarının tutulumu için küçük bir risk bulunur.⁵

Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler

Nazal kavitenin lenfatikleri olfaktör grup ve respiratuvar grup olmak üzere ayrılır. Rouvier'e⁵ göre birbirleriyle iletişim kurmazlar. Olfaktör bölgesinin lenfatik ağı ile subarahnoid boşluklar arasındaki bir bağlantı, beyin omirilik sıvısının lenfatik sisteme bir miktar emilmesine izin verir. Nazal kavitenin olfaktör bölgesinin lenfatikleri, lateral faringeal boşlukta kafatası tabanındaki juguler ven boyunca posteriora doğru uzanan lenf düğümlerinde sonlanır. Respiratuvar nazal kavitenin lenfatikleri, lateral retrofaringeal lenf nodlarında veya seviye II lenf nodlarında sonlanır. Nazal mukozanın kılcık lenfatik pleksusu, bol değildir ve nispeten düşük metastatik lenf nodu insidansına sahiptir. Paranasal sinüslerin mukozasında ya hiç kılcık lenfatik yoktur ya da çok seyrek kılcık lenfatik vardır.

PATOLOJİ

Bening Tümörler

Nazal kavite ve paranasal sinüslerde inflamatuvar polipler, dev hücreli onarıcı granülomlar, benign odontojenik tümörler ve nekrotizan sialometaplazi gibi benign hadiseler görülebilir. Bir başka iyi huylu ama agresif neoplazm ise vakaların %5-15'inde görülen, karsinomla ilişkili olan inverted papillomlardır.⁶

KAYNAKLAR

1. Bell D, Hanna EY, Weber RS, et al. Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):e2259–e2266.
2. Monroe AT, Hinerman RW, Amdur RJ, et al. Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: Rationale for elective neck irradiation. *Head Neck* 2003; 25(7):529–534.
3. Luce D, Gérin M, Leclerc A, et al. Sinonasal cancer ve occupational exposure to formaldehyde ve other substances. *Int J Cancer* 1993;53(2):224–231.
4. Hollinshead W. *Anatomy for Surgeons (The Back ve Limbs)*. Vol. 3. New York, NY: Hoeber-Harper; 1958.
5. Rouvière H. *Anatomy of the Human Lymphatic System*. Arbor, MI: Edwards Brothers; 1938.
6. Rutenber M, Kirwan J, Morris CG, et al. Radiation therapy for sinonasal inverted papilloma. *Pract Radiat Oncol* 2013;3(4):275–281.
7. Mitchell EH, Diaz A, Yilmaz T, et al. Multimodality treatment for sinonasal neuroendocrine carcinoma. *Head Neck* 2011;34(10):1372.
8. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Riggs CE, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(1):27–31.
9. Mendenhall WM, Olivier KR, Lynch JW, et al. Lethal midline granulomanaasal natural killer/T-cell lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):202–206.
10. Talmi YP, Ferlito A, Takes RP, et al. Lymph node metastasis in nasal vestibule cancer: A review. *Head Neck* 2011;33(12):1783–1788.
11. Wang CC. Treatment of carcinoma of the nasal vestibule by irradiation. *Cancer* 1976;38(1):100–106.
12. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging of head ve neck cancer: Rationale ve implications. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):52.
13. Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head ve neck, ve thyroid cancer. *Rev Med Clin Las Comed* 2018;29(4):397–404.
14. Wallace A, Morris CG, Kirwan J, et al. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Am J Clin Oncol* 2007;30(6):612–616.
15. Bussu F, Tagliaferri L, De Corso E, et al. Functional results of exclusive interventional radiotherapy (brachytherapy) in the treatment of nasal vestibule carcinomas. *Brachytherapy* 2021;20(1):178–184.
16. Dowley A, Hoskine A, Allibone R, et al. Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: A 20-year case series ve literature review. *J Laryngol Otol* 2008;122(10):1019–1023.
17. Zauqi K, Plinkert PK, Federspil PA. Primary surgical treatment of nasal vestibule cancer—Therapeutic outcome ve reconstructive strategies. *Rhinology* 2018;56(4):393–399.
18. Langendijk JA, Poorter R, Leemans CR, et al. Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(5):1319–1325.
19. Lin A, Chang JHC, Grover RS, et al. PTCOG head ve neck subcommittee consensus guidelines on particle therapy for the management of head ve neck tumors. *Int J Part Ther* 2021;8(1):84–94.
20. Levendag PC, Pomp J. Radiation therapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1363–1367.
21. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. Carcinoma of the nasal cavity ve paranasal sinuses. *Laryngoscope* 2009;119(5):899–906.
22. Ang KK, Jiang G-L, Frankenthaler RA, et al. Carcinomas of the nasal cavity. *Radiother Oncol* 1992;24(3):163–168.
23. Snyderman CH, Pant H, Carrau RL, et al. What are the limits of endoscopic sinus surgery? The expanded endonasal approach to the skull base. *Keio J Med* 2009;58(3):152–160.
24. Pant H, Bhatki AM, Snyderman CH, et al. Quality of life following endonasal skull base surgery. *Skull Base* 2010;20(1):35–40.
25. Kasemsiri P, Carrau RL, Ditzel Filho LFS, et al. Advantages ve limitations of endoscopic endonasal approaches to the skull base. *World Neurosurg* 2014;82(Suppl 6):S12–S21.
26. Carrau RL, Ong YK, Solares CA, et al. New developments in transnasal endoscopic surgery for malignancies of the sinonasal tract ve adjacent skull base. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18(2):107–113.
27. Kasemsiri P, Prevedello DMS, Otto BA, et al. Endoscopic endonasal technique: Treatment of paranasal ve anterior skull base malignancies. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79(6):760–779.
28. Zanation AM, Carrau RL, Snyderman CH, et al. Nasoseptal flap reconstruction of high flow intraoperative cerebral spinal fluid leaks during endoscopic skull base surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23(5):518–521.
29. Fornelli RA, Fedok FG, Wilson EP, et al. Squamous cell carcinoma of the anterior nasal cavity: A dual institution review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(3):207–210.
30. Abdelmeguid AS, Raza SM, Su SY, et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancies. *Head Neck* 2020;42(4):645–652.
31. Patel MR, Shah RN, Snyderman CH, et al. Pericranial flap for endoscopic anterior skull-base reconstruction: Clinical outcomes ve radioanatomic analysis of preoperative planning. *Neurosurgery* 2010;66(3):506–512.
32. Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, ve intensity-modulated photon (IMRT) ve proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):147–154.
33. Moreno AC, Frank SJ, Garden AS, et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT)—The future of IMRT for head ve neck cancer. *Oral Oncol* 2019;88:66–74.
34. Siddiqui F, Smith RV, Yom SS, et al. ACR appropriateness criteria * nasal cavity ve paranasal sinus cancers. *Head Neck* 2017;39(3):407–418.
35. Schur SE, Hanna EY, Su SY, et al. Impact of salvage surgery for recurrent sinonasal cancers with skull base ve intracranial involvement. *J Neurosurg* 2022;1:1–8.
36. Mehta GU, Passer JZ, Raza SM, et al. The neurosurgical management of sinonasal malignancies involving the anterior skull base: A 28-year experience at the MD Anderson Cancer Center. *J Neurosurg* 2021;1:1–9.
37. Sozzi D, Novelli G, Silva R, et al. Implant rehabilitation in fibula-free flap reconstruction: A retrospective study of cases at 1–18 years following surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(10):1655–1661.
38. Dziegielewski PT, Mlynarek AM, Harris JR, et al. Bone impacted fibular free flap: A novel technique to increase bone density for dental implantation in osseous reconstruction. *Head Neck* 2014;36(11):1648–1653.
39. Hanasono MM, Silva A, Skoracki RJ, et al. Skull base reconstruction: An updated approach. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(3):675–686.
40. Moreno MA, Skoracki RJ, Hanna EY, et al. Microvascular free flap reconstruction versus palatal obturation for maxillectomy defects. *Head Neck* 2010;32(7):860–868.
41. Chera BS, Malyapa R, Louis D, et al. Proton therapy for maxillary sinus carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2009;32(3):296–303.
42. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, et al. Proton therapy for head ve neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 2018;28(1):53–63.
43. Lewis L, Kreinbrink P, Richardson M, et al. Intensity modulated proton therapy better spares non-adjacent organs ve reduces the risk of secondary malignant neoplasms in the treatment of sinonasal cancers. *Med Dosim* 2022;47(2):117–122.
44. Lee MM, Vokes EE, Rosen A, et al. Multimodality therapy in advanced paranasal sinus carcinoma: Superior long-term results. *Cancer J Sci Am* 1999;5(4):219–223.
45. Abdelmeguid AS, Teeramatwanich W, Roberts DB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 2021;127(11):1788–1795.
46. Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, et al. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: Outcomes ve toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):763–769.
47. Bhattasali O, Holliday E, Kies MS, et al. Definitive proton radiation therapy ve concurrent cisplatin for unresectable head ve neck adenoid cystic carcinoma: A series of 9 cases ve a critical review of the literature. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):e1472–e1480.
48. Holliday E, Bhattasali O, Kies MS, et al. Postoperative intensity-modulated proton therapy for head ve neck adenoid cystic carcinoma. *Int J Part Ther* 2016;2(4):533–543.
49. Samant S, Robbins KT, Vang M, et al. Intra-arterial cisplatin ve concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(8):948–955.
50. Homma A, Sakashita T, Yoshida D, et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion ve concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* 2013;109(12):2980–2986.
51. Goepfert H, Guillaumondegui OM, Jesse RH, et al. Squamous cell carcinoma of nasal vestibule. *Arch Otolaryngol* 1974;100(1):8–10.
52. Czerwinski MD, van Leeuwen RGH, Kaanders JHAM, et al. Image guided brachytherapy for cancer of the nasal vestibule: Local control ve cosmesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(4):913–921.
53. Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, et al. Inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;95(3):215–221.
54. Abdelmeguid AS, Bell D, Hanna EY. Neuroendocrine carcinoma ve sinonasal undifferentiated carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol* 2020;84:168–184.
55. Elkon D, Hightower SI, Lim ML, et al. Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 1979;44(3):1087–1094.
56. Abdelmeguid AS, Teeramatwanich W, Roberts D, et al. Long-term outcomes of management of olfactory neuroblastoma: MD Anderson experience. Paper presented at: 28th Annual Meeting of the North American Skull Base Society; 2018; Coronado, CA.
57. Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherpon T, et al. Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(6):504–512.
58. London NR Jr, Mohyeldin A, Daoud G, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma: Institutional trend toward induction chemotherapy followed by definitive chemoradiation. *Head Neck* 2020;42(11):3197–3205.
59. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):765–773.
60. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):775–780.
61. Pasalic D, Ludmir EB, Allen PK, et al. Patient-reported outcomes, physician reported toxicities, ve treatment outcomes in a modern cohort of patients with sinonasal cancer treated using proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2020;148:258–266.



Bhishamjit S. Chera, Jose Zevallos, ve Glenn J. Hanna

Çevirenler : Volkan Aslan, Ozan Yazıcı

GİRİŞ

Tükürük bezleri, eşleştirilmiş büyük tükürük bezlerinden ve üst solunum yolu ile sindirim sisteminin mukozal yüzeylerinde bulunan birçok küçük tükürük bezinden oluşur. Son zamanlarda, bazı otörler nazofarenkste iki taraflı makroskopik tükürük dokusunu keşfetmiş ve bunlara tüberyal bezler adını vermiştir¹. Bununla birlikte, bunun daha önce gözden kaçan yeni bir büyük tükürük bezi olup olmadığı veya daha ziyade yüksek konsantrasyonda küçük tükürük bezi dokusunu yansıtır yansıtmadığı tartışmalıdır. Tükürük bezi tümörleri nadir olup, heterojen bir histolojiye ve biyolojik/klinik davranışa sahiptir. Bu konuda referans alınacak prospektif ve hatta büyük retrospektif çalışmaların eksikliği söz konusudur. Tükürük Bezi Malignitelerinin (SGM'ler) Yönetimi için ASCO Kılavuzu 229'u retrospektif çalışma olan 293 makaleye dayandırmıştır². Standart tedavisi definitif cerrahi ve postoperatif radyoterapinin patolojik riske dayalı olarak kullanımından oluşur. Tarihsel olarak, kemoterapinin SGM'ler için etkisiz olduğu düşünülmekte idi, ancak klinik olarak harekete geçirilebilir moleküler hedeflere ilişkin anlayışımız gelişmiş olup, daha yeni sistemik tedaviler bir miktar etkinlik göstermiştir.

ANATOMİ

Parotid

Parotid bezi (en büyük tükürük bezi), bezle temas eden kaslar, kemikler, damarlar ve sinirlerden oluşur. Parotid bezinin büyük kısmı yüzeysel olup, üstte zigomatik kemiğe ve arkada dış kulak yolunun ön yüzüne kadar uzanır. Ön sınırı, parotid kanalının ikinci moların karşısındaki oral kaviteye açılmasına kadar uzanır. Inferior olarak bu bez mastoid ile mandibula açısı arasında uzanır. Derin bir lob, C1'in lateral süreci, styloid süreci ve parafaringeal boşluk ile ilişkili olduğu parafaringeal alana uzanır. Nadiren (~%20) parotid kanalı seyri boyunca aksesuar parotid bezi de bulunabilir.

Parotid bezi, benign tümörler ve düşük gradeli malignitelere ek olarak çoğu parotid enfeksiyonunu içermeye yeterli olan fasya ile çevrilidir. Bununla birlikte, parotid bezi ile konkal ve tragal kartilajlar arasındaki fasya incedir ve tümör tarafından hızla penetre edilebilir. Dış kulak yolunun kartilajında tümörlerin içinden geçebileceği Santorini fissürleri ve Huschke forameni vardır. Derin lobu parafaringeal boşluktan ayıran fasya (stylomandibular fasiyal membran), tümörün veya enfeksiyonun parafaringeal boşluğa ve farenkse erişmesine izin verecek kadar ince olabilir.

Parotid bölgesine ve kulak kepçesinin bir kısmına duyuşal sinir innervasyonu, büyük kulak siniri (C2, C3) ve aurikülotemporal sinirden (V3'ün branşı) gelir. Fasiyal sinir (VII), stilomastoid kanaldan çıkar çıkmaz parotid bezine giriş yapar ve bez içinde geniş bir anatomik ağ oluşturarak yüz kaslarına beş ana dal verir. Fasiyal sinirin ana gövdesinin yolu, parotid bezinin yüzeysel ve derin lobları

arasındadır. Parotid bezinin bir kısmının veya tamamının çıkarılması fasiyal siniri korumak için titiz bir diseksiyon gerektirir. Fasiyal sinir ile aurikülotemporal sinir arasında anastomozlar mevcut olup, bu nedenle (kranial sinir) CN VII ve V arasında antegrad perinöral yayılma mümkün olabilir. Parotid bezi, serbest bir şekilde anastomoz yapan birkaç arterden zengin bir şekilde beslenir. Dış karotid, iç maksiller ve yüzeysel temporal arterler ile retromandibular ven CN VII'nin derinliklerinde uzanır.

Süperfişyal preauriküler düğümler, parotid bezinin fasyasının dışında ve tragusun hemen önünde yer alır ve ön kulak, şakak, göz ve burun dahil yüzün üst tarafının derisini drene ederler. En sık metastatik deri kanseri ve lenfoma ile tutulurlar, ancak genellikle parotid neoplazmaları tarafından tutulmazlar. Preauriküler düğümler, external juguler lenf nodlarına veya internal juguler lenf nodlarına ulaşabilir.

Parotid fasyasında iki nodal grup vardır. Parotis bezinde çok sayıda lenf folikülleri ve arka fasiyal ile dış juguler damarlar boyunca dağılmış 4 ila 10 küçük lenf düğümü bulunur. Bu nedenle, CN VII'nin derinliklerinde bulunabilirler. Bezin dışında ancak fasya içinde, tragusun önünde ve parotis kuyruğunun alt yönü ile sternokleidomastoid kasın ön sınırı arasında uzanan subparotid düğümleri bulunur.

Submandibular Bezler

Submandibular bezler (ikinci en büyük tükürük bezi), mandibula gövdesi (superior) tarafından oluşturulan submandibular üçgenin posterior kısmında, medialde digastrik kasın anterior göbeğinde, inferior ve lateral olarak ise digastrik kasın posterior göbeğinin oluşturduğu submandibular üçgenin posterior kısmında bulunur³. Submandibular bez, derin servikal fasyanın yüzeysel tabakasının bir parçası olan bir kapsül ile çevrilidir³. Parotid bezine benzer şekilde submandibular bez, mylohyoid kası ile birbirinden ayrılan yüzeysel ve derin loblara ayrılır³. Wharton kanalı, dil altı caruncula'da (lingual frenulumun her iki tarafındaki ağız tabanı) ağız boşluğuna açılan ana boşaltım kanalıdır. Başlıca kanlanması, submental ve sublingual arterler tarafından olur (dış karotid arterin dalları). Submandibular bez ile ilişkili lenf nodları, bezin kapsülü içinde değil, submandibular üçgende bitişik olarak bulunurlar. Submandibular lenfatikler, mandibula gövdesinin altında üç ila altı nod içerir³. Submandibular bezler parasempatik uyarıyı submandibular ganglion yoluyla fasiyal sinirin bir dalı olan korda timpani sinirinden alırlar. Korda timpani orta kulak boşluğundan dallara ayrılır ve lingual sinir (V3) ile birlikte hareket eder. CN 12, yakın mesafede lateral olarak hareket eder ancak korda timpaniyi innerve etmez.

Sublingual Bezler

Sublingual bezler, majör tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Sublingual bez, yukarıda ağız tabanının mukozaya zarı, aşağıda milohyoid kas, lateralde mandibula ve medialde genioglossus kasları arasında

NCT01969578]. Hem HER-2/neu hem de AR aşırı ekspresyonu not edildiğinde, çoğu durumda sıralı olarak önce HER-2'yi, ardından sonraki tedavi basamaklarında AR'yi hedeflemek tercihimizdir. Gelişmiş SGM'de ilgilenilen diğer moleküler değişiklikler, HRAS oral farnesiltransferaz inhibitörü tipifarnib ile hedeflenebilecek şekilde PIK3CA ve HRAS'ı içerir. Moleküler olarak harekete geçirilebilir hedeflerin veya bir klinik araştırmanın yokluğunda, ACC olmayan SGM'lerin taksan bazı rejimlere yanıt verebileceği uyarısı ile yukarıda belirtildiği gibi sitotoksik kemoterapi düşünülebilir (paklitakselin yaklaşık %25 oranında ORR'si bildirilmiştir).

TEDAVİ SONUÇLARI

Benign lezyonlar için tek başına cerrahi sonrası lokal regional kontrol oranları yüksektir, ancak SGM'ler için yetersizdir. Spiro, 1986'da bir yayında tükürük neoplazmi olan 2.807 hastanın 35 yıllık deneyimini (1939'dan 1973'e) bildirmiştir⁵⁰. Bu tedavi döneminde postoperatif radyoterapi uygulanmamıştır. Parotidli hastaların %7'sinde, submandibular hastalarının %2'sinde ve minör tükürük bezi primerlerinin %6'sında benign lezyonlar için ameliyat sonrası lokal nüks meydana gelmiştir⁵⁰. Parotid bezinde SGM'leri olan hastaların %39'unda lokal-bölgesel nüks görülmüş olup, bu oranlar submandibular ve minör tükürük bezlerinin SGM'lerinde sırasıyla %60 ve %65 idi⁵⁰. Parotis bezi primer olan hastaların %17'sinde, submandibular hastaların %37'sinde ve minör tükürük bezi primerleri olanların %24'ünde uzak metastaz meydana gelmiştir. Asinik hücreli veya MEC'li hastalarda sağkalım, adenokarsinom, SCC veya ACC'li hastalara göre daha iyi olarak bulunmuştur.

Terhaard ve ark. 1985'ten 1994'e kadar Hollanda'da tedavi edilen SGM'li 565 hastanın sonuçlarını bildirmiştir³⁴. Hastaların %89'u kür amaçlı, %20'si primer cerrahi ve %68'i cerrahi ve postoperatif radyoterapi ile tedavi edilmiştir. On yıl sonra lokal kontrol, bölgesel kontrol, uzak metastazsız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %78, %87, %67 ve %50 idi³⁴. En yaygın başarısızlık bölgesi uzak metastazlardı ve %43'ünde akciğerde, %21'inde kemiklerde, %5'inde karaciğerde, %1'inde beyinde, %6'sında herhangi bir yerde ve %24'ünde çoklu bölgelerde görüldü³⁴. Uzak metastazsız sağkalım, asinik hücre ve MEC için en yüksek ve ACC, eski pleomorfik karsinoma ve SCC'ler için daha düşük idi³⁴. On yıllık DFS, parotid için submandibular primerlere göre daha yüksekti, %43'e karşı %56 (P = 0.004)³⁴.

Tükürük duktal karsinomu çok agresif bir hastalıktır ve bölgesel ve uzak metastaz için yüksek bir eğilim ile ilişkilidir. Hollandadan 177 SDC hastasının retrospektif çalışmasında, %68'i lenf nodu metastazı, %6'sı uzak metastaz ile başvurmuş olup, %36'sı ex-pleomorfik karsinomundan kaynaklanmıştır⁵¹. Hastaların %91'ine cerrahi

ve postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. Yüzde elli dördü küratif tedaviden sonra lokal ve/veya uzak metastazlar geliştirmiş olup, 5 yıllık hastalıksız sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %28, %32 ve %43'tür⁵¹. Akciğer, SGM'ler için en yaygın uzak metastatik bölge iken, SDC'nin kemiğe ve diğer iç organ bölgelerine (örn. karaciğer, hatta beyin) metastaz yaptığı bilinmektedir. Adenoid kistik karsinomun uzak metastaz insidansı da yüksektir. Uzak metastaz insidansı erken evre hastalık için bile yüksektir ve tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilir. MD Anderson Kanseri Merkezi'nin bir serisinde, T1/T2 N0'lu 60 hasta definitif cerrahi ve postoperatif radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Lokal nüks oranı %3,3 olup, %20'sinde ortanca süre 31.5 ay olmak üzere uzak metastaz gelişmiştir ve en sık yerleşim yerleri akciğer (%67), karaciğer (%17), kemik (%8) ve dermis (%8) olmuştur⁵². Parotid metastatik SCC de agresif bir malignitedir ve 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım %70 ile %75'tir⁵². İmmünsüprese hastalarda, özellikle nakil hastalarında, parotid metastatik SCC geliştirme ve daha kötü sonuçlara sahip olma riski daha yüksektir (yani, uzak metastatik hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir)⁵³.

GÖZETİM VE SAĞ KALIM

Anamnez ve fizik muayene ile klinik takip, konsensus kılavuzları ve tavsiyeleri ile uyumlu olarak, üst aerodigestive traktın SCC'lerine benzer olmalıdır². Takipler en az ilk 2 yılda 2-3 ayda bir, 3-5 yılda 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir yapılmalıdır. Tedavi sonrası gözetim görüntüleme yapıp yapılmayacağına dair karar histoloji, grade ve klinik tabloya bağlıdır. Anamnezin ve fizik muayenenin nüksü saptamadaki tanılal doğruluğu/kesinliği düşükse, baş ve boyun görüntülemesi yapılmalıdır. Örneğin, SGM'de kafatası invazyonu veya adlandırılmış sinir invazyonu var ise beyin/boyun MR görüntülemesi gereklidir. Tüm yüksek gradeli/yüksek riskli maligniteler için, özellikle uzak yayılma eğilimi yüksek olan ACC ve MEC için en azından bir defa toraks BT ile uzak görüntüleme önerilir. Toraks BT sıklığı en az yılda bir olmalıdır. PET/BT, SGM'lerde karışık faydaya sahiptir².

Hastalara kserostomi ile ilişkili diş sorunları konusunda danışmanlık yapılmalı, iyi diş hijyeni sağlamaya ve yılda iki kez diş temizliği yaptırmaya teşvik edilmelidir. Florür macunu veya florür treyleri reçete edilebilir. Hastalar endike olduğunda lenfödem masaj tedavisine, konuşma ve yutma tedavisine yönlendirilmelidir. Trismus için müdahaleler de gerekebilir. Bilateral boyun ışınlaması yapılmadıkça radyasyona bağlı hipotiroidizm riski düşüktür. Boyun ışınlaması yapılmıyorsa rutin tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerlendirmesi atlanabilir, ancak boyuna radyoterapi alan hastalarda (özellikle iki tarafı boyun radyoterapisi alanlarda) yıllık olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Valstar MH, de Bakker BS, Steenbakkers R, et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2021;154:292–298.
2. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, et al. Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(17):1909–1941.
3. Grewal JS, Jamal Z, Ryan J. Anatomy, head ve neck, submandibular gland. *StatPearls*. 2021.
4. Grewal JS, Bordoni B, Shah J, et al. Anatomy, head ve neck, sublingual gland. *StatPearls*. 2021.
5. Del Signore AG, Megwalu UC. The rising incidence of major salivary gland cancer in the United States. *Ear Nose Throat J* 2017;96(3):E13–E16.
6. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, et al. Trends in incidence ve prognosis for head ve neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005;114(5):806–816.
7. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, et al. Major ve minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74(2):134–48.
8. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950–1987. *Cancer* 1997;79(8):1465–1475.
9. Schindler S, Nayar R, Dutra J, et al. Diagnostic challenges in aspiration cytology of the salivary glands. *Semin Diagn Pathol* 2001;18(2):124–146.
10. Gritzmman N, Rettenbacher T, Hollerweger A, et al. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol* 2003;13(5):964–75.
11. Freling NJ, Molenaar WM, Vermey A, et al. Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging ve histologic correlation. *Radiology*. 1992;185(3):691–696.
12. Razfar A, Heron DE, Branstetter BF IV, et al. Positron emission tomography-computed tomography adds to the management of salivary gland malignancies. *Laryngoscope* 2010;120(4):734–738.
13. Rhoades R, Bell DR. *Medical physiology: principles for clinical medicine*. 4th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013:xvi, 819.

14. de Paula F, Teshima THN, Hsieh R, et al. Overview of human salivary glands: highlights of morphology ve developing processes. *Anat Rec (Hoboken)* 2017;300(7):1180–1188.
15. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity ve oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31(36):4550–4559.
16. Jones AV, Craig GT, Speight PM, et al. The range ve demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008;44(4):407–417.
17. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, et al. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(11):2899–2906.
18. Seethala RR. An update on grading of salivary gland carcinomas. *Head Neck Pathol* 2009;3(1):69–77.
19. Joudani E, Yachouh J, Costes V, et al. Prognostic value of a three-grade classification in primary epithelial parotid carcinoma: result of a histological review from a 20-year experience of total parotidectomy with neck dissection in a single institution. *Eur J Cancer* 2010;46(2):323–331.
20. Seethala RR, Dacic S, Cieply K, et al. A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2010;34(8):1106–1121.
21. Ettl T, Schwarz S, Kleinsasser N, et al. Overexpression of EGFR ve absence of C-KIT expression correlate with poor prognosis in salivary gland carcinomas. *Histopathology* 2008;53(5):567–577.
22. Dori S, Vered M, David R, et al. HER2/neu expression in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 2002;31(8):463–467.
23. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* 2004; 10(3):944–946.
24. Fan CY, Melhem MF, Hosai AS, et al. Expression of androgen receptor, epidermal growth factor receptor, ve transforming growth factor alpha in salivary duct carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(9):1075–1079.
25. Vital D, Ikenberg K, Moch H, et al. The expression of PD-L1 in salivary gland carcinomas. *Sci Rep* 2019;9(1):12724.
26. Brown PD, Eshleman JS, Foote RL, et al. An analysis of facial nerve function in irradiated ve unirradiated facial nerve grafts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):737–743.
27. Borsetto D, Iocca O, De Virgilio A, et al. Elective neck dissection in primary parotid carcinomas: a systematic review ve meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2021;50(2):136–144.
28. Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, et al. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(3):387–391.
29. Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ, et al. Predictors of nodal metastasis in parotid malignancies: a national cancer data base study of 22,653 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(1):121–130.
30. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Incidence of cervical lymph node metastasis ve its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study. *Head Neck* 2015;37(7):1032–1037.
31. Ning C, Zhao T, Wang Z, et al. Cervical lymph node metastases in salivary gland adenoid cystic carcinoma: a systematic review ve meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:1677–1685.
32. Bron LP, O'Brien CJ. Facial nerve function after parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(10):1091–1096.
33. Ozmen OA, Falcioni M, Lauda L, et al. Outcomes of facial nerve grafting in 155 cases: predictive value of history ve preoperative function. *Otol Neurotol* 2011;32(8):1341–1346.
34. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, ve overall survival: results of the Dutch head ve neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004;26(8):681–692; discussion 692–693.
35. Jegadeesh N, Liu Y, Prabhu RS, et al. Outcomes ve prognostic factors in modern era management of major salivary gland cancer. *Oral Oncol* 2015; 51(8):770–777.
36. Mahmood U, Koshy M, Goloubeva O, et al. Adjuvant radiation therapy for high-grade and/or locally advanced major salivary gland tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(10):1025–1030.
37. Safdieh J, Givi B, Osborn V, et al. Impact of adjuvant radiotherapy for malignant salivary gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(6): 988–994.
38. Herman MP, Werning JW, Morris CG, et al. Elective neck management for high-grade salivary gland carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2013;34(3):205–208.
39. Amini A WT, Brower JV, Jones BL, et al. Association of adjuvant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone with survival in patients with resected major salivary gland carcinoma: data from the national cancer data base. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(11):1100–1110.
40. Hanna GJ, Bae JE, Lorch JH, et al. The benefits of adjuvant trastuzumab for HER-2-positive salivary gland cancers. *Oncologist* 2020;25(7):598–608.
41. Ferrarotto R, Wirth LJ, Muzaffar J, et al. ACCURACY a phase II trial of AL101, a selective gamma secretase inhibitor, in subjects with recurrent/metastatic (R/M) adenoid cystic carcinoma (ACC) harboring Notch activating mutations (Notchmut). *Ann Oncol* 2020;31(Suppl_4):S599–S628.
42. Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, ve cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. *Cancer* 1987;60(12):2869.
43. Airolidi M PF, Succo G, Gabriele AM, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91(3):541–547.
44. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1529–1537.
45. Locati LD, Galbiati D, Calareso G, et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: Activity ve quality of life. *Cancer* 2020;126(9):1888–1894. doi: 10.1002/cnrc.32754.
46. Cohen RB, Delord JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase 1b KEY-NOTE-028 study. *Am J Clin Oncol* 2018;41(11):1083–1088.
47. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults ve children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–739.
48. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab ve docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(2):125–134.
49. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018;29(4):979–984.
50. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8(3):177–184.
51. Boon E, Bel M, van Bostel W, et al. A clinicopathological study ve prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands. *Int J Cancer* 2018;143(4):758–766.
52. Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, et al. Prognosis ve risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 2012;118(11):2872–2878.
53. O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head ve neck metastasizing to the parotid gland—a review of current recommendations. *Head Neck* 2011;33(12):1789–1795.

Bölüm 2 TORAKSTÜMÖRLERİ

30 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri



Daniel Morgensztern, Frank C. Detterbeck, Alexander Drilon, Sara B. Goldberg, Henry S. Park, Katerina Politi, Kurt A. Schalper, Lynn T. Tanoue, ve Roy S. Herbst
 Çevirenler : Seval Akay, Merve Özkan, Atilla Okan Kılıç, Ahmet Taner Sumbül

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanseri dünya çapında en sık tanı konulan ikinci kanserdir, kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. 2020 yılında yaklaşık 2.2 milyon yeni tanı ve 1.79 milyon ölüm görülmüştür.¹ Amerikan Kanser Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında yaklaşık 236.000 yeni vaka ve akciğer kanserine bağlı 130.000 ölüm meydana geleceğini tahmin etmiştir.² Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) programından alınan veriler ile yapılan bir çalışmada erkeklerde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) insidansında 2001'den 2008'e kadar yıllık %1.3 düşüş, 2008'den 2016'ya kadar yıllık %3.1'lik düşüş gösterildi. Kadınlarda 2001'den 2006'ya kadar insidanda değişim olmamıştır. Sonrasında 2006'dan 2016'ya kadar yıllık %1.5 düşüş saptanmıştır.³ Özellikle 2013'den 2016'ya kadar hem erkeklerde hem kadınlarda ölüm oranları azalış göstermiştir.

Sigara kullanımı akciğer kanserinin önde gelen nedenidir, vakaların yaklaşık %80 - %90'ını oluşturur. Tütünün yanması ile, en önemlileri polisiklik aromatik hidrokarbonlar, tütün spesifik nitrozaminler ve nitratlar dahil olma üzere birçok bilinen karsinojen açığa çıkar.⁴ Tütünün katkı maddesi nikotindir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara içenler, hiç sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanseri riskinde yaklaşık 20 kat artışa sahiptir.⁵ Ayrıca sigarayı bırakan kişilerde risk azalmasına rağmen, hiç sigara kullanmayanlara göre akciğer kanseri gelişme riski daha yüksektir. Puro kullanımında da akciğer kanseri riski mevcuttur ancak bu risk sigara kullanıma göre daha azdır, bu risk puro kullanım sıklığı ve inspirasyon derinliğine göre farklılık göstermektedir.

Diğer risk faktörleri; çevresel tütün dumanı maruziyeti (ÇTD), diğer adıyla pasif sigara içiciliği, asbest maruziyeti, yüksek doz iyonizan radyasyon, radon, fosil yakıt kaynaklı hava kirliliği, ısıtma ve pişirme kaynaklı kirliliktir. ÇTD hem sigara ucundan çıkan duman dan hem de sigara kullanıcısının dışarı verdiği havadan oluşmaktadır.⁶ Sigara içen bireylerle birlikte yaşayan sigara içmeyen bireylerde akciğer kanseri riski artar. Sigara içmeyenler arasındaki akciğer kanserlerinin yaklaşık %17'sinin çocukluk ve adolesan dönemdeki yüksek ÇTD maruziyetine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan birkaç mesleki karsinojen de vardır, bunlardan en yaygın görüleni asbesttir. Asbest, inşaat ve yapıtımda kullanılan, iki tipten (serpantin ve amfibol) oluşan, doğal bir mineraldir. Akciğer kanseri riski esas olarak mesleki maruziyetle sınırlıdır, doz bağımlıdır, amfibol liflerinde risk daha yüksektir. Asbest maruziyeti ve sigara içiciliği, akciğer kanseri riski üzerinde sinerjistik bir etkiye sahiptir. Radon, uranyumun doğada bozunumu sırasında ortaya çıkan radyoaktif bir gazdır.⁷ Evsel radon maruziye-

ti, akciğer kanseri için ikinci en yaygın risk faktörüdür ve vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Isıtma ve pişirme için kullanılan kömür, odun gibi işlenmemiş katı yakıtların kullanımından kaynaklanan iç mekan hava kirliliği, çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁴

Ailesel kümelenme olması ve sigara içenlerin sadece küçük bir kısmında akciğer kanseri görülmesi, çevresel faktörlere ek olarak genetik faktörlerin varlığını düşündürür. Genomik çalışmalar, değişken kanıt gücüne sahip birkaç akciğer kanseri duyarlılık lokusu bildirmiştir.⁸ En güçlü ilişki, 15q24.25, 6p21 ve 5p15 lokuslarında bildirilmiştir. 5p15 lokusu sadece adenokarsinomla ilişkili bulunurken 6q21 daha çok skuamöz hücreli akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

KLİNİK BULGULAR, TANI VE EVRELEME

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda, klinik semptomların ve bulguların değerlendirilmesini, doğru tanı koymak için dikkatli bir stratejiyi, hastalığın yaygınlığının özenli bir şekilde tetkikini içeren sistematik bir yaklaşım izlenmelidir.

Klinik Bulgular

Çoğu akciğer kanseri hastası semptom ve bulguların ortaya çıkması ile başvurur ve bu anda ileri evre hastalık mevcuttur. Akciğer kanseri taraması geniş çapta uygulanmaya başlandıkça daha fazla hastanın asemptomatik olduğu erken dönemde yakalanması beklenmektedir. Akciğer kanserinden şüphelenilen veya akciğer kanseri tanılı hastaların değerlendirilmesine, anamnez ve fizik muayene ile başlanır. Semptom ve bulgular, primer tümörün, tümörün komşu yapılara yayılımının, uzak metastazların veya paraneoplastik sendromların sonucudur (Tablo 30.1).

Endobronşiyal Hastalık ile İlişkili Semptom ve Bulgular

Endobronşiyal tümör tutulumu tipik olarak persistan öksürük, dispne veya hemoptizi ile bulgu verir. Öksürük ve dispne, doğrudan hava yolu tutulumu, bronkore veya postobstrüktif pnömoni den kaynaklanabilir. Dispne, aynı zamanda hastalık yayılımını veya pulmoner tromboembolizm gibi komplikasyonları da yansıtabilir. Öksürük ve dispne nonspesifik semptomlardır. Bu semptomların, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi akciğer kanseri hastalarında sık görülen komorbiditelere atfedilmeleri tanıyı geciktirebilir. Hemoptizi tipik olarak hafiftir, nadiren masif seyreder ancak benign sürece bağlı düşünülme ihtimali daha düşüktür.

bir çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür. Medyan PFS, SBRT kolunda önemli ölçüde iyileşmiştir (9.7'ye karşı 3.5 ay; P=0.01).

MALİGN PLEVRAL EFÜZYON

Plevral boşlukta malign hücreler varlığı ile tanımlanan malign plevral efüzyon (MPE), KHKDAK'lı hastalarda tanı anında yaklaşık %16 oranında görülür.³⁸² Akciğer kanseri ve MPE'si olan hastalar, metastatik hastalığı (M1a) olan hastalar olarak sınıflandırılır. MPE tedavisinin amacı nefes darlığı, öksürük ve ağrı semptomlarını hafifletmektir. MPE yerleşik bir hastada plevral cerrahi yapma kararı belirtilerin şiddetine göre verilir. Asemptomatik efüzyonlar mutlaka drenaj gerektirmezken, semptomatik efüzyonlar genellikle terapötik torasentez ile drenaj gerektirir.³⁸³ Torasentez, drenajdan sonra, hastaların semptomatik iyileşme yaşayıp yaşamadığı, altta yatan akciğer göğüs boşluğunu doldurmak için genişlerse veya sıkışıp sıkışmadığı ve plevral sıvının ne kadar hızlı yeniden biriktiğini tanımlayabilir. Drenajdan sonra semptomlar düzelmezse, nefes darlığına yol açan nedenler olarak, pulmoner emboli, perikardiyal efüzyon veya altta yatan akciğer hastalığı düşünülmeli ve tedavi edilmelidir. Torasentez sonrası ipsilateral akciğer sıkışıyor ve genişlemiyorsa, plöredez kontrendike olabilir. Plevral sıvının hızla yeniden birikmesi, definitif plevral cerrahinin gerekli olduğunu düşündürür.

Altta yatan akciğerin visseral ve pariyetal plevraya tutunarak genişleyebildiğinin gösterildiği, hızla tekrarlayan, semptomatik MPE'si olan hastalarda kesin plevral cerrahi düşünülmelidir. Seçenekler arasında plöredez veya kalıcı plevral kateter (IPC) yerleştirilmesi yer alır. İki yaklaşımın dispne tedavisinde eşit faydaya sahip olduğu ve hayatta kalma açısından önemli bir farkları olmadığı görülmektedir.³⁸³ IPC'ler, ek plevral prosedürlere ihtiyaç duyar, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az tedavi başarısızlığı avantajına sahip olabilir, ancak, daha sık enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilidir. Ayaktan tedavi ortamına bir IPC yerleştirilebilir ve gerektiğinde

hasta veya bakıcı tarafından aralıklı drenaja yapılabilir. Semptomatik MPE ve hapsolmuş akciğer, başarısız plöredez veya lokalize efüzyonu olan hastalarda, IPC semptomlarda bir miktar rahatlama sağlayabilir. Cerrahi veya medikal torakoskopi yoluyla plöredez tek başına bir plevral abrazyonla yapılabilir, ancak daha yaygın olarak bir plöredez ajanının damlatılmasını içerir ve talk en etkili seçenektir.³⁸⁴ Eşdeğer sonuçlar, talkın bir göğüs tüpü veya IPC yoluyla bir bulamaç olarak uygulanmasıyla veya plevral boşluğa kuru talk tozunun üflenmesiyle birlikte talk pudrası ile elde edilir.³⁸⁵ IPC ile plöredez, hastaların yaklaşık %40 ila 68'inde herhangi bir ilaç damlatılmadan haftalar boyunca spontan olarak gerçekleştirilebilir.^{386,387}

SONUÇ

Yeni tedavilerin geliştirilmesiyle KHKDAK'nın biyolojisinin anlaşılmasında dikkate değer ilerlemeler kaydedilmiştir. Başlangıçta metastatik hastalık için kullanılan hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi, şimdi daha erken aşamalarda hastaların yönetimine entegre edilmektedir. Artık hem neoadjuvan hem de adjuvant aşamalarda umut verici sonuçlar veren onaylanmış kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonları vardır. Ayrıca, inoperabl KHKDAK için tedavi standardı, kemoradyoterapi kullanımını ve ardından durvalumab ile konsolidasyonu içerir ve bu da sağkalımda dikkate değer bir iyileşme sağlar.

Metastatik hastalığı olan hastalarda, yeni ilaçların ve hedeflenen gen modifikasyonlarının sayısı katlanarak artmıştır. Hedefe yönelik tedavi için uygun olmayanlar için, ICI'lerle tedavi, özellikle yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda benzeri görülmemiş sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hedefe yönelik tedavi alan hemen hemen tüm hastalarda direnç gelişir ve kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın immünoterapinin sonuçları hala optimalin altındadır. Bu nedenle, özellikle metastatik hastalığı olan hastalarda sonuçları daha da iyileştirmek için yeni hedeflere ve immünoterapötiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33.
- Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med* 2020;383(7): 640–649.
- De Groot PM, Wu CC, Carter BW, et al. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(3):220–233.
- Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl): e1S–e29S.
- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, ve prevention. *Clin Chest Med* 2020;41(1):1–24.
- Corrales L, Rosell R, Cardona AF, et al. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102895.
- Bosse Y, Amos CI. A decade of GWAS results in lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(4):363–379.
- Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):225–230.
- Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: Primary tumor size, cell type, ve lymph node metastases. *Radiology* 2007;242(3):882–888.
- Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, et al. Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases ve survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia. *Cancer* 2002;95(8):1706–1713.
- Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC ve the influence on prognosis: A retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68(1): 111–114.
- Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts ve clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(3):193–198.
- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001;92(9): 2399–2405.
- Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Prevalence ve associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest* 2014;146(3):650–658.
- Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4):601–608.
- Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing ve lung cancer. *Chest* 1998;114(6):1535–1537.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis ve polymyositis: A population-based study. *Lancet* 2001;357(9250):96–100.
- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e142S–e165S.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S–e250S.
- Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I ve II nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2357–2362.
- Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361(1):32–39.
- Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(4):221–228, W-248.
- Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*

- 2002;359(9315):1388–1393.
25. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of nonsmall cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):178S–201S.
 26. Earnest Ft, Ryu JH, Miller GM, et al. Suspected non-small cell lung cancer: Incidence of occult brain and skeletal metastases ve effectiveness of imaging for detection—Pilot study. *Radiology* 1999;211(1):137–145.
 27. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, et al. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis ve treatment? *Lung Cancer* 2003; 42(2):189–193.
 28. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(2):293–300.
 29. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists ve American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas: Executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009;15(5):450–453.
 30. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: Evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Radiology* 1995;194(1):131–134.
 31. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212(3):803–809.
 32. Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B, et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(1):15–22.
 33. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, et al. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann Oncol* 1998;9(4):397–401.
 34. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography ve technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49(4):267–271.
 35. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: Planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999;40(10):1623–1629.
 36. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568–577.
 37. El-Osta H, Jani P, Mansour A, et al. Endobronchial ultrasound for nodal staging of patients with non-small-cell lung cancer with radiologically normal mediastinum. A meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(7):864–874.
 38. Annema JT, van Meerbeek JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 2010;304(20):2245–2252.
 39. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39–51.
 40. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest* 2017;151(1):193–203.
 41. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(7):593–602.
 42. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus ve Heart*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015.
 43. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules ve assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(8):1204–1223.
 44. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):244–285.
 45. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284(1):228–243.
 46. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1515–1522.
 47. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, ve the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2018;13(3):323–358.
 48. Hirsch FR, Kerr KM, Bunn PA Jr, et al. Molecular ve immune biomarker testing in squamous-cell lung cancer: Effect of current ve future therapies ve technologies. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):331–339.
 49. Lantuejoul S, Fernandez-Cuesta L, Damiola F, et al. A New molecular classification of large cell neuroendocrine carcinoma ve small cell lung carcinoma with potential therapeutic impacts. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(5):2233–2244.
 50. Chan AW, Chau SL, Tong JH, et al. The landscape of actionable molecular alterations in immunomarker-defined large-cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2019;14(7):1213–1222.
 51. Cho WCS, Tan KT, Ma VWS, et al. Targeted next-generation sequencing reveals recurrence-associated genomic alterations in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2018;9(91):36344–36357.
 52. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, et al. Artificial intelligence in digital pathology—New tools for diagnosis ve precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(11):703–715.
 53. Wei JW, Tafe LJ, Linnik YA, et al. Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks. *Sci Rep* 2019;9(1):3358.
 54. Gazdar AF, Linnoila RI. The pathology of lung cancer—Changing concepts ve newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 1988;15(3):215–225.
 55. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol* 2021;17(3):362–387.
 56. International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumors*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
 57. Nakamura H, Saji H. Worldwide trend of increasing primary adenocarcinoma of the lung. *Surg Today* 2014;44(6):1004–1012.
 58. Gazdar AF, Linnoila RI, Kurita Y, et al. Peripheral airway cell differentiation in human lung cancer cell lines. *Cancer Res* 1990;50(17):5481–5487.
 59. Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: Driver mutation beyond epidermal growth factor mutation ve anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175883591989575.
 60. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer. *Lancet* 2021; 398(10299):535–554.
 61. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017.
 62. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–99.
 63. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):685–705.
 64. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. The clinical impact of solid ve micropapillary patterns in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2016;11(11):1976–1983.
 65. Shim HS, Kenudson M, Zheng Z, et al. Unique genetic ve survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2015;10(8):1156–1162.
 66. Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, et al. Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(12):3087–3093.
 67. Jurmeister P, Vollbrecht C, Behnke A, et al. Next generation sequencing of lung adenocarcinoma subtypes with intestinal differentiation reveals distinct molecular signatures associated with histomorphology ve therapeutic options. *Lung Cancer* 2019;138:43–51.
 68. Morita S, Yoshida A, Goto A, et al. High-grade lung adenocarcinoma with fetal lung-like morphology: Clinicopathologic, immunohistochemical, ve molecular analyses of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37(6):924–932.
 69. Chen M, Liu P, Yan F, et al. Distinctive features of immunostaining ve mutational load in primary pulmonary enteric adenocarcinoma: Implications for differential diagnosis ve immunotherapy. *J Transl Med* 2018;16(1):81.
 70. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology ve management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553(7689):446–454.
 71. Fauteux F, Surendra A, McComb S, et al. Identification of transcriptional subtypes in lung adenocarcinoma ve squamous cell carcinoma through integrative analysis of microarray ve RNA sequencing data. *Sci Rep* 2021;11(1):8709.
 72. Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopathologic ve oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26(6):715–723.
 73. Chau NG, Ma C, Danga K, et al. An anatomical site ve genetic-based prognostic model for patients with nuclear protein in testis (NUT) midline carcinoma: Analysis of 124 patients. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(2):pkz094.
 74. Perret R, Chababreysse L, Watson S, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomas: Clinicopathologic study of 30 cases with an emphasis on their nosology ve differential diagnoses. *Am J Surg Pathol* 2019;43(4):455–465.
 75. Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, et al. Review article: Pulmonary sarcoma-

- toid carcinomas: A practical overview. *Int J Surg Pathol* 2010;18(2):103–120.
76. Nakatani Y, Miyagi Y, Takemura T, et al. Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of beta-catenin in classic pulmonary blastoma: Beta-catenin immunostaining is useful for distinguishing between classic pulmonary blastoma ve a blastomatoid variant of carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):921–927.
 77. Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer ve other neuroendocrine carcinomas: Clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2019;37(4):278–285.
 78. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: Results of Blueprint phase 2 project. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1302–1311.
 79. Chang L, Chang M, Chang HM, et al. Microsatellite instability: A predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26(2):e15–e21.
 80. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74(12):5463–5467.
 81. Pareek CS, Smoczyński R, Tretyan A. Sequencing technologies ve genome sequencing. *J Appl Genet* 2011;52(4):413–435.
 82. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR ve ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, ve Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(6):828–860.
 83. Malapelle U, Sirera R, Jantus-Lewintre E, et al. Profile of the Roche cobas(R) EGFR mutation test v2 for non-small cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17(3):209–215.
 84. Conde E, Rojo F, Gomez J, et al. Molecular diagnosis in non-small-cell lung cancer: Expert opinion on ALK ve ROS1 testing. *J Clin Pathol* 2022;75(3): 145–153.
 85. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1491–1505.
 86. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(8):472–484.
 87. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology ve College of American Pathologists joint review. *J Clin Oncol* 2018;36(16): 1631–1641.
 88. Abbosh C, Swanton C, Birkbak NJ. Clonal haematopoiesis: A source of biological noise in cell-free DNA analyses. *Ann Oncol* 2019;30(3):358–359.
 89. Sholl LM. Biomarkers of response to checkpoint inhibitors beyond PD-L1 in lung cancer. *Mod Pathol* 2022;35(Suppl 1):66–74.
 90. Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Facts ve hopes. *Clin Cancer Res* 2019;25(15):4592–4602.
 91. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas ve squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2016;48(6):607–616.
 92. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524(7563):47–53.
 93. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–421.
 94. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511(7511):543–550.
 95. Campbell JD, Lathan C, Sholl L, et al. Comparison of prevalence ve types of mutations in lung cancers among Black ve White populations. *JAMA Oncol* 2017;3(6):801–809.
 96. Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, et al. Genetic ancestry contributes to somatic mutations in lung cancers from admixed Latin American populations. *Cancer Discov* 2021;11(3):591–598.
 97. Loong HH, Du N, Cheng C, et al. KRAS G12C mutations in Asia: A landscape analysis of 11,951 Chinese tumor samples. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(5):1759–1769.
 98. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, et al. RAS-targeted therapies: Is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(8):533–552.
 99. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129–2139.
 100. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497–1500.
 101. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” ve are associated with sensitivity of tumors to gefitinib ve erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36): 13306–13311.
 102. Arcila ME, Chaff JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, ve molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012;18(18):4910–4918.
 103. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting HER2 in non-small cell lung cancer (NSCLC): A glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open* 2021;6(5):100260.
 104. Guo R, Luo J, Chang J, et al. MET-dependent solid tumours—Molecular diagnosis ve targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(9):569–587.
 105. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):2046–2051.
 106. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discovery* 2017;7(2):137–155.
 107. Drilon A, Jenkins C, Iyer S, et al. ROS1-dependent cancers—Biology, diagnostics ve therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(1):35–55.
 108. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, et al. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 2021;161:108–113.
 109. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. Targeting RET-driven cancers: Lessons from evolving preclinical ve clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(3):151–167.
 110. Laskin J, Liu SV, Tolba K, et al. NRG1 fusion-driven tumors: Biology, detection, ve the therapeutic role of afatinib ve other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol* 2020;31(12):1693–1703.
 111. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012;489(7417):519–525.
 112. Foggetti G, Li C, Cai H, et al. Genetic determinants of EGFR-driven lung cancer growth ve therapeutic response in vivo. *Cancer Discov* 2021;11(7): 1736–1753.
 113. Cai H, Chew SK, Li C, et al. A functional taxonomy of tumor suppression in oncogenic KRAS-driven lung cancer. *Cancer Discov* 2021;11(7):1754–1773.
 114. Wilkerson MD, Yin X, Hoadley KA, et al. Lung squamous cell carcinoma mRNA expression subtypes are reproducible, clinically important, ve correspond to normal cell types. *Clin Cancer Res* 2010;16(19):4864–4875.
 115. Stewart PA, Welsh EA, Slebos RJC, et al. Proteogenomic landscape of squamous cell lung cancer. *Nat Commun* 2019;10(1):3578.
 116. Gillette MA, Satpathy S, Cao S, et al. Proteogenomic characterization reveals therapeutic vulnerabilities in lung adenocarcinoma. *Cell* 2020;182(1):200–225.e235.
 117. Chen YJ, Roumeliotis TI, Chang YH, et al. Proteogenomics of non-smoking lung cancer in East Asia delineates molecular signatures of pathogenesis ve progression. *Cell* 2020;182(1):226–244.e217.
 118. Xu JY, Zhang C, Wang X, et al. Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma. *Cell* 2020;182(1):245–261.e217.
 119. Ost D, Yeung S, Tanoue L, et al. Clinical ve organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e121S–e141S.
 120. National Institute for Health ve Care Excellence. *Lung Cancer: Diagnosis ve Management*. London, UK: National Institute for Health ve Care Excellence; 2019.
 121. Berghmans T, Lievens Y, Aapro M, et al. European Cancer Organisation essential requirements for quality cancer care (ERQCC): Lung cancer. *Lung Cancer* 2020;150:221–239.
 122. Ost DE, Niu J, Zhao H, et al. Quality gaps ve comparative effectiveness in lung cancer staging ve diagnosis. *Chest* 2020;157(5):1322–1345.
 123. Popat S, Navani N, Kerr KM, et al. Navigating diagnostic ve treatment decisions in non-small cell lung cancer: Expert commentary on the multidisciplinary team approach. *Oncologist* 2021;26(2):e306–e315.
 124. Pan CC, Kung PT, Wang YH, et al. Effects of multidisciplinary team care on the survival of patients with different stages of non-small cell lung cancer: A national cohort study. *PLoS One* 2015;10(5):e0126547.
 125. Bilfinger TV, Albano D, Perwaiz M, et al. Survival outcomes among lung cancer patients treated using a multidisciplinary team approach. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):346–351.
 126. Howington J, Blum M, Chang A, et al. Treatment of stage I ve II nonmall cell lung cancer. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e278S–e313S.
 127. Detterbeck F, Antonicelli A, Okada M. Results of video-assisted techniques for resection of lung cancer. In Pass H, Ball D, Scagliotti G, eds. *Thoracic Oncology: The IASLC Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Denver, CO: International Association for the Study of Lung Cancer; 2018.
 128. Bade B, Blasberg J, Mase VJ Jr, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: Deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT ve ablation. Part 3: Evidence regarding surgery in compromised patients or specific tumors. *J Thorac Dis* 2022 (in press).
 129. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity ve mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(1):19–28, discussion 28–29.e11.
 130. Chang JY, Komaki R, Lu C, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011;117(20):4707–4713.
 131. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):370–375.
 132. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy ve intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; JCO2017740720.

133. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S70-S76.
134. Kong FS, Moiseenko V, Zhao J, et al. Organs at risk considerations for thoracic stereotactic body radiation therapy: What is safe for lung parenchyma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(1):172-187.
135. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4833-4839.
136. Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):690-696.
137. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):337-341.
138. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: Existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;16(2):216-227.
139. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: A population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8597-8605.
140. Altorki NK, Wang X, Wigle D, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: Post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/ Alliance 140503). *Lancet Respir Med* 2018;6(12):915-924.
141. Suzuki K, Saji H, Aokage K, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158(3):895-907.
142. Khullar OV, Liu Y, Gillespie T, et al. Survival after sublobar resection versus lobectomy for clinical stage IA lung cancer: An analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1625-1633.
143. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149(12):1244-1253.
144. Okami J, Shintani Y, Okumura M, et al. Demographics, safety and quality, and prognostic information in both the seventh and eighth editions of the TNM classification in 18,973 surgical cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer registry database in 2010. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):212-222.
145. Detterbeck F, Mase VJ Jr, Li A, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: Deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT with ablation. Part 2: Evidence regarding resection extent in generally healthy patients. *J Thorac Dis* 2022 (in press).
146. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-623.
147. Eguchi T, Kameda K, Lu S, et al. Lobectomy is associated with better outcomes than sublobar resection in spread through air spaces (STAS)-positive T1 lung adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *J Thorac Oncol* 2019;14(1):87-98.
148. Park H, Detterbeck F, Madoff D, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: Deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT with ablation. Part 4: Evidence involving SBRT and ablation. *J Thorac Dis* 2022 (in press).
149. Chang JY, Mehran R, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): Long-term results of a single-arm, prospective trial with specified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1448-1457.
150. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16(6):630-637.
151. Khorfan R, Kruser TJ, Coughlin JM, et al. Survival of primary stereotactic body radiation therapy compared with surgery for operable stage I/II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2020;110(1):228-234.
152. Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, et al. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(1):44-54.e49.
153. Stokes WA, Bronsert MR, Meguid RA, et al. Post-treatment mortality after surgery and stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(7):642-651.
154. Mase VJ Jr, Detterbeck F. Approach to the subsolid nodule. *Clin Chest Med* 2020;41(1):99-113.
155. Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, et al. Long-term outcomes of patients with ground-glass opacities detected using computed tomography. *Chest* 2017;151(2):308-315.
156. Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: A prospective multicenter study. *J Thorac Oncol* 2016;11(7):1012-1028.
157. Asamura H, Okada M, Saji H, et al. Randomized trial of segmentectomy compared to lobectomy in small-sized peripheral non-small cell lung cancer. Paper presented at: 2021 AATS 101st Annual Meeting; 2021; Virtual.
158. Pagès PB, Mordant P, Renaud S, et al. Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non-small cell lung cancer. A decade in a nationwide study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153(1):184-195.e183.
159. Chen J, Soultanis KM, Sun F, et al. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162(6):1619-1628.e1614.
160. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
161. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
162. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-2597.
163. Pignon JB, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-3559.
164. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2960-2974.
165. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group study groups. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5043-5051.
166. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1610-1623.
167. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin for completely resected stage II to IIIA nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(19):2187-2196.
168. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study). *J Thorac Oncol* 2016;11(1):85-93.
169. Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis. *Chest* 2016;149(6):1384-1392.
170. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC: Final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(7):713-722.
171. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-1723.
172. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, et al. Preoperative and postoperative systemic therapy for operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6):546-555.
173. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10308):1344-1357.
174. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383(9928):1561-1571.
175. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4(11):1380-1388.
176. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):825-832.
177. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020;367(6477):eaax0182.
178. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-1986.
179. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: The phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* 2021;27(3):504-514.
180. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413-1422.
181. Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, et al. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2)

- nonsmall-cell lung cancer—A multicenter single-arm phase II trial. *J Clin Oncol* 2021;39(26):2872–2880.
182. Spicer J, Wang C, Tanaka F, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl): 8503–8503.
 183. Saw SPL, Ong BH, Chua KLM, et al. Revisiting neoadjuvant therapy in nonsmall-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2021;22(11):e501–e516.
 184. Le Pechoux C, Poulrel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer ve proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):104–114.
 185. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small cell lung cancer after complete resection ve adjuvant chemotherapy: The phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(8):1178–1185.
 186. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356–1384.
 187. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9687):379–386.
 188. van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage II-IA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6): 442–450.
 189. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G, et al. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)—A cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* 2017;8(25):41670–41678.
 190. Chiang A, Dettmerbeck F, Stewart T, et al. Non-small cell lung cancer In Devita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
 191. Chen Y, Peng X, Zhou Y, et al. Comparing the benefits of chemoradiotherapy ve chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):8.
 192. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent ve consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB nonsmall-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):187–199.
 193. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21(10):2004–2010.
 194. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(9):953–962.
 195. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, ve thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer ve Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3120–3125.
 196. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide ve cisplatin versus paclitaxel ve carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: A multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017;28(4):777–783.
 197. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(7):706–714.
 198. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919–1929.
 199. Spigel DR, Fajrve-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1301–1311.
 200. Higgins KA, Puri S, Gray JE. Systemic ve radiation therapy approaches for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6): 576–585.
 201. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311(19):1998–2006.
 202. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169–181.
 203. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 2009;361(10):947–957.
 204. Sequist LV. First-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation: positive non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2008;3(6 Suppl 2):S143–S145.
 205. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: Past, present, ve future. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1105–1111.
 206. Drilon A, Jenkins C, Iyer S, et al. ROS1-dependent cancers—Biology, diagnostics ve therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(1):35–55.
 207. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. Targeting RET-driven cancers: Lessons from evolving preclinical ve clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(3):151–167.
 208. Drilon A, Cappuzzo F, Ou S-HI, et al. Targeting MET in lung cancer: Will expectations finally be met? *J Thorac Oncol* 2017;12(1):15–26.
 209. Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(6):1017–1029.
 210. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2020;383(10): 944–957.
 211. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10): 1307–1316.
 212. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2022;386(3):241–251.
 213. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers ve TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):731–747.
 214. Patil T, Mushtaq R, Marsh S, et al. Clinicopathologic characteristics, treatment outcomes, ve acquired resistance patterns of atypical EGFR mutations ve HER2 alterations in stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2020;21(3):e191–e204.
 215. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency ve distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(18):5731.
 216. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev* 2018;66:82–94.
 217. Arcila ME, Nafa K, Chaffi JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: Prevalence, molecular heterogeneity, ve clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013;12(2):220–229.
 218. Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis ve in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* 2006;9(6):485–495.
 219. Politi K, Pao W. How genetically engineered mouse tumor models provide insights into human cancers. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2273–2281.
 220. Politi K, Zakowski MF, Fan PD, et al. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. *Genes Dev* 2006;20(11):1496–1510.
 221. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in nonsmall cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4(1):5.
 222. Liu J, Kang R, Tang D. The KRAS-G12C inhibitor: Activity ve resistance [published online ahead of print September 1, 2021]. *Cancer Gene Ther*. doi:10.1038/s41417-021-00383-9.
 223. Drilon A. MET exon 14 alterations in lung cancer: Exon skipping extends half-life. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2832–2834.
 224. Arrieta O, Cardona AF, Martin C, et al. Updated frequency of EGFR ve KRAS mutations in nonsmall-cell lung cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the investigation of lung cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol* 2015;10(5):838–843.
 225. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: A systematic review ve global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015;5(9):2892–2911.
 226. Chang JC, Offin M, Falcon C, et al. Comprehensive molecular ve clinicopathologic analysis of 200 pulmonary invasive mucinous adenocarcinomas identifies distinct characteristics of molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2021;27(14):4066–4076.
 227. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, et al. Association between younger age ve targetable genomic alterations ve prognosis in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncology* 2016;2(3):313–320.
 228. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6092–6096.
 229. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, et al. Fusions in solid tumours: Diagnostic strategies, targeted therapy, ve acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12):735–748.
 230. Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, et al. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):772–787.
 231. Schubert L, Elliott A, Doebele RC, et al. Incidence of ERBB gene fusions (EGFR, ERBB2, ERBB4) across tumor types. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):3091–3091.
 232. Drilon A, Duruisseaux M, Han J-Y, et al. Clinicopathologic features ve response to therapy of NRG1 fusion-driven lung cancers: The eNRGy1 global multicenter registry. *J Clin Oncol* 2021;39(25):2791–2802.
 233. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, et al. Impact of EML4-ALK variant on resistance mechanisms ve clinical outcomes in ALK-positive lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1199–1206.
 234. Fernandez-Cuesta L, Thomas RK. Molecular pathways: Targeting NRG1 fusions in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(9):1989–1994.
 235. Ou S-HI, Xiu J, Nagasaka M, et al. Identification of novel CDH1-NRG2 ve F11R-NRG2 fusions in NSCLC plus additional novel NRG2a fusions in other solid tumors by whole transcriptome sequencing. *JTO Clin Res Rep*

- 2020;2(2):100132.
236. Benayed R, Offin M, Mullaney K, et al. High yield of RNA sequencing for targetable kinase fusions in lung adenocarcinomas with no mitogenic driver alteration detected by DNA sequencing and low tumor mutation burden. *Clin Cancer Res* 2019;25(15):4712–4722.
237. Noonan SA, Berry L, Lu X, et al. Identifying the appropriate FISH criteria for defining MET copy number-driven lung adenocarcinoma through oncogene overlap analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11(8):1293–1304.
238. Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, et al. Kinase-targeted cancer therapies: Progress, challenges and future directions. *Mol Cancer* 2018;17(1):48.
239. Ou S-HI. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): A better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(3):407–421.
240. Nagasaka M, Zhu VW, Lim SM, et al. Beyond osimertinib: The development of third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors for advanced EGFR+ NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(5):740–763.
241. Roskoski R Jr. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. *Pharmacol Res* 2016;103:26–48.
242. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(4):325–338.
243. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, et al. Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(8):585–608.
244. Park K, Haura EB, Leigh NB, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: Initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39(30):3391–3402.
245. Liu SV. NRG1 fusions: Biology to therapy. *Lung Cancer* 2021;158:25–28.
246. Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(6):327–344.
247. Janne PA, Baik C, Su WC, et al. Efficacy and safety of patritumab deruxetecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2022;12(1):74–89.
248. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239–246.
249. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327–3334.
250. Recondo G, Facchinetti F, Olaussen KA, et al. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: First-generation or next-generation TKI? *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(11):694–708.
251. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2018;378(2):113–125.
252. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2017;377(9):829–838.
253. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3592–3603.
254. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *New Engl J Med* 2020;383(21):2018–2029.
255. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New Engl J Med* 2015;372(1):30–39.
256. Schram AM, O'Reilly EM, O'Kane GM, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):3003.
257. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1655–1669.
258. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: A combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015;16(7):830–838.
259. Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, et al. Activity and safety of mobocertinib (TAK-788) in previously treated non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations from a phase I/II trial. *Cancer Discov* 2021;11(7):1688–1699.
260. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *New Engl J Med* 2021;384(25):2371–2381.
261. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *New Engl J Med* 2020;383(10):931–943.
262. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020;26(1):47–51.
263. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31(8):1056–1064.
264. Ou S-HI, Ahn JS, Petris LD, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34(7):661–668.
265. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917–929.
266. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2014;370(13):1189–1197.
267. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1691–1701.
268. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654–1667.
269. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):261–270.
270. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2613–2618.
271. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019;30(7):1121–1126.
272. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2020;383(9):813–824.
273. Gainer JF, Curigliano G, Kim D-W, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): A multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):959–969.
274. Drilon A, Moreno V, Patel J, et al. 1289P efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer. *Ann Oncol* 2020;31:S834.
275. Paz-Ares L, Doebele R, Farago A, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients (pts) enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2019;30:ii48–ii49.
276. Rosen EY, Schram AM, Young RJ, et al. Larotrectinib demonstrates CNS efficacy in TRK fusion-positive solid tumors. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–5.
277. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: The BLOOM study. *J Clin Oncol* 2020;38(6):538–547.
278. Guo R, Schreyer M, Chang JC, et al. Response to selective RET inhibition with LOXO-292 in a patient with RET fusion-positive lung cancer with leptomeningeal metastases. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–6.
279. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C-Y, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: An oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):721–728.
280. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *New Engl J Med* 2012;366(3):207–215.
281. Francis JH, Diamond EL, Chi P, et al. MEK inhibitor-associated central retinal vein occlusion associated with hyperhomocysteinemia and MTHFR variants. *Ocul Oncol Pathol* 2020;6(3):159–163.
282. Liu D, Flory J, Lin A, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2020;31(9):1207–1215.
283. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: An open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1653–1660.
284. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *Oncologist* 2019;24(8):1103–1110.
285. Weickhardt AJ, Rothman MS, Sallan-Mehta S, et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer* 2012;118(21):5302–5309.
286. Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature* 2021;597(7878):732–737.
287. Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: New rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene* 2018;37(24):3183–3199.
288. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017;548(7666):234–238.
289. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(2):357–360.
290. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the

- EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2(3):e73.
291. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2240–2247.
 292. Cocco E, Lee JE, Kannan S, et al. TRK xDFG mutations trigger a sensitivity switch from type I to II kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2021;11(1):126–141.
 293. Rosen EY, Johnson ML, Clifford SE, et al. Overcoming MET-dependent resistance to selective RET inhibition in patients with RET fusion-positive lung cancer by combining selpercatinib with crizotinib. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):34–42.
 294. Recondo G, Bahcall M, Spurr LF, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to MET tyrosine kinase inhibitors in patients with MET exon 14-mutant NSCLC. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2615–2625.
 295. Zhu VW, Klempner SJ, Ou SI. Receptor tyrosine kinase fusions as an actionable resistance mechanism to EGFR TKIs in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Trends Cancer* 2019;5(11):677–692.
 296. Quintanal-Villalonga Á, Chan JM, Yu HA, et al. Lineage plasticity in cancer: A shared pathway of therapeutic resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(6):360–371.
 297. Offin M, Chan JM, Tenet M, et al. Concurrent RB1 ve TP53 alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation ve inferior clinical outcomes. *J Thorac Oncol* 2019;14(10): 1784–1793.
 298. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *New Engl J Med* 2017;376(7):629–640.
 299. Schalm SS, Dineen T, Lim SM, et al. 1296P BLU-945, a highly potent ve selective 4th generation EGFR TKI for the treatment of EGFR T790M/ C797S resistant NSCLC. *Ann Oncol* 2020;31:S839.
 300. Ou S-HI, Nagasaka M, Brazel D, et al. Will the clinical development of 4th-generation “double mutant active” ALK TKIs (TPX-0131 ve NVL- 655) change the future treatment paradigm of ALK+ NSCLC? *Transl Oncol* 2021;14(11):101191.
 301. Bahcall M, Sim T, Pawletz CP, et al. Acquired METD1228V mutation ve resistance to MET inhibition in lung cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(12):1334–1341.
 302. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al. A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(10):2351–2358.
 303. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JE, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7(9):963–972.
 304. Sequist LV, Han J-Y, Ahn M-J, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: Interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020;21(3):373–386.
 305. Shaw AT, Kim TM, Crinó L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy ve crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):874–886.
 306. Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8(3):346–351.
 307. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer ve oncogenic driver alterations: Results from the IM-MUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30(8):1321–1328.
 308. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1138–1145.
 309. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, ve response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018;29(10):2085–2091.
 310. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, et al. Immunotherapy treatment patterns ve outcomes among ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2021;22(1):49–57.
 311. Choudhury NJ, Schneider JL, Patil T, et al. Response to immune checkpoint inhibition as monotherapy or in combination with chemotherapy in metastatic ROS1-rearranged lung cancers. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(7):100187.
 312. Offin M, Guo R, Wu SL, et al. Immunophenotype ve response to immunotherapy of RET-rearranged lung cancers. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00386.
 313. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab ve chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): Key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):387–401.
 314. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade ve osimertinib. *Ann Oncol* 2019;30(5):839–844.
 315. Lin JJ, Chin E, Yeap BY, et al. Increased hepatotoxicity associated with sequential immune checkpoint inhibitor ve crizotinib therapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14(1):135–140.
 316. McCoach C, Tan DSW, Besse B, et al. 1291P hypersensitivity reactions (HR) to selpercatinib in RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) following immune checkpoint inhibition (CPI). *Ann Oncol* 2020;31:S835–S836.
 317. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41–50.
 318. Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging treatment paradigms for EGFR-mutant lung cancers progressing on osimertinib: A review [published online ahead of print June 18, 2020]. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.19.03123.
 319. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454–1466.
 320. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: A multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2020;38(5):488–495.
 321. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment outcomes ve safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: A phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(12):e214761.
 322. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2027–2039.
 323. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: Updated 5-year survival rates ve genomic analysis. *J Thorac Oncol* 2022;17(1):103–115.
 324. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy ve safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1253–1263.
 325. Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer Discov* 2018;8(10):1227–1236.
 326. Papadopoulos KP, Borazanci E, Shaw AT, et al. U.S. phase I first-in-human study of taletrectinib (DS-6051b/AB-106), a ROS1/TRK inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2020;26(18):4785–4794.
 327. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M, et al. Crizotinib in c-MET-or ROS1-positive NSCLC: Results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1985–1991.
 328. Subbiah V, Cote GJ. Advances in targeting RET-dependent cancers. *Cancer Discov* 2020;10(4):498–505.
 329. Ou SI, Janne PA, Leal TA, et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced KRASG12C solid tumors (KRYSTAL-1) [published online ahead of print February 15, 2022]. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.21.02752.
 330. Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial. *J Clin Oncol* 2022;40(7):710–718.
 331. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(11):847–857.
 332. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92–98.
 333. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543–3551.
 334. D’Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2926–2936.
 335. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2004;292(4):470–484.
 336. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: New life for an old idea. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1009–1020.
 337. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2895–2902.
 338. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374(9699):1432–1440.
 339. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial

- comparing bevacizumab plus carboplatin ve paclitaxel with carboplatin ve paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2184–2191.
340. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542–2550.
 341. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1227–1234.
 342. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010;21(9):1804–1809.
 343. Soria JC, Maugué A, Reck M, et al. Systematic review ve meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):20–30.
 344. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, bevacizumab, or the combination as maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2360–2367.
 345. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2339–2349.
 346. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819–1830.
 347. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for firstline treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: A multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397(10274):592–604.
 348. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–2092.
 349. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2018;379(21):2040–2051.
 350. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for firstline treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2018;378(24):2288–2301.
 351. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe CR, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381(21):2020–2031.
 352. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):198–211.
 353. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–1833.
 354. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383(14):1328–1339.
 355. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: Protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 2021;32(7):881–895.
 356. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):924–937.
 357. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6):586–597.
 358. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucicirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9944):665–673.
 359. Yoneshima Y, Morita S, Ando M, et al. Phase 3 trial comparing nanoparticle albumin-bound paclitaxel with docetaxel for previously treated advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(9):1523–1532.
 360. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–1639.
 361. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015;373(2):123–135.
 362. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540–1550.
 363. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):255–265.
 364. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 ve 057: Nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(7):723–733.
 365. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five year survival update from KEYNOTE-010: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, programmed death-ligand 1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):1718–1732.
 366. Spira A, Lisberg A, Sands J, et al. OA03.03 Datopotamab deruxetecan (Dato-DXd; DS-1062), a TROP2 ADC, in patients with advanced NSCLC: Updated results of TROPION-PanTumor01 phase 1 study. *J Thorac Oncol* 2021;16(3):S106–S107.
 367. Heist RS, Guarino MJ, Masters G, et al. Therapy of advanced non-small-cell lung cancer with an SN-38-anti-Trop-2 drug conjugate, sacituzumab govitecan. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2790–2797.
 368. Desai A, Abdayem P, Adjei AA, et al. Antibody-drug conjugates: A promising novel therapeutic approach in lung cancer. *Lung Cancer* 2022;163:96–106.
 369. Marks S, Naidoo J. Antibody drug conjugates in non-small cell lung cancer: An emerging therapeutic approach. *Lung Cancer* 2022;163:59–68.
 370. Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(1):37–50.
 371. Mazarella L, Duso BA, Trapani D, et al. The evolving landscape of 'next-generation' immune checkpoint inhibitors: A review. *Eur J Cancer* 2019;117:14–31.
 372. Vijayan D, Young A, Teng MWL, et al. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(12):709–724.
 373. Augustin RC, Leone RD, Naing A, et al. Next steps for clinical translation of adenosine pathway inhibition in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e004089.
 374. Amini A, Verma V, Simone CB II, et al. American Radium Society appropriate use criteria for radiation therapy in oligometastatic or oligoprogressive non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(2):361–375.
 375. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020;148:157–166.
 376. Jasper K, Stiles B, McDonald F, et al. Practical management of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6):635–641.
 377. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation ve classification of oligometastatic disease: A European Society for Radiotherapy ve Oncology ve European Organisation for Research ve Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18–e28.
 378. Kozower B, Larnier JM, Dettmerbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e369S–e399S.
 379. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1672–1682.
 380. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy Vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558–1565.
 381. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):e173501.
 382. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(10):1485–1489.
 383. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(7):839–849.
 384. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(5):CD010529.
 385. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127(3):909–915.
 386. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(8):1050–1057.
 387. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions. A systematic review ve meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(1):124–131.



Christine L. Hann, Benjamin J. Drapkin, Abraham J. Wu, Natasha Rekhtman, John D. Minna, ve Charles M. Rudin
Çevirenler : Abdussamet Çelebi, Eda Çalışkan Yıldırım, Erkut Demirciler, Ahmet Taner Sumbül

GİRİŞ

Akciğerin nöroendokrin neoplazmaları (NEN'ler), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur ve küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK), büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar (BHNEK), atipik karsinoidler ve tipik karsinoidler bu grubu oluşturur. Elektron mikroskobu ile ortak nöroendokrin gen ekspresyonu ve nöroendokrin yapısal özelliklere rağmen KHAK ve BHNEK; ayrı moleküler profilleri, histolojik, klinik ve epidemiyolojik özelliklerdeki farklılıkları nedeniyle karsinoidlerden farklı bir tümör ailesini temsil eder.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

İnsidans ve Etiyoloji

KHAK insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde azalmaktadır, ancak halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. 2021'de Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 235.760 yeni teşhis edilmiş akciğer kanseri vakası arasında yaklaşık 30.000'i KHAK idi.¹ Dünya çapında 2020'de 2,2 milyon yeni akciğer kanseri teşhisi konuldu ve bu vakaların 300.000'inin KHAK olduğu tahmin ediliyor.²

Vakaların %97'sinden fazlasında bütün maruziyeti KHAK'ne neden olmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KHAK insidans oranları sigara içme modellerini yansıtmaktadır.³ Sigara tüketiminin zirvesi 1960'larda meydana geldi, ancak Surgeon General'in sigarayı kansere bağlayan raporunun ardından azaldı.⁴ 1965'ten 2018'e kadar sigara erkeklerin yüzdesi %51,9'dan %15,4'e düşmüştür ki bu, aynı zaman diliminde sigara içme oranı %33,9'dan %12,0'ye inen kadınlara oranla çok daha büyük bir orantısız azalmadır.⁵ Buna karşılık olarak, erkeklerde KHAK insidansı 1984'te zirve yapmış olup sonrasında istikrarlı bir şekilde düşüş eğilimi göstermektedir. Kadınlarda insidans 2000'li yılların ortalarında zirve yapmış olup sonrasında biraz düşmüştür.⁶ Cinsiyetler arasındaki belirgin fark bu dönemde daralmış olup şu anda KHAK teşhisi konulan hastaların yaklaşık yarısı kadın cinsiyettir.

Anatomi ve Patoloji

KHAK genellikle merkezi yerleşimli, ana hava yollarının bitişiğinde bulunur, ancak vakaların yaklaşık %5'i periferiktir. KHAK'nin histopatolojik özellikleri arasında yetersiz sitoplazmalı yoğun küçük hücre tabakaları, ince taneli nükleer kromatin, göze çarpmayan veya olmayan nükleol ve sık mitozlar bulunur (Şekil 31.1). Nekroz evrensel olarak mevcuttur ve sıklıkla yaygındır. Tümör hücrelerinin çapı tipik olarak üç veya daha az küçük lenfosit ölçüsündedir. Yuvarlak işi şekildedirler ve yetersiz sitoplazmaya sahiptirler. Nükleer kalıpları karakteristiktir. Proliferasyon oranı tipik olarak tüm tümör tipleri arasında en yüksek olanlardan biridir: mitotik sayımlar 2 mm² başına ortalama 60-80'dir ve Ki67 proliferasyon oranı daima >%50 ve tipik olarak %80-100'dür. Ezilme artefaktı, küçük biyopsi örneklerinde sık görülen bir bulgudur ve patolojik yorumu zorlaştırabilir.⁷⁻⁹

Kombine KHAK'leri, genel olarak KHAK'lerinin yaklaşık %20'sini oluşturur ve hem LHAK hem de küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) bileşenlerini içeren tümörler olarak tanımlanır. Kombine KHAK'nde en yaygın KHDAK histolojisi, büyük hücreli nöroendokrin karsinomdur (BHNEK). Ancak hem adenokarsinom hem de skuamöz hücre histolojisi görülür (%1-99).^{10,11} Tümörde küçük hücrelerle beraber daha büyük veya farklı histolojide hücrelerin de yaygın olarak bulunduğu durumlarda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) torasik sınıflandırmasında, kombine KHAK/BHNEK teşhisi için BHNEK bileşeninin genel tümörün en az %10'unu oluşturmasını gerektirirken, herhangi bir miktarda adenokarsinom veya skuamöz histoloji görüldüğünde, kombine KHAK teşhisi konulmaktadır.

KHAK tanısı, hematoksilen ve eozin boyalı kesitler kullanılarak histopatolojik özelliklere dayalı olarak konulabilmesine rağmen, immunhistokimya (IHC), KHAK tanısını desteklemek ve alternatif tanıları dışlamak için patoloji pratiğinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Son araştırmalarda, IHC'nin KHAK teşhisinin doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰ KHAK teşhisini desteklemek için yaygın olarak kullanılan IHC belirteçleri, kromogranin A, sinaptofizin ve CD56'dan (NCAM) oluşan üç nöroendokrin belirteçten oluşan bir paneli içerir. Bunlardan CD56, çeşitli hematolenfoid maligniteler de dahil olmak üzere çeşitli nöroendokrin olmayan neoplazmalarda da eksprese edildiği göz önüne alındığında, en duyarlı ancak en az spesifik olanıdır. Bununla birlikte, KHAK'nin %20'si daha spesifik nöroendokrin belirteçler; sinaptofizin ve kromogranin A için negatif olabilir ve %10'a kadar her üç belirteç de negatif olabilir. Yeni nöroendokrin belirteç, insülinoma ilişkili belirteç-1 (INSM1), CD56'ya benzer duyarlılığa sahiptir, ancak daha spesifiktir ve KHAK'nin teşhisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.¹¹ Son çalışmalarda ayrıca, standart nöroendokrin belirteçlerin saptanamadığı KHAK'nde küme hücre belirteci POU2F3'ün KHAK'nin tanısında potansiyel kullanımı önerilmektedir.¹¹ Tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1), SCLC'nin ~%8'inde pozitifdir. Özellikle, TTF1 akciğer dışı küçük hücreli karsinomlarda pozitif olabilir, bu nedenle küçük hücreli karsinomların birincil bölgesini belirlemede yararlı değildir.¹²

Tarama

Tarama, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, Ulusal Akciğer Tarama Çalışmasında (NLST) gösterildiği gibi, göğüs röntgenine (CXR) kıyasla KHDAK'lerini daha erken bir aşamada saptar ve aktif sigara içen veya bırakmış kişilerde akciğer kanserine özgü mortaliteyi azaltabilir.¹³ Ancak tarama BT'si, NLST dahil olmak üzere birçok akciğer kanseri tarama çalışmasında KHAK'ni daha erken aşamalarda saptamadı ve bu nedenle sağkalımı etkilemedi.¹⁴⁻¹⁶ Şu anda KHAK'nin erken saptanması için önerilen bir tarama stratejisi yok.

Prezentasyon ve Teşhis

KHAK'li hastalarda ortaya çıkan semptomlar yapısal, pulmoner, ekstratorasik yayılımın sonucu veya paraneoplastik bozukluklara bağlı olabilir.¹⁷ Bir seride fiziksel aktivitede azalma, öksürük, nefes

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence ve mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
3. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking ve lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;131(5):1210–1219.
4. Garfinkel L. Trends in cigarette smoking in the United States. *Prev Med* 1997;26(4):447–450.
5. American Lung Association. <<https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/tobacco-trends-brief/data-tables/ad-cig-smoke-rate-sex-race-age>>
6. Jemal A, Thun MJ, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, ve tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1672–1694.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (2021).
8. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: An update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(11):1628–1638.
9. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: Recent progress ve persistent challenges. *Mod Pathol* 2022;35:36–50.
10. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer ve its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):334–346.
11. Baine MK, Hsieh M-S, Lai WV, et al. SCLC subtypes defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, ve YAP1: A comprehensive immunohistochemical ve histopathologic characterization. *J Thorac Oncol* 2020;15(12):1823–1835.
12. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): A clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1184–1197.
13. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395–409.
14. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, et al. Characteristics ve outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2011;6(4):818–822.
15. Silva M, Galeone C, Sverzellati N, et al. Screening with low-dose computed tomography does not improve survival of small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(2):187–193.
16. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, et al. Characteristics ve outcomes of small cell lung cancer detected by CT screening. *Chest* 2018;154(6):1284–1290.
17. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type ve stage in New Hampshire ve Vermont. *Cancer* 1985;56:2107–2111.
18. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: Testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl 1):S51–S58.
19. Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al. Superior vena caval obstruction syndrome in small cell lung cancer. *Cancer* 1986;57:847–851.
20. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, et al. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004;100(4):801–806.
21. Levitan N, Byrne RE, Bromer RH, et al. The value of the bone scan ve bone marrow biopsy staging small cell lung cancer. *Cancer* 1985;56(3):652–654.
22. Verbalis JG, Grossman A, Hoybye C, et al. Review ve analysis of differing regulatory indications ve expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1201–1207.
23. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production ve small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(1):21–27.
24. Tritos NA, Biller BMK. Advances in the medical treatment of Cushing disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:401–412.
25. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349(16):1543–1554.
26. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: An analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:344–354.
27. Gronowitz JS, Bergström R, Nöu E, et al. Clinical ve serologic markers of stage ve prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990;66(4):722–732.
28. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000;89(3):523–533.
29. Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer: Effect of changes in staging procedures ve imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1042–1049.
30. Bremnes RM, Sundström S, Aasebø ULF, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: Results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003;39(3):303–313.
31. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. Long-term survival in small-cell lung cancer: Posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years—an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1215–1220.
32. Sagman U, Maki E, Evans WK, et al. Small-cell carcinoma of the lung: Derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1639–1649.
33. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1544–1549.
34. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1563–1574.
35. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990;61(4):597–604.
36. Hiltermann TJN, Pore MM, van den Berg A, et al. Circulating tumor cells in small-cell lung cancer: A predictive ve prognostic factor. *Ann Oncol* 2012;23(11):2937–2942.
37. Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, et al. Evaluation of circulating tumor cells ve serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Am J Pathol* 2009;175(2):808–816.
38. Carter L, Rothwell DG, Mesquita B, et al. Molecular analysis of circulating tumor cells identifies distinct copy-number profiles in patients with chemosensitive ve chemorefractory small-cell lung cancer. *Nat Med* 2017;23:114–119.
39. Zelen M. Keynote address on biostatistics ve data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973;4(2):31–42.
40. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, ve end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539–4544.
41. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(9):1049–1059.
42. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: Proposals for the revision of the clinical ve pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(3):300–311.
43. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: Systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569.
44. Pignon JB, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618–1624.
45. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival ve local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890–895.
46. Turrisi AT 3rd, Glover DJ. Thoracic radiotherapy variables: Influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1473–1479.
47. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin ve etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265–271.
48. Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily ve hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3528–3536.
49. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): An open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116–1125.
50. Bogart JA, Wang XF, Masters GA, et al. Phase 3 comparison of high-dose once-daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice-daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LSCCLC): CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):8505.
51. Grönberg BH, Killingberg KT, Fløten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):321–331.
52. Carney DN, Mitchell JB, Kinsella TJ. In vitro radiation ve chemotherapy sensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer ve its large cell morphological variants. *Cancer Res* 1983;43(6):2806–2811.
53. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Analysis of Cancer ve Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):460–468.
54. Miller AA, Wang XF, Bogart JA, et al. Phase II trial of paclitaxel-topotecan-etoposide followed by consolidation chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: CALGB 30002. *J Thorac Oncol* 2007;2(7):645–651.
55. Komaki R, Khalid N, Langer CJ, et al. Penetration of recommended proce-

- dures for lung cancer staging ve management in the United States over 10 years: A quality research in radiation oncology survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4):1082–1089.
56. Langer CJ, Swann S, Werner-Wasik M, et al. Phase I study of irinotecan (ir) ve cisplatin (ddp) in combination with thoracic radiotherapy (rt) either twice daily (45 Gy) or once daily (70 Gy), in patients with limited (lt) small cell lung cancer (sclc): Early analysis of rtog 0241. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24(18_Suppl):7058.
 57. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):342–350.
 58. Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, et al. Phase II study of accelerated high-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group protocol 0239. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):e531–e536.
 59. Augustyn A, Borromeo M, Wang T, et al. ASCL1 is a lineage oncogene providing therapeutic targets for high-grade neuroendocrine lung cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(41):14788–14793.
 60. Rwigyema JM, Verma V, Lin L, et al. Prospective study of proton-beam radiation therapy for limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 2017;123(21):4244–4251.
 61. Li C, Xiong Y, Zhou Z, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: A single-center prospective phase II study. *Med Oncol* 2014;31(12):369.
 62. Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, et al. Multi-institutional experience of stereotactic ablative radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):362–371.
 63. Stahl JM, Corso CD, Verma V, et al. Trends in stereotactic body radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;103:11–16.
 64. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4837–4845.
 65. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review ve meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(4):543–552.
 66. De Ruysscher D, Lueza B, Pêchoux CL, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: Usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(10):1818–1828.
 67. De Ruysscher D, Bremer R-H, Koppe E, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: A phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80(3):307–312.
 68. Baas P, Belderbos JSA, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) ve involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: A Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2006;94(5):625–630.
 69. van Loon J, Ruysscher DD, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):329–336.
 70. Shirvani SM, Juloori A, Gomez D, et al. Patterns of failure for limited-stage small cell lung cancer following definitive radiation therapy in the modern era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:S595–S596.
 71. Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation ve irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: Interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer* 2012;118(1):278–287.
 72. Xia B, Chen G-Y, Cai X-W, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2012;102(2):258–262.
 73. Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer—evidence from a phase II trial. *Lung Cancer* 2012;76(1):72–77.
 74. Shirvani SM, Juloori A, Allen PK, et al. Comparison of 2 common radiation therapy techniques for definitive treatment of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):139–147.
 75. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent ve consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):187–199.
 76. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, ve chest radiotherapy in pathologic stage IIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3454–3460.
 77. Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1108–1113.
 78. Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):690–696.
 79. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, et al. Study of paclitaxel, etoposide, ve cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: A Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4991–4998.
 80. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S70–S76.
 81. Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy ve chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis ve comparison with conventional chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1100–1105.
 82. Giuliani ME, Lindsay PE, Kwan JYY, et al. Correlation of dosimetric ve clinical factors with the development of esophagitis ve radiation pneumonitis in patients with limited-stage small-cell lung carcinoma. *Clin Lung Cancer* 2015;16(3):216–220.
 83. Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival ve prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep* 1981;65:811–814.
 84. Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: Increasing frequency ve changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979;44(5):1885–1893.
 85. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, et al. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: Correlation of clinical ve autopsy findings. *Cancer* 1982;50(11):2433–2437.
 86. Glantz MJ, Choy H, Yee L. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: Rationale, results, ve recommendations. *Semin Oncol* 1997;24(4):477–483.
 87. Einhorn LH 3rd. The case against prophylactic cranial irradiation in limited small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1995;5(1):57–60.
 88. Maurer LH, Tulloh M, Weiss RB, et al. A randomized combined modality trial in small cell carcinoma of the lung: Comparison of combination chemotherapy-radiation therapy versus cyclophosphamide-radiation therapy effects of maintenance chemotherapy ve prophylactic whole brain irradiation. *Cancer* 1980;45(1):30–39.
 89. Arriagada R, Chevalier TL, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183–190.
 90. Cox JD, Petrovich Z, Paig C, et al. Prophylactic cranial irradiation in patients with inoperable carcinoma of the lung. *Cancer* 1978;42(3):1135–1140.
 91. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR, et al. Prophylactic irradiation in bronchogenic small cell anaplastic carcinoma: A comparative trial of localized versus extensive radiotherapy including prophylactic brain irradiation in patients receiving combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46(2):279–284.
 92. Seydel HG, Creech R, Pagano M, et al. Prophylactic versus no brain irradiation in regional small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1985;8(3):218–223.
 93. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 1983;74(4):615–624.
 94. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341(7):476–484.
 95. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small cell lung cancer in complete remission after chemotherapy ve thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, ve IFCT 99-01): A randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467–474.
 96. Xu J, Yang H, Fu X, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with surgically resected small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):347–353.
 97. Wu AJ, Gillis A, Foster A, et al. Patterns of failure in limited-stage small cell lung cancer: Implications of TNM stage for prophylactic cranial irradiation. *Radiother Oncol* 2017;125(1):130–135.
 98. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664–672.
 99. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):663–671.
 100. Fleck JF, Einhorn LH, Lauer RC, et al. Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer? *J Clin Oncol* 1990;8(2):209–214.
 101. Johnson BE, Becker B, Goff WB 2nd, et al. Neurologic, neuropsychologic, ve cranial computed tomography scan abnormalities in 2–10 year survivors of small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1659–1667.
 102. Lee JS, Umsawatsdi T, Lee YY, et al. Neurotoxicity in long-term survivors of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):313–321.
 103. Johnson BE, Patronas N, Hayes W, et al. Neurologic, computed cranial tomographic, ve magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: Further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol* 1990;8(1):48–56.
 104. Livingston RB, Mira JG, Chen TT, et al. Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer: A southwest oncology group study. *J Clin*

- Oncol* 1984;2(6):585–590.
105. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: Effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008;112(3):589–595.
 106. Lee JJ, Bekele BN, Zhou X, et al. Decision analysis for prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3597–3603.
 107. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, et al. Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 2021;16(5):840–849.
 108. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3810–3816.
 109. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1429–1437.
 110. Council BMR. Comparative trial of surgery vs radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. First report to the Medical Research Council by the working-party on the evaluation of different methods of therapy in carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1966;2(7471):979–986.
 111. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery vs radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973;2(7820):63–65.
 112. Macchiarini P, Hardin M, Basolo F, et al. Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer: Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol* 1991;14(3):218–224.
 113. Karrer K, Ulsperger E. Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. For the ISC-lung cancer study group. *Acta Oncol* 1995;34(7):899–906.
 114. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, et al. Surgery versus chemotherapy vs radiotherapy for early ve locally advanced small cell lung cancer: A propensity-matched analysis of survival. *Lung Cancer* 2017;109:78–88.
 115. Yang CFJ, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1057–1064.
 116. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143 (5_suppl):e400S–e419S.
 117. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, et al. Small-cell carcinoma of the lung: Combined chemotherapy ve radiation: A southwest oncology group study. *Ann Intern Med* 1978;88(2):194–199.
 118. Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, et al. cis-Dichlorodiammineplatinum(II) ve VP-16-213: An active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1979;63(9-10):1593–1597.
 119. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 ve cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471–1477.
 120. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, ve vincristine versus cisplatin ve etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(12):855–861.
 121. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, ve vincristine versus etoposide ve cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the southeastern cancer study group. *J Clin Oncol* 1992;10:282–291.
 122. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin ve etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, ve vincristine regimen in small-cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665–4672.
 123. Chute JP, Venzon DJ, Hankins L, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clin Proc* 1997;72:901–912.
 124. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide ve cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment ve meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30:23–36.
 125. Pujol JL, Carestia L, Dares JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83(1):8–15.
 126. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin ve irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5(7):601–607.
 127. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatinor cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692–1698.
 128. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85–91.
 129. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038–2043.
 130. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: Clinical ve pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2530–2535.
 131. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene ve irinotecan toxicity: A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60(24):6921–6926.
 132. Evans WK, Feld R, Murray N, et al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* 1987;107(4):451–458.
 133. Andersen M, Kristjansen PE, Hansen HH. Second-line chemotherapy in small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1990;17:427–436.
 134. Havemann K, Wolf M, Holle R, et al. Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer. A randomized German multicenter trial. *Cancer* 1987;59(6):1072–1082.
 135. Postmus PE, Scagliotti G, Groen HJ, et al. Standard versus alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: An EORTC Phase III trial. *Eur J Cancer* 1996;32A(9):1498–1503.
 136. Urban T, Baleyte T, Chastang CL, et al. Standard combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: A randomised clinical trial including 394 patients. 'Petites Cellules' Group. *Lung Cancer* 1999;25(2):105–113.
 137. Wolf M, Pritsch M, Drings P, et al. Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: A German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol* 1991;9(4):614–624.
 138. Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, et al. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: Continuous versus alternating non-cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep* 1982;66(2):221–230.
 139. Ettinger DS, Lagakos S. Phase III study of CCNU, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, ve VP-16 in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982;49:1544–1554.
 140. Loehrer PJ Sr, Rynard S, Ansari R, et al. Etoposide, ifosfamide, ve cisplatin in extensive small cell lung cancer. *Cancer* 1992;69:669–673.
 141. Thatcher N, Lind M, Stout R, et al. Carboplatin, ifosfamide ve etoposide with mid-course vincristine ve thoracic radiotherapy for 'limited' stage small cell carcinoma of the bronchus. *Br J Cancer* 1989;60(1):98–101.
 142. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992;49(6):431–435.
 143. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with ve without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2594–2599.
 144. Dowlati A, Crosby L, Remick SC, et al. Paclitaxel added to the cisplatin/etoposide regimen in extensive-stage small cell lung cancer—the use of complete response rate as the primary endpoint in phase II trials. *Lung Cancer* 2001;32(2):155–162.
 145. Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide ve cisplatin with or without paclitaxel ve granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer ve Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3752–3759.
 146. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593—a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2114–2122.
 147. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, et al. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005;104:2650–2657.
 148. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70:119–128.
 149. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al. A randomized comparison of highdose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, ve vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5(11):1731–1738.
 150. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose ve standard-dose etoposide ve cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2022–2034.
 151. Pujol JL, Douillard JY, Riviére A, et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: A multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2082–2089.
 152. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Initial chemotherapeutic doses ve survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993;329(25):1848–1852.
 153. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ve dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: A prospective randomized study of 300

- patients. *J Clin Oncol* 1998;16(2):642–650.
154. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple-drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small-cell lung cancer: A phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1858–1865.
 155. Souhami RL, Rudd R, de Elvira MCR, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1806–1813.
 156. Furuse K, Fukuoka M, Nishiaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2126–2132.
 157. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: An Inter-group Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group ve the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2300–2308.
 158. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien MER, et al. Randomized phase III trial of dose-intense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(9):666–674.
 159. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression ve promotion. *Science* 2011;331:1565–1570.
 160. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide ve platinum versus placebo plus etoposide ve platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3740–3748.
 161. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–2229.
 162. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival ve PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, ve etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021;39(6):619–630.
 163. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929–1939.
 164. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): Updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2021;22:51–65.
 165. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide ve platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 2020;38(21):2369–2379.
 166. Leal T, Wang Y, Dowlati A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin ve etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *J Clin Oncol* 2020;38(15_Suppl):9000–9000.
 167. Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab ve ipilimumab as maintenance therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: Checkmate 451. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1349–1359.
 168. Ott PA, Elez E, Hiet S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3823–3829.
 169. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone ve nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–895.
 170. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab monotherapy ve nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer: Results from the checkmate 032 randomized cohort. *J Thorac Oncol* 2020;15(3):426–435.
 171. Arriola E, Wheaton M, Galea I, et al. Outcome ve biomarker analysis from a multicenter phase 2 study of ipilimumab in combination with carboplatin ve etoposide as first-line therapy for extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2016;11(9):1511–1521.
 172. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel ve carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013;24(1):75–83.
 173. Lichter AS, Bunn PA Jr, Ihde DC, et al. The role of radiation therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer* 1985;55:2163–2175.
 174. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988;15(3):278–299.
 175. Livingston RB, Schulman S, Mira JG, et al. Combined alkylators ve multiple-site irradiation for extensive small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1986;70(12):1395–1401.
 176. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2092–2099.
 177. Williams C, Alexander M, Glatstein EJ, et al. The role of radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of the lung: A randomized study. *Cancer Treat Rep* 1977;61(8):1427–1431.
 178. Wilson HE, Stanley K, Vincent RG, et al. Comparison of chemotherapy alone versus chemotherapy ve radiation therapy of extensive small cell carcinoma of the lung. *J Surg Oncol* 1983;23(3):181–184.
 179. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9962):36–42.
 180. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should ve should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(3):292–294.
 181. Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H, et al. Which patients with ESS-CLC are most likely to benefit from more aggressive radiotherapy: A secondary analysis of the Phase III CREST trial. *Lung Cancer* 2017;108:150–153.
 182. Gore EM, Hu C, Sun AY, et al. Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation ve consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937. *J Thorac Oncol* 2017;12(10):1561–1570.
 183. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzone A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(7):839–853.
 184. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive ve refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):866–872.
 185. DiBonaventura MD, Shah-Manek B, Higginbottom K, et al. Adherence to recommended clinical guidelines in extensive disease small-cell lung cancer across the US, Europe, ve Japan. *Ther Clin Risk Manage* 2019;15:355–366.
 186. Ardizzone A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory ve sensitive disease. The european organization for research ve treatment of cancer early clinical studies group ve new drug development office, ve the lung cancer cooperative group. *J Clin Oncol* 1997;15:2090–2096.
 187. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, ve vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658–667.
 188. O'Brien ME, Ciuleanu T-E, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441–5447.
 189. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: A single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:645–654.
 190. Paz-Ares L, Ciuleanu T, Navarro A, et al. PL02.03 Lurbinectedin/Doxorubicin versus CAV or Topotecan in Relapsed SCLC Patients: Phase III Randomized ATLANTIS Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):S844–S845.
 191. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012;18:1138–1145.
 192. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated smallcell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5401–5406.
 193. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P, et al. Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2598–2603.
 194. Jotte R, Conkling P, Reynolds C, et al. Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(3):287–293.
 195. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):4012–4019.
 196. Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, et al. Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(3):455–459.
 197. Harris S, Chan MD, Lovato JF, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):e53–e59.
 198. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, et al. Evaluation of first-line radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1028–1037.
 199. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 1992;10(9):1498–1502.
 200. Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, et al. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(12):1696–1699.
 201. Postmus PE, Smit EF, Haaxma-Reiche H, et al. Teniposide for brain metastases of small-cell lung cancer: A phase II study. European organization for research ve treatment of cancer lung cancer cooperative group. *J Clin Oncol* 1995;13(3):660–665.
 202. Weiss J, Goldschmidt J, Andric Z, et al. Effects of trilaciclib on chemotherapy-induced myelosuppression ve patient-reported outcomes in patients

- with extensive-stage small cell lung cancer: Pooled results from three phase II randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Lung Cancer* 2021;22(5):449–460.
203. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: What we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* 2017;17(12):725–737.
 204. Plesance ED, Stephens PJ, O'Meara S, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010;463:184–190.
 205. Phelps RM, Johnson BE, Ihde DC, et al. NCI-navy medical oncology branch cell line data base. *J Cell Biochem Suppl* 1996;24:32–91.
 206. Harbour JW, Lai SL, Whang-Peng J, et al. Abnormalities in structure ve expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. *Science* 1988;241:353–357.
 207. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma ve osteosarcoma. *Nature* 1986;323:643–646.
 208. Dyson NJ. RB1: A prototype tumor suppressor ve an enigma. *Genes Dev* 2016;30(13):1492–1502.
 209. Li R, Yang Z, Shao F, et al. Multi-omics profiling of primary small cell carcinoma of the esophagus reveals RB1 disruption ve additional molecular subtypes. *Nat Commun* 2021;12(1):3785.
 210. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 2016;22:298–305.
 211. Chang MT, Penson A, Desai NB, et al. Small-cell carcinomas of the bladder ve lung are characterized by a convergent but distinct pathogenesis. *Clin Cancer Res* 2018;24(8):1965–1973.
 212. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44(10):1111–1116.
 213. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44(10):1104–1110.
 214. Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, et al. Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9(9):1324–1331.
 215. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524(7563):47–53.
 216. Little CD, Nau MM, Carney DN, et al. Amplification ve expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines. *Nature* 1983;306(5939):194–196.
 217. Nau MM, Brooks BJ Jr, Carney DN, et al. Human small-cell lung cancers show amplification ve expression of the N-myc gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(4):1092–1096.
 218. Johnson BE, Russell E, Simmons AM, et al. MYC family DNA amplification in 126 tumor cell lines from patients with small cell lung cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1996;24:210–217.
 219. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 ve Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* 2003;4:181–189.
 220. Calbo J, Meuwissen R, van Montfort E, et al. Genotype-phenotype relationships in a mouse model for human small-cell lung cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005;70:225–232.
 221. Dooley AL, Winslow MM, Chiang DY, et al. Nuclear factor I/B is an oncogene in small cell lung cancer. *Genes Dev* 2011;25:1470–1475.
 222. McFadden DG, Papagiannakopoulos T, Taylor-Weiner A, et al. Genetic ve clonal dissection of murine small cell lung carcinoma progression by genome sequencing. *Cell* 2014;156(6):1298–1311.
 223. Huijbers IJ, Ali RB, Pritchard C, et al. Rapid target gene validation in complex cancer mouse models using re-derived embryonic stem cells. *EMBO Mol Med* 2014;6(2):212–225.
 224. Kim DW, Wu N, Kim Y-C, et al. Genetic requirement for Mycl ve efficacy of RNA Pol I inhibition in mouse models of small cell lung cancer. *Genes Dev* 2016;30(11):1289–1299.
 225. Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, et al. MYC drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to aurora kinase inhibition. *Cancer Cell* 2017;31(2):270–285.
 226. Grunblatt E, Wu N, Zhang H, et al. MYCN drives chemoresistance in small cell lung cancer while USP7 inhibition can restore chemosensitivity. *Genes Dev* 2020;34(17-18):1210–1226.
 227. Ciampicotti M, Karakousi T, Richards AL, et al. Rlf-mycl gene fusion drives tumorigenesis ve metastasis in a mouse model of small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2021;11(12):3214–3229.
 228. Denny SK, Yang D, Chuang C-H, et al. Nf1b promotes metastasis through a widespread increase in chromatin accessibility. *Cell* 2016;166(2):328–342.
 229. Semenova EA, Kwon M-C, Monkhorst K, et al. Transcription factor NF1B is a driver of small cell lung cancer progression in mice ve marks metastatic disease in patients. *Cell Rep* 2016;16(3):631–643.
 230. Schaffer BE, Park K-S, Yiu G, et al. Loss of p130 accelerates tumor development in a mouse model for human small-cell lung carcinoma. *Cancer Res* 2010;70(10):3877–3883.
 231. Ng SR, Rideout WM 3rd, Akama-Garren EH, et al. CRISPR-mediated modeling ve functional validation of candidate tumor suppressor genes in small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(1):513–521.
 232. Cui M, Augert A, Rongione M, et al. PTEN is a potent suppressor of small cell lung cancer. *Mol Cancer Res* 2014;12:654–659.
 233. Jia D, Augert A, Kim DW, et al. Crebbp loss drives small cell lung cancer ve increases sensitivity to HDAC inhibition. *Cancer Discov* 2018;8:1422–1437.
 234. Augert A, Zhang Q, Bates B, et al. Small cell lung cancer exhibits frequent inactivating mutations in the histone methyltransferase KMT2D/MLL2: CALGB 151111 (Alliance). *J Thorac Oncol* 2017;12:704–713.
 235. Augert A, Mathsyaraja H, Ibrahim AH, et al. MAX functions as a tumor suppressor ve rewires metabolism in small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2020;38(1):97–114.e7.
 236. Romero OA, Torres-Diz M, Pros E, et al. MAX inactivation in small cell lung cancer disrupts MYC-SWI/SNF programs ve is synthetic lethal with BRG1. *Cancer Discov* 2014;4(3):292–303.
 237. Voigt E, Wallenburg M, Wollenzien H, et al. Sox2 is an oncogenic driver of small-cell lung cancer ve promotes the classic neuroendocrine subtype. *Mol Cancer Res* 2021;19:2015–2025.
 238. Coles GL, Cristea S, Webber JT, et al. Unbiased proteomic profiling uncovers a targetable GNAS/PKA/PP2A axis in small cell lung cancer stem cells. *Cancer Cell* 2020;38:129–143.e127.
 239. Ferone G, Song JY, Krijgsman O, et al. FGFR1 oncogenic activation reveals an alternative cell of origin of SCLC in Rb1/p53 mice. *Cell Rep* 2020;30(11):3837–3850.e3833.
 240. Oser MG, Fonseca R, Chakraborty AA, et al. Cells lacking the RB1 tumor suppressor gene are hyperdependent on aurora B kinase for survival. *Cancer Discov* 2019;9(2):230–247.
 241. Gong X, Du J, Parsons SH, et al. Aurora A kinase inhibition is synthetic lethal with loss of the RB1 tumor suppressor gene. *Cancer Discov* 2019;9:248–263.
 242. Oser MG, Sabet AH, Gao W, et al. The KDM5A/RBP2 histone demethylase represses NOTCH signaling to sustain neuroendocrine differentiation ve promote small cell lung cancer tumorigenesis. *Genes Dev* 2019;33(23–24):1718–1738.
 243. Zhao H, Iqbal NJ, Sukrithan V, et al. Targeted inhibition of the E3 Ligase SCF(Skp2/Cks1) has antitumor activity in RB1-deficient human ve mouse small-cell lung cancer. *Cancer Res* 2020;80:2355–2367.
 244. Melichar B, Adenis A, Lockhart AC, et al. Safety ve activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head ve neck squamous-cell carcinoma, ve gastro-oesophageal adenocarcinoma: A five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):395–405.
 245. Owonikoko TK, Niu H, Nackaerts K, et al. Randomized phase II study of paclitaxel plus alisertib versus paclitaxel plus placebo as second-line therapy for SCLC: Primary ve correlative biomarker analyses. *J Thorac Oncol* 2020;15:274–287.
 246. Gazdar AF, Carney DN, Minna JD. In vitro study of the biology of small cell carcinoma of the lung. *Yale J Biol Med* 1981;54(3):187–193.
 247. Pettengill OS, Sorenson GD, Wurster-Hill DH, et al. Isolation ve growth characteristics of continuous cell lines from small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;45(5):906–918.
 248. Baillie-Johnson H, Twentymen PR, Fox NE, et al. Establishment ve characterisation of cell lines from patients with lung cancer (predominantly small cell carcinoma). *Br J Cancer* 1985;52(4):495–504.
 249. Zhang W, Girard L, Zhang YA, et al. Small cell lung cancer tumors ve pre-clinical models display heterogeneity of neuroendocrine phenotypes. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:32–49.
 250. Carney DN, Gazdar AF, Bepler G, et al. Establishment ve identification of small cell lung cancer cell lines having classic ve variant features. *Cancer Res* 1985;45:2913–2923.
 251. Gazdar AF, Carney DN, Nau MM, et al. Characterization of variant subclasses of cell lines derived from small cell lung cancer having distinctive biochemical, morphological, ve growth properties. *Cancer Res* 1985;45(6):2924–2930.
 252. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14(3):377–407.
 253. Guillemot F, Lo LC, Johnson JE, et al. Mammalian achaete-scute homolog 1 is required for the early development of olfactory ve autonomic neurons. *Cell* 1993;75(3):463–476.
 254. Yasunami M, Suzuki K, Maruyama H, et al. Molecular cloning ve characterization of a cDNA encoding a novel basic helix-loop-helix protein structurally related to Neuro-D/BHFI. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220:754–758.
 255. Borges M, Linnoila RI, van de Velde HJ, et al. An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 1997;386:852–855.
 256. Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, et al. ASH1 gene is a specific therapeutic target for lung cancers with neuroendocrine features. *Cancer Res* 2005;65:10680–10685.
 257. Jiang T, Collins BJ, Jin N, et al. Achaete-scute complex homologue 1 regulates tumor-initiating capacity in human small cell lung cancer. *Cancer Res* 2009;69:845–854.
 258. Osborne JK, Larsen JE, Shields MD, et al. NeuroD1 regulates survival ve migration of neuroendocrine lung carcinomas via signaling molecules TrkB ve NCAM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(16):6524–6529.

259. Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK, et al. ASCL1 ve NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors ve regulate distinct genetic programs. *Cell Rep* 2016;16(5):1259–1272.
260. Huang YH, Klingbeil O, He X-Y, et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer. *Genes Dev* 2018;32(13-14): 915–928.
261. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: A synthesis of human ve mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019;19:289–297.
262. McColl K, Wildey G, Sakre N, et al. Reciprocal expression of INSM1 ve YAP1 defines subgroups in small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8:73745–73756.
263. Pearson JD, Huang K, Pacal M, et al. Binary pan-cancer classes with distinct vulnerabilities defined by proor anti-cancer YAP/TEAD activity. *Cancer Cell* 2021;39(8):1115–1134.e12.
264. Pearsall SM, Humphrey S, Revill M, et al. The rare YAP1 subtype of SCLC revisited in a biobank of 39 circulating tumor cell patient derived explant models: A brief report. *J Thorac Oncol* 2020;15(12):1836–1843.
265. Qu S, Fetsch P, Thomas A, et al. Molecular subtypes of primary sclc tumors ve their associations with neuroendocrine ve therapeutic markers. *J Thorac Oncol* 2022;17(1):141–153.
266. Simpson KL, Stoney R, Frese KK, et al. A biobank of small cell lung cancer CDX models elucidates interand intratumoral phenotypic heterogeneity. *Nature Cancer* 2021;1:437–451.
267. Rudin CM, Brambilla E, Favre-Finn C, et al. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):3.
268. Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs ve immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell* 2021;39(3):346–360. e7.
269. Mahadevan NR, Knelson EH, Wolff JO, et al. Intrinsic immunogenicity of small cell lung carcinoma revealed by its cellular plasticity. *Cancer Discov* 2021;11(8):1952–1969.
270. Cai L, Liu H, Huang F, et al. Cell-autonomous immune gene expression is repressed in pulmonary neuroendocrine cells ve small cell lung cancer. *Commun Biol* 2021;4(1):314.
271. Byers LA, Wang J, Nilsson MB, et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer ve novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov* 2012;2(9):798–811.
272. Jiang SX, Sato Y, Kuwao S, et al. Expression of bcl-2 oncogene protein is prevalent in small cell lung carcinomas. *J Pathol* 1995;177:135–138.
273. Yan JJ, Chen FF, Tsai YC, et al. Immunohistochemical detection of Bcl-2 protein in small cell carcinomas. *Oncology* 1996;53(1):6–11.
274. Rudin CM, Kozloff M, Hoffman PC, et al. Phase I study of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, combined with carboplatin ve etoposide in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1110–1117.
275. Rudin CM, Salgia R, Wang X, et al. Randomized phase II Study of carboplatin ve etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103. *J Clin Oncol* 2008;26(6):870–876.
276. Gandhi L, Camidge DR, de Oliveira MR, et al. Phase I study of Navitoclax (ABT-263), a novel Bcl-2 family inhibitor, in patients with small-cell lung cancer ve other solid tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(7):909–916.
277. Rudin CM, Hann CL, Garon EB, et al. Phase II study of single-agent navitoclax (ABT-263) ve biomarker correlates in patients with relapsed small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(11):3163–3169.
278. Paik PK, Rudin CM, Pietanza MC, et al. A phase II study of obatoclax mesylate, a Bcl-2 antagonist, plus topotecan in relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;74(3):481–485.
279. Langer CJ, Albert I, Kovacs P, et al. A randomized phase II study of carboplatin ve etoposide with or without pan-BCL-2 antagonist obatoclax in extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):7001.
280. Gardner EE, Connis N, Poirier JT, et al. Rapamycin rescues ABT-737 efficacy in small cell lung cancer. *Cancer Res* 2014;74(10):2846–2856.
281. Faber AC, Farago AF, Costa C, et al. Assessment of ABT-263 activity across a cancer cell line collection leads to a potent combination therapy for small-cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:E1288–1296.
282. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: A first-in-human, first-in-class, open-label, phase I study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):42–51.
283. Morgensztern D, Besse B, Greillier L, et al. Efficacy ve safety of rovalpituzumab tesirine in third-line ve beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: Results from the phase II TRINITY study. *Clin Cancer Res* 2019;25(23):6958–6966.
284. Blackhall F, Jao K, Greillier L, et al. Efficacy ve safety of rovalpituzumab tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3- High SCLC: Results from the phase 3 TAHOE study. *J Thorac Oncol* 2021;16(9):1547–1558.
285. Johnson ML, Zvirbulis Z, Laktionov K, et al. Rovalpituzumab tesirine as a maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage-SCLC: Results from the phase 3 MERU study. *J Thorac Oncol* 2021;16:1570–1581.
286. Malhotra J, Nikolinas P, Leal T, et al. A Phase 1–2 study of rovalpituzumab tesirine in combination with nivolumab plus or minus ipilimumab in patients with previously treated extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16: 1559–1569.
287. Hann CL, Burns TF, Dowlati A, et al. A Phase I study evaluating rovalpituzumab tesirine in frontline treatment of patients with extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:1582–1588.
288. Drapkin BJ, George J, Christensen CL, et al. Genomic ve functional fidelity of small cell lung cancer patient-derived xenografts. *Cancer Discov* 2018;8:600–615.
289. Owonikoko TK, Dwivedi B, Chen Z, et al. YAP1 expression in SCLC defines a distinct subtype with T-cell-inflamed phenotype. *J Thorac Oncol* 2021;16:464–476.
290. Ireland AS, Micinski AM, Kastner DW, et al. MYC drives temporal evolution of small cell lung cancer subtypes by reprogramming neuroendocrine fate. *Cancer Cell* 2020;38:60–78.e12.
291. Chan JM, Quintanal-Villalonga A, Gao VR, et al. Signatures of plasticity, metastasis, ve immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2021;39:1479–1496.e1418.
292. Stewart CA, Gay CM, Xi Y, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer. *Nature Cancer* 2020;1:423–436.
293. Schaff DL, Singh S, Kim K-B, et al. Fragmentation of Small-Cell Lung Cancer Regulatory States in Heterotypic Microenvironments. *Cancer Res* 2021;81:1853–1867.
294. Doyle LA, Borges M, Hussain A, et al. An adherent subline of a unique small-cell lung cancer cell line downregulates antigens of the neural cell adhesion molecule. *J Clin Invest* 1990;86:1848–1854.
295. Fargion S, Carney D, Mulshine J, et al. Heterogeneity of cell surface antigen expression of human small cell lung cancer detected by monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1986;46:2633–2638.
296. Jahchan NS, Lim JS, Bola B, et al. Identification ve Targeting of Long-Term Tumor-Propagating Cells in Small Cell Lung Cancer. *Cell Rep* 2016;16:644–656.
297. Calbo J, Montfort E, Proost N, et al. A functional role for tumor cell heterogeneity in a mouse model of small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2011;19:244–256.
298. Kwon MC, Proost N, Song J-Y, et al. Paracrine signaling between tumor subclones of mouse SCLC: A critical role of ETS transcription factor Pea3 in facilitating metastasis. *Genes Dev* 2015;29:1587–1592.
299. Williamson SC, Metcalf RL, Trapani F, et al. Vasculogenic mimicry in small cell lung cancer. *Nat Commun* 2016;7:13322.
300. Lim JS, Ibaseta A, Fischer MM, et al. Intratumoral heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer. *Nature* 2017;545:360–364.
301. Bottger F, Semenova EA, Song J-Y, et al. Tumor Heterogeneity Underlies Differential Cisplatin Sensitivity in Mouse Models of Small-Cell Lung Cancer. *Cell Rep* 2019;27:3345–3358.e3344.
302. Bebbler CM, Thomas ES, Stroh J, et al. Ferroptosis response segregates small cell lung cancer (SCLC) neuroendocrine subtypes. *Nat Commun* 2021;12:2048.
303. Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: Inactivation of Trp53 ve Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell* 2011;19:754–764.
304. Park KS, Liang M-C, Raiser DM, et al. Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. *Cell Cycle* 2011;10:2806–2815.
305. Fushimi H, Kikui M, Morino H, et al. Histologic changes in small cell lung carcinoma after treatment. *Cancer* 1996;77:278–283.
306. Lin MW, Su K-Y, Su T-J, et al. Clinicopathological ve genomic comparisons between different histologic components in combined small cell lung cancer ve non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;125:282–290.
307. Quintanal-Villalonga A, Taniguchi H, Zhan YZ, et al. Multiomic analysis of lung tumors defines pathways activated in neuroendocrine transformation. *Cancer Discov* 2021;11(12):3028–3047.
308. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic ve histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
309. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240–2247.
310. Piotrowska Z, Iozaki H, Lennner JK, et al. Landscape of acquired resistance to osimertinib in egfr-mutant NSCLC ve clinical validation of combined EGFR ve RET inhibition with osimertinib ve BLU-667 for acquired RET fusion. *Cancer Discov* 2018;8:1529–1539.
311. Bordi P, Re MD, Minari R, et al. From the beginning to resistance: Study of plasma monitoring ve resistance mechanisms in a cohort of patients treated with osimertinib for advanced T790M-positive NSCLC. *Lung Cancer* 2019;131:78–85.
312. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015;6:6377.
313. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–3551.
314. Drapkin BJ, Rudin CM. Advances in small-cell lung cancer (SCLC) translational research. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021;11(4):a38240.

315. Herzog BH, Devarakonda S, Govindan R. Overcoming chemotherapy resistance in SCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(12):2002–2015.
316. Tlemsani C, Takahashi N, Pongor L, et al. Whole-exome sequencing reveals germline-mutated small cell lung cancer subtype with favorable response to DNA repair-targeted therapies. *Sci Transl Med* 2021;13(578):eabc7488.
317. Byers LA, Navarro A, Schaefer E, et al. A phase II trial of prexasertib (LY2606368) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2021;22:531–540.
318. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE, et al. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression ve demonstrates synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:523–535.
319. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, double-blind, phase II study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2386–2394.
320. Farago AF, Yeap BY, Stanzione M, et al. Combination olaparib ve temozolomide in relapsed small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2019;9(10):1372–1387.
321. Owonikoko TK, Dahlberg SE, Sica GL, et al. Randomized trial of cisplatin ve etoposide in combination with veliparib or placebo for extensive stage small cell lung cancer: ECOG-ACRIN 2511 study. *J Clin Oncol* 2017;35:8505.
322. Byers LA, Bentsion D, Gans S, et al. Veliparib in combination with carboplatin ve etoposide in patients with treatment-naïve extensive-stage small cell lung cancer: A phase 2 randomized study. *Clin Cancer Res* 2021;27:3884–3895.
323. Polley E, Kunkel M, Evans D, et al. Small cell lung cancer screen of oncology drugs, investigational agents, ve gene ve microRNA expression. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(10):djw122.
324. Hann CL, Daniel VC, Sugar EA, et al. Therapeutic efficacy of ABT-737, a selective inhibitor of BCL-2, in small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008;68:2321–2328.
325. Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y, et al. Tumorigenicity ve genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nat Med* 2014;20: 897–903.
326. Nemati F, Daniel C, Arvelo F, et al. Clinical relevance of human cancer xenografts as a tool for preclinical assessment: Example of in-vivo evaluation of topotecan-based chemotherapy in a panel of human small-cell lung cancer xenografts. *Anticancer Drugs* 2010;21:25–32.
327. Poupon MF, Arvelo F, Goguel AF, et al. Response of small-cell lung cancer xenografts to chemotherapy: Multidrug resistance ve direct clinical correlates. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:2023–2029.
328. Drapkin BJ, Farago AF. Unexpected synergy reveals new therapeutic strategy in SCLC. *Trends Pharmacol Sci* 2019;40:295–297.
329. Johnson BE, Ihde DC, Makuch RW, et al. myc family oncogene amplification in tumor cell lines established from small cell lung cancer patients ve its relationship to clinical status ve course. *J Clin Invest* 1987;79:1629–1634.
330. Stewart CA, Tong P, Cardnell RJ, et al. Dynamic variations in epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), ATM, ve SLFN11 govern response to PARP inhibitors ve cisplatin in small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8:28575–28587.
331. Schenk MW, Humphrey S, Md Mukarram Hossain AS, et al. Soluble guanylate cyclase signalling mediates etoposide resistance in progressing small cell lung cancer. *Nat Commun* 2021;12(1):6652.
332. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992;258: 1650–1654.
333. Wagner AH, Devarakonda S, Skidmore ZL, et al. Recurrent WNT pathway alterations are frequent in relapsed small cell lung cancer. *Nat Commun* 2018;9:3787.
334. Modok S, Mellor HR, Callaghan R. Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:350–354.
335. Zoppoli G, Regairaz M, Leo E, et al. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:15030–15035.
336. Sousa FG, Matuo R, Tang S-W, et al. Alterations of DNA repair genes in the NCI-60 cell lines ve their predictive value for anticancer drug activity. *DNA Repair (Amst)* 2015;28:107–115.
337. Reinhold WC, Varma S, Sunshine M, et al. The NCI-60 methylome ve its integration into CellMiner. *Cancer Res* 2017;77:601–612.
338. Tlemsani C, Pongor L, Elloumi F, et al. SCLC-CellMiner: A resource for small cell lung cancer cell line genomics ve pharmacology based on genomic signatures. *Cell Rep* 2020;33:108296.
339. Weitzman MD, Fradet-Turcotte A. Virus DNA replication ve the host DNA damage response. *Annu Rev Virol* 2018;5:141–164.
340. Murai J, Tang S-W, Leo E, et al. SLFN11 blocks stressed replication forks independently of ATR. *Mol Cell* 2018;69:371–38.e376.
341. Nogales V, Reinhold WC, Varma S, et al. Epigenetic inactivation of the putative DNA/RNA helicase SLFN11 in human cancer confers resistance to platinum drugs. *Oncotarget* 2016;7(3):3084–3097.
342. Tang SW, Thomas A, Murai J, et al. Overcoming resistance to DNA-targeted agents by epigenetic activation of schlafen 11 (SLFN11) expression with class I histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2018;24:1944–1953.
343. Gardner EE, Lok BH, Schneeberger VE, et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 Axis. *Cancer Cell* 2017;31:286–299.
344. Thomas A, Takahashi N, Rajapakse VN, et al. Therapeutic targeting of ATR yields durable regressions in small cell lung cancers with high replication stress. *Cancer Cell* 2021;39(4):566–579.e567.
345. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9:34.
346. Gajnar JF, Shaw AT, Sequist IV, et al. EGFR mutations ve ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585–4593.
347. Hastings K, Yu HA, Wei W, et al. EGFR mutation subtypes ve response to immune checkpoint blockade treatment in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019;30(8):1311–1320.
348. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1138–1145.
349. Doyle A, Martin WJ, Funa K, et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, ve mRNA in human small-cell lung cancer. *J Exp Med* 1985;161(5):1135–1151.
350. Yazawa T, Kamma H, Fujiwara M, et al. Lack of class II transactivator causes severe deficiency of HLA-DR expression in small cell lung cancer. *J Pathol* 1999;187(2):191–199.
351. Doyle LA, Cuttitta F, Mulshine JL, et al. Markedly different antibody responses to immunized small cell ve non-small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 1987;47(19):5009–5013.
352. Wang W, Hodgkinson P, McLaren F, et al. Histologic assessment of tumor-associated CD45(+) cell numbers is an independent predictor of prognosis in small cell lung cancer. *Chest* 2013;143:146–151.
353. Kellish P, Shabashvili D, Rahman MM, et al. Oncolytic virotherapy for smallcell lung cancer induces immune infiltration ve prolongs survival. *J Clin Invest* 2019;129:2279–2292.
354. Bonanno L, Pavan A, Dieci MV, et al. The role of immune microenvironment in small-cell lung cancer: Distribution of PD-L1 expression ve prognostic role of FOXP3-positive tumour infiltrating lymphocytes. *Eur J Cancer* 2018;101:191–200.
355. Muppa P, Terra SBSP, Sharma A, et al. Immune cell infiltration may be a key determinant of long-term survival in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14:1286–1295.
356. Zhu M, Huang Y, Bender ME, et al. Evasion of innate immunity contributes to small cell lung cancer progression ve metastasis. *Cancer Res* 2021;81:1813–1826.
357. Best SA, Hess JB, Souza-Fonseca-Guimaraes F, et al. Harnessing natural killer immunity in metastatic SCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15:1507–1521.
358. Funa K, Gazdar AF, Mattson K, et al. Interferon-mediated in vivo induction of beta 2-microglobulin on small-cell lung cancers ve mid-gut carcinoids. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;41:159–164.
359. Fisk B, Ioannides CG, Aggarwal S, et al. Enhanced expression of HLA-A,B,C ve inducibility of TAP-1, TAP-2, ve HLA-A,B,C by interferon-gamma in a multidrug-resistant small cell lung cancer line. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13:125–131.
360. Traversari C, Meazza R, Coppolecchia M, et al. IFN-gamma gene transfer restores HLA-class I expression ve MAGE-3 antigen presentation to CTL in HLA-deficient small cell lung cancer. *Gene Ther* 1997;4:1029–1035.
361. Jett JR, Maksymiuk AW, Su JQ, et al. Phase III trial of recombinant interferon gamma in complete responders with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2321–2326.
362. Kelly K, Crowley JJ, Bunn PA Jr, et al. Role of recombinant interferon alfa-2a maintenance in patients with limited-stage small-cell lung cancer responding to concurrent chemoradiation: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2924–2930.
363. van Zandwijk N, Groen HJ, Postmus PE, et al. Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer. A randomised phase III study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1997;33:1759–1766.
364. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 ve PD-L2 expression. *Cell Rep* 2017;19:1189–1201.
365. Burr ML, Sparbier CE, Chan KL, et al. An evolutionarily conserved function of Polycomb silences the MHC class I antigen presentation pathway ve enables immune evasion in cancer. *Cancer Cell* 2019;36:385–401.e388.
366. Roper N, Velez MJ, Chiappori A, et al. Notch signaling ve efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in relapsed small cell lung cancer. *Nat Commun* 2021;12:3880.
367. Canadas I, Thummalapalli R, Kim JW, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. *Nat Med* 2018;24:1143–1150.
368. Canadas I, Rojo F, Taus A, et al. Targeting epithelial-to-mesenchymal transition with Met inhibitors reverts chemoresistance in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:938–950.
369. Peters S, Pujol J-L, Dafni U, et al. Consolidation nivolumab ve ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemoradiotherapy—results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4–12 STIM-ULI trial. *Ann Oncol* 2022;33:67–79.
370. Owonikoko TK, Champiat S, Johnson ML, et al. Updated results from a phase I study of AMG 757, a half-life extended bispecific T-cell engager

- (BiTE) immuno-oncology therapy against delta-like ligand 3 (DLL3), in small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 2021;39:8510.
371. Weiskopf K, Jahchan NS, Schnorr PJ, et al. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage-mediated destruction of small-cell lung cancer. *J Clin Invest* 2016;126:2610–2620.
 372. Sikic BI, Lakhani N, Patnaik A, et al. First-in-human, first-in-class phase I trial of the anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2019;37:946–953.
 373. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking ve treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1782–1788.
 374. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: The role of smoking cessation. *Br J Cancer* 1998;78:409–412.
 375. Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, et al. Late recurrence of small-cell lung cancer: Treatment ve outcome. *Oncology* 1996;53:318–321.
 376. Jacoulet P, Depierre A, Moro D, et al. Long-term survivors of small-cell lung cancer (SCLC): A French multicenter study. Groupe d'Oncologie de Langue Française. *Ann Oncol* 1997;8:1009–1014.
 377. Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, et al. Bronchial carcinoid tumors: A retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54:50–54. discussion 54–55.
 378. Hallet J, Law CHL, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, ve outcomes. *Cancer* 2015;121:589–597.
 379. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: Presentation, diagnosis, ve outcome in 142 cases in Israel ve review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647–1651.
 380. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858–868.
 381. Davini F, Gonfotti A, Comin C, et al. Typical ve atypical carcinoid tumours: 20-year experience with 89 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:807–811.
 382. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: A prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006;24:70–76.
 383. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical ve atypical pulmonary carcinoids: Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143–1150.
 384. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet* 1997;6:2285–2290.
 385. Pelosi G, Travis WD. The Ki-67 antigen in the new 2021 World Health Organization classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Pathologica* 2021;113:377–387.
 386. Marchiò C, Gatti G, Massa F, et al. Distinctive pathological ve clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch* 2017;471:713–720.
 387. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, et al. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: Unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9: 273–284.
 388. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, et al. Typical ve atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: A major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179–187.
 389. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, et al. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol* 2005;123:874–878.
 390. Hermans BCM, Derks JL, Moonen L, et al. Pulmonary neuroendocrine neoplasms with well differentiated morphology ve high proliferative activity: Illustrated by a case series ve review of the literature. *Lung Cancer* 2020;150:152–158.
 391. Rekhman N, Desmeules P, Litvak AM, et al. Stage IV lung carcinoids: Spectrum ve evolution of proliferation rate, focusing on variants with elevated proliferation indices. *Mod Pathol* 2019;32:1106–1122.
 392. Pelosi G, Massa F, Gatti G, et al. Ki-67 evaluation for clinical decision in metastatic lung carcinoids: A proof of concept. *Clin Pathol* 2019;12:2632010x1982959.
 393. Shi C, Gonzalez RS, Zhao Z, et al. Liver metastases of small intestine neuroendocrine tumors: Ki-67 heterogeneity ve World Health Organization grade discordance with primary tumors. *Am J Clin Pathol* 2015;143:398–404.
 394. Foran PJ, Hayes SA, Blair DJ, et al. Imaging appearances of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Clin Imaging* 2015;39:243–246.
 395. Little BP, Junn JC, Zheng KS, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: Imaging ve clinical features of a frequently delayed diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215:1312–1320.
 396. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Frequent mutations in chromatin-re modelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 2014;5:3518.
 397. Alcalá N, Leblay N, Gabriel AAG, et al. Integrative ve comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups ve unveil the supra-carcinoids. *Nat Commun* 2019;10:3407.
 398. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–1771.
 399. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: A population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525–534.
 400. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, et al. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992;117:209–214.
 401. Athanassiadi K, Exarchos D, Tsagarakis S, et al. Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a carcinoid bronchial tumor: A rare entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:631–632.
 402. Divisi D, Crisci R. Carcinoid tumors of the lung ve multimodal therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:168–172.
 403. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- ve [123I-Tyr3]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716–731.
 404. FDA. FDA approves new diagnostic imaging agent to detect rare neuroendocrine tumors. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm504524.htm>. 2016.
 405. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of 68Ga-DOTA-TOC PET ve 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617–1626.
 406. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy ve CT. *J Nucl Med* 2007;48:508–518.
 407. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213–1223.
 408. Shah S, Gosain R, Groman A, et al. Incidence ve Survival Outcomes in Patients with Lung Neuroendocrine Neoplasms in the United States. *Cancers* 2021;13:1753.
 409. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: Predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1255–1265.
 410. He Y, Zhao F, Han Q, et al. Prognostic nomogram for predicting long-term cancer-specific survival in patients with lung carcinoid tumors. *BMC Cancer* 2021;21:141.
 411. Filosso PL, Guerrera F, Falco NR, et al. Anatomical resections are superior to wedge resections for overall survival in patients with Stage I typical carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:273–279.
 412. Terzi A, Lonardon A, Feil B, et al. Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: Clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1196–1199.
 413. Jamal MEI, Nicholson AG, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumors: Is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(3):301–306.
 414. Marty-Ane CH, Costes V, Pujol JL, et al. Carcinoid tumors of the lung: Do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg* 1995;59:78–83.
 415. Singh S, Bergsland EK, Card CM, et al. Commonwealth neuroendocrine tumour research collaboration ve the north american neuroendocrine tumor society guidelines for the diagnosis ve management of patients with lung neuroendocrine tumors: An international collaborative endorsement ve update of the 2015 european neuroendocrine tumor society expert consensus guidelines. *J Thorac Oncol* 2020;15:1577–1598.
 416. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, et al. Typical ve atypical carcinoid tumors: Analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(2):192–197.
 417. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: Implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1156–1162.
 418. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656–4663.
 419. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–233.
 420. Baudin E, Horsch D, Singh S, et al. 1096O Lanreotide autogel/depot (LAN) in patients with advanced bronchopulmonary (BP) neuroendocrine tumors (NETs): Results from the phase III SPINET study. *Ann Oncol* 2021;32:S906.
 421. Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy ve radionuclide therapy. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 2):S23–S29.
 422. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival ve response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36:147–156.
 423. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–135.
 424. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: Prognostic role of thyroid transcription factor 1 ve (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1040–1046.
 425. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005–2012.
 426. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung ve gastrointestinal

- tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968–977.
427. Fazio N, Buzzoni R, Fave GD, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci* 2018;109:174–181.
 428. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1383–1391.
 429. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, et al. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004;44:213–220.
 430. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin ve etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101–1107.
 431. Forde PM, Hooker CM, Boikos SA, et al. Systemic therapy, clinical outcomes, ve overall survival in locally advanced or metastatic pulmonary carcinoid: A brief report. *J Thorac Oncol* 2014;9:414–418.
 432. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986–2991.
 433. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 2013;98:151–155.
 434. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine ve temozolomide (CAP-TEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:663–670.
 435. Lu Y, Zhao Z, Wang J, et al. Safety ve efficacy of combining capecitabine ve temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(41):e12784. doi:10.1097/MD.00000000000012784.
 436. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, et al. Spaltalizumab in metastatic, well/ poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2021;ERC-20-0382. R1.
 437. Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer* 2020;126:3021–3030.
 438. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy ve safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2124–2130.
 439. Patel SP, Othman M, Chae YK, et al. A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART SWOG 1609) in patients with non-pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2020;26:2290–2296.
 440. Klein O, Kee D, Markman B, et al. Immunotherapy of ipilimumab ve nivolumab in patients with advanced neuroendocrine tumors: A subgroup analysis of the CA209-538 clinical trial for rare cancers. *Clin Cancer Res* 2020;26:4454–4459.
 441. Scott SC, Jesus-Acosta AD, Hu C, et al. Dual immune checkpoint blockade in advanced well-differentiated neuroendocrine tumors, a phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:e16201–e16201.
 442. Travis WD, Linnoila RI, Isokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, ve flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529–553.
 443. Travis WD, Krug LM, Rusch V. Large cell neuroendocrine carcinoma. in *Textbook of Uncommon Cancer* vol. 3rd 298–306. John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
 444. Baine MK, Rekhtman N. Multiple faces of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: Update with a focus on practical approach to diagnosis. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9:860–878.
 445. Travis WD. Pathology ve diagnosis of neuroendocrine tumors: Lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin* 2014;24:257–266.
 446. Milione M, Maisonneuve P, Grillo F, et al. Ki-67 Index of 55% distinguishes two groups of bronchopulmonary pure ve composite large cell neuroendocrine carcinomas with distinct prognosis. *Neuroendocrinology* 2021;111:475–489.
 447. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like ve non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 2016;22:3618–3629.
 448. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002;33:175–182.
 449. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Muley T, et al. Role of Synaptophysin, Chromogranin ve CD56 in adenocarcinoma ve squamous cell carcinoma of the lung lacking morphological features of neuroendocrine differentiation: A retrospective large-scale study on 1170 tissue samples. *BMC Cancer* 2021;21:486.
 450. Rekhtman N, Pietanza CM, Sabari J, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma-like features: Napsin A expression ve genomic alterations. *Mod Pathol* 2018;31:111–121.
 451. George J, Walter V, Peifer M, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun* 2018;9(1):1048.
 452. Baine MK, Sinard JH, Cai G, et al. A semiquantitative scoring system may allow biopsy diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2020;153:165–174.
 453. Miyoshi T, Umehura S, Matsumura Y, et al. Genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2017;23:757–765.
 454. Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome. *Clin Cancer Res* 2018;24(1):33–42.
 455. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: From epidemiology to therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10(8):1133–1141.
 456. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:87–91.
 457. Chong S, Lee KS, Kim B-T, et al. Integrated PET/CT of pulmonary neuroendocrine tumors: Diagnostic ve prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1223–1231.
 458. Kinslow CJ, May MS, Saqi A, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A population-based study. *Clin Lung Cancer* 2020;21:e99–e113.
 459. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111–115.
 460. Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: An aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:166–172.
 461. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma ve large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: Prognosis after complete resection ve systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:348–352.
 462. Raman V, Jawitz OK, Yang CFJ, et al. Outcomes for surgery in large cell lung neuroendocrine cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14:2143–2151.
 463. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS, et al. Neoadjuvant ve adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: A single institution experience. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1180–1186. discussion 1186–1187.
 464. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, et al. Role of chemotherapy ve the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, ve Met in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005;23:8774–8785.
 465. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Postoperative recurrence ve the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:446–453.
 466. Limonnik V, Abel S, Finley GG, et al. Factors associated with treatment receipt ve overall survival for patients with locally advanced large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A National Cancer Database analysis. *Lung Cancer* 2020;150:107–113.
 467. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;49(2):217–223.
 468. Sun JM, Ahn M-J, Ahn JS, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: Similar to that for small cell lung cancer or nonsmall cell lung cancer? *Lung Cancer* 2012;77(2):365–370.
 469. Levra MG, Mazieres J, Valette CA, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in large cell neuroendocrine lung cancer: Results from a french retrospective cohort. *J Thorac Oncol* 2017;12(1):S702–S703.
 470. Mansfield AS, Hong DS, Hann CL, et al. A phase I/II study of rovalpitumab tesirine in delta-like 3—expressing advanced solid tumors. *NPJ Precis Oncol* 2021;5(1):74.



Robert B. Cameron, Nicolas Girard, ve Percy P. Lee

Çevirenler : Mustafa Seyyar, Efe Cem Erdat, Ahmet Taner Sömbül

TİMİK NEOPLAZMLAR

İnsidans ve Etiyoloji

Timik epitelyal neoplazmlar (TETler), özellikle timomalar, anterior mediasten kitlelerinin erişkinlerde ve çocuklarda sırasıyla %30 ve %15'ini oluşturmaktadır. Genel olarak mediasten kitlelerinin eti-yolojileri Tablo 32.1'de bölgelere göre belirtilmiştir. Gözetim, Epi-demioloji (Surveillance, Epidemiology, SEER) ve bazı Avrupa ve Asya Kanseri Kayıtları, 1.000.000 kişi-yıl başına 1,3 ila 2,6 TET'in meydana geldiğini vurgulamaktadır.^{1,2} TET'ler nadir görülen tümörler olarak kabul edilir ve yılda yaklaşık olarak Amerika Birle-şik Devletleri'nde (ABD) 390 vakaya denk gelir. TET'ler Amerikan Asyalılar ve Pasifik Adalıları (1.000.000 kişi başına 2,5) ile Afrika kökenli Amerikalılarda (1.000.000 kişi başına 1,8) daha yaygındır.¹ TET'lerin görülme sıklığı, yaşla birlikte artar ve yaşamın sekizin-ci dekadına kadar olan süre boyunca, 1.000.000 kişi başına 4,2'den 10,6 vakaya kadar pik yapan bir artış gösterir. Zaman içinde genel görülme sıklığı, raporlama yöntemlerindeki değişikliklere, patoloji tekniklerindeki değişikliklere ve sınıflandırmaya bağlı değişikliklere bağlı olarak dalgalanmıştır (Şekil 32.1).^{1,2} TET'lerin histopatolo-

ji alt tiplerine göre görülme sıklığı Şekil 32.2'de gösterilmektedir.² TET'ler için belirli bir etioloji veya risk faktörleri bilinmemekle birlikte, timomalar ile myastenia gravis (MG), saf eritrosit aplazisi ve hipogamaglobulinemi arasında tanınmış ilişkiler bulunur; ayrı-ca nöroendokrin timus tümörleri (NETT'ler) ile multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) arasında öncelikli bir ilişki vardır.³ Timik karsinom (TC), ABD'deki TET'lerin %20'sini oluşturur ve yaşamın sekizinci on yılında benzer bir görülme sıklığına sahiptir (1.000.000 kişi-yıl başına 2,5 vaka). Bununla birlikte, timomadan farklı olarak, TC nadiren MG veya Sjögren sendromu gibi diğer paraneoplastik sendromlarla ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH) gibi durumlarla ilişkilidir.⁴

Anatomi

Timus, T lenfosit olgunlaşmasında görev alan, tam olarak anlaşıl-mayan bir lenfoepitelyal organdır. Temel olarak timositler, lenfositler ve bir epitelyal stromadan oluşur. Timus içinde lenfomalar, karsino-id tümörler ve germ hücreli tümörlerin hepsi ortaya çıkabilir, ancak sadece timomalar, timik karsinomlar ve nöroendokrin timus tümör-leri (NETT'ler) "gerçek" timik epitelyal farklılaşma gösterir. Timus, üçüncü farengeal kesenin ventral kısmındaki epitelyal anla-jın (or-

TABLO 32.1

Dünya Sağlık Örgütü'nün Timik Epitel Tümörleri Sınıflandırma Sistemi

Timoma Alt Tipi	Zorunlu Kriterler (Timoma)	İsteğe Bağlı Kriterler (Timoma)
Tip A	Yumuşak, iğ biçimli epitel hücrelerinin (en azından fokal olarak) varlığı; tümör boyunca olgunlaşmamış (TdT+) T hücrelerinin azlığı veya yokluğu	Poligonal epitel hücreleri CD20+ epitel hücreleri
Atipik tip A varyantı	A tipi timoma kriterleri; ek olarak: komedo tipi tümör nekrozu, artmış mitotik sayı (>4/2 mm ²), nükleer sıkışıklık	Poligonal epitel hücreleri CD20+ epitel hücreleri
Tip AB	Yumuşak, iğ biçimli epitel hücrelerinin (en azından fokal olarak) oluşumu; tümör boyunca fokal olarak veya tümör boyunca bol miktarda olgunlaşmamış (TdT+) T hücresi	Poligonal epitel hücreleri CD20+ epitel hücreleri
Tip B1	Timüs benzeri mimari ve sitolojisi: olgunlaşmamış T hücrelerinin bolluğu, medulla farklılaşmasının olduğu alanlar (medulla adaları); kümeleşme olmaksızın çokgen veya dendritik epitel hücrelerinin azlığı (yani, üçten az bitişik epitel hücresi)	Hassall cisimcikleri; perivasküler boşluklar
Tip B2	Bol miktarda olgunlaşmamış T hücreleriyle iç içe geçmiş tek veya kümelenmiş poligonal veya dendritik epitel hücrelerinin sayısının artması	Medüller adacıklar; Hassall cisimcikleri; perivasküler boşluklar
Tip B3	Poligonal hafif ila orta derecede atipik epitel hücre tabakaları; hücreler arası köprülerin yokluğu veya nadirliği; iç içe geçmiş TdT+ T hücrelerinin azlığı veya yokluğu	Hassall cisimcikleri; perivasküler boşluklar
Nadir diğerleri ^b		
Timik karsinomlar	Skumöz hücreli karsinom; bazaloid karsinom; mukoepidermoid karsinom; lenfoepitelyoma benzeri karsinom; berrak hücreli karsinom; sarkomatoid karsinom; adenokarsinomlar (birkakç); NUT karsinomu; farklılaşmamış karsinomlar; nadir diğerleri	

Not: 2015 WHO sınıflandırmasında başlıca timoma alt tiplerinin tanı kriterleri, zorunlu histolojik timoma özelliklerini isteğe bağlı olanlardan ayırmaktadır.

Timik karsinomlar, diğer organlardaki benzer adlandırılmış karsinomlara benzer bir histolojik spektrum sergiler.

^a Azlık ve bolluk: Herhangi bir bölgede yoğunlaşmış olgunlaşmamış T hücrelerinin bulunması veya incelenen tümörün %10'undan fazlasında orta derecede olgunlaşmamış T hücrelerinin bulunması "bolluk" göstergesidir.

^b Mikronodüler timoma ve lenfoid stroma, metaplastik timoma, mikroskobik timoma, sklerozan timoma, lipofibroblastom.

NUT, testiste bulunan nükleer protein..

Adapted from Marx A, Chan JK, Coindre JM, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity ve changes. *J Thorac Oncol* 2015;10(10):1383–1395, with permission.

vi edilmemiş hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %40 ila %50'dir (150,156).

Testis Orta Hat Karsinomunda Nükleer Protein

Bir mediastinal neoplazmin ayırıcı tanısını düşünürken, NUT orta hat karsinomu olarak adlandırılan nadir fakat biyolojik olarak farklı bir antiteyi dikkate almak giderek daha önemli hale gelmektedir¹⁵⁷. NUT orta hat karsinomu; 15. kromozom üzerindeki NUT geni ile 19. kromozom üzerindeki 4 (BRD4) genini içeren bromodomain arasındaki translokasyonun [t(15;19)(q14;p13.1)] neden olduğu, kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinomdur. BRD3, NSD3 ve bilinmeyen genleri içeren varyant NUT translokasyonları da rapor edilmiştir. Bu BRD4-NUT translokasyonu, hücrel farklılaşma için gerekli olan yüzlerce genin hipoasetilasyonuna ve baskılanmasına yol açar. Bu hastalık hızlı büyüme ve yayılma ile benzersiz bir biyolojiye sahiptir ve sitotoksik kemoterapiye dirençlidir. Tanı tipik olarak çoğu hastada tanı sırasında atlanır ve bunun yerine hızlı büyüme kinetiği ile kendini gösterir. Genç hastalarda veya hiç sigara içmeyenlerde yüksek dereceli, glandüler olmayan bir karsinom keş-

fedildiğinde genellikle şüphelenilir, ancak hastalık yaşlı hastalarda ve eski sigara içenlerde de ortaya çıkabilir. Histopatolojik olarak yuvalar ve tabakalar halinde büyüyen, immünohistokimyasal (IHC) olarak keratin, p63 veya p40 eksprese eden, primitif yuvarlak ve epiteloid hücreler görülür¹⁵⁸. Teşhis, NUT proteini için IHC veya gen rearanjan tespiti ile doğrulanır. 50 veya daha fazla hastayla yapılan retrospektif kohort çalışmaları; medyan OS'nin 7 ay, 2 yıllık PFS'nin <%10 olduğunu ve tam cerrahi rezeksiyon veya definitif radyoterapi ile sağkalımı uzatabileceğine dair bazı önerilerde bulunuyor¹⁵⁹. Bununla birlikte, konvansiyonel kemoterapinin sonucu iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur. Hastalığın erken tanınması, deneysel kemoterapi için hızlı sevk edilmesine izin verebilir. Bromodomain inhibitörleri gibi epigenetik tedaviler şu anda geliştirilme aşamasındadır ve hücrel farklılaşma için genlerin ekspresyonunu eski haline getirerek kanser büyümesini yavaşlatmak üzere tasarlanmıştır. Uzmanlar arasındaki fikir birliği, bu nadir hastalığın tanınmasının glandüler diferansiyasyonun olmadığı tüm torasik karsinomlarda NUT protein IHC'nin rutin kullanımını düşünmek için yeterince önemli olduğu yönündedir¹⁵⁸.

KAYNAKLAR

- Engels EA. Epidemiology of thymoma ve associated malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 Suppl 4):S260-S265.
- Hsu CH, Chan JK, Yin CH, et al. Trends in the incidence of thymoma, thymic carcinoma, ve thymic neuroendocrine tumor in the United States. *PLoS One* 2019;14(12):e0227197.
- Tomita M, Ichiki N, Ayabe T, et al. Thymoma (World Health Organization type B3) with neuroendocrine differentiation in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Case Rep* 2017;2017(4):rjx071.
- Chang CC, Chang YL, Lee YC. Thymic carcinoma associated with Sjögren's syndrome ve syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(2):e1-e2.
- Palumbo C. Embryology ve anatomy of the thymus gland. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R. (eds). *Thymus Gland Pathology*. Springer, Milano; 2008. https://doi.org/10.1007/978-88-470-0828-1_2
- Diehl-Jones W, Askin DE. Congenital pathology of the thymus. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R. (eds). *Thymus Gland Pathology*. Springer, Milano; 2008. https://doi.org/10.1007/978-88-470-0828-1_4
- Radovich M, Pickering CR, Felau I, et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. *Cancer Cell* 2018;33(2):244-258.
- Wang H, Xu X, Luo L, et al. Mutational landscape of thymic epithelial tumors in a Chinese population: Insights into potential clinical implications. *Gland Surg* 2021;10(4):1410-1417.
- Girard N, Shen R, Guo T, et al. Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas ve thymomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6790-6799.
- Petrini I, Meltzer PS, Kim IK, et al. A specific missense mutation in GTF2I occurs at high frequency in thymic epithelial tumors. *Nat Genet* 2014;46(8):844-849.
- Singh G, Rumende CM, Amin Z. Thymoma: Diagnosis ve treatment. *Acta Med Indones* 2011;43(1):74-78.
- Kazemi S, Kress DC, Gal RA, et al. A rare case of intracardiac thymoma. *Echocardiography* 2006;23(4):348-349.
- Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. In: Hartmann WH, ed. *Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 13, Series 2*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1976:34-153.
- Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma ve thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical ve medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407(2):119-149.
- Rosai J, Sobin LH. Histological Classification of Tumours of the Thymus. In: *Histological Typing of Tumours of the Thymus*. World Health Organization. *International Histological Classification of Tumours*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1999. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60157-6_2
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, ve heart. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1240-1242.
- Marx A, Chan JKC, Chahabreysse L, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the thymus ve mediastinum: What is new in thymic epithelial, germ cell, ve mesenchymal tumors? *J Thorac Oncol* 2022;17(2):200-213.
- Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia ve neoplasia: A review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9(5):495-515.
- Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67(4):1025-1032.
- Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ Sr, et al. Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 1993;71(4):1219-1223.
- Suster S, Moran CA. Spindle cell thymic carcinoma: Clinicopathologic ve immunohistochemical study of a distinctive variant of primary thymic epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1999;23(6):681-700.
- Weissferdt A, Tang X, Wistuba II, et al. Comparative immunohistochemical analysis of pulmonary ve thymic neuroendocrine carcinomas using PAX8 ve TTF-1. *Mod Pathol* 2013;26(12):1554-1560.
- Ströbel P, Zettl A, Shilo K, et al. Tumor genetics ve survival of thymic neuroendocrine neoplasms: A multi-institutional clinicopathologic study. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(9):738-749.
- Rosado-de-Christenson ML, Pugatch RD, Moran CA, et al. Thymolipoma: Analysis of 27 cases. *Radiology* 1994;193(1):121-126.
- Alhames S, Ghabally M. En bloc resection of the largest thymic liposarcoma: A case report with literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;59: 204-206.
- McManus KG, Allen MS, Trastek VF, et al. Lipothymoma with red cell aplasia, hypogammaglobulinemia, ve lichen planus. *Ann Thorac Surg* 1994;58(5): 1534-1536.
- Girard N. (2018) Clinical presentation ve diagnosis of thymic neoplasms. In: Cameron RB, Gage D, Olevsky O, eds. *Modern Thoracic Oncology* (pp. 181-186). Singapore: World Scientific Publishing.
- Girard N, Ruffini E, Marx A, et al. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v40-55.
- Pirroni T, Rinaldi P, Batocchi AP, et al. Thymic lesions ve myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging ve pathological findings. *Acta Radiol* 2002;43(4):380-384.
- Marx A, Pfister F, Schalke B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12(9):875-884.
- Hengstman GJ, Drost G, Wagenaar M, et al. Persistent increased risk for thymoma in myasthenia gravis associated with myositis. *Muscle Nerve* 2006; 34(2):251-252.
- Berrih-Aknin S. Myasthenia gravis: Paradox versus paradigm in autoimmunity. *J Autoimmun* 2014;52:1-28.
- Ströbel P, Preissshofen T, Helmreich M, et al. Pathomechanisms of paraneoplastic myasthenia gravis. *Clin Dev Immunol* 2003;10(1):7-12.
- Marx A, Porubsky S, Belharazem D, et al. Thymoma related myasthenia gravis in humans ve potential animal models. *Exp Neurol* 2015;270:55-65.
- Blossom GB, Ernst RM, Howells GA, et al. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993;128(8):855-862.
- López-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E, et al. Clinical ve pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003;76(5):1643-1649.
- Okereke IC, Kesler KA, Morad MH, et al. Prognostic indicators after surgery for thymoma. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1071-1077.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375(6):511-522.
- Palmieri G, Lastoria S, Colao A, et al. Successful treatment of a patient with a thymoma ve pure red-cell aplasia with octreotide ve prednisone. *N Engl J Med* 1997;336(4):263-265.
- Zauchra R, Zaucha JM, Jassem J. Resolution of thymoma-related pure red cell aplasia after octreotide treatment. *Acta Oncol* 2007;46(6):864-865.
- Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010;135(3): 347-363.
- Nasser F, Eftekhari F. Clinical ve radiologic review of the normal ve abnor-

- mal thymus: Pearls ve pitfalls. *Radiographics* 2010;30(2):413–428.
43. Inoue A, Tomiyama N, Fujimoto K, et al. MR imaging of thymic epithelial tumors: Correlation with World Health Organization classification. *Radiat Med* 2006;24(3):171–181.
 44. Priola AM, Priola SM, Giraudo MT, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of thymoma: Ability of the apparent diffusion coefficient in predicting the World Health Organization (WHO) classification ve the Masaoka-Koga staging system ve its prognostic significance on disease-free survival. *Eur Radiol* 2016;26(7):2126–2138.
 45. Roden AC, Fang W, Shen Y, et al. Distribution of mediastinal lesions across multi-institutional, international, radiology databases. *J Thorac Oncol* 2020;15(4):568–579.
 46. Lococo F, Cesario A, Okami J, et al. Role of combined 18F-FDG-PET/CT for predicting the WHO malignancy grade of thymic epithelial tumors: A multicenter analysis. *Lung Cancer* 2013;82(2):245–251.
 47. Park SY, Cho A, Bae MK, et al. Value of 18F-FDG PET/CT for predicting the World Health Organization malignant grade of thymic epithelial tumors: Focused in volume-dependent parameters. *Clin Nucl Med* 2016;41(1): 15–20.
 48. Thomas A, Mena E, Kurdziel K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with thymic epithelial tumors. *Clin Cancer Res* 2013;19(6):1487–1493.
 49. Vladislav T, Jain RK, Alvarez R, et al. Extrathoracic metastases of thymic origin: A review of 35 cases. *Mod Pathol* 2012;25(3):370–377.
 50. Ströbel P, Helmreich M, Menioudakis G, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4+ T cells in thymomas. *Blood* 2002;100(1):159–166.
 51. Kisand K, Lilic D, Casanova JL, et al. Mucocutaneous candidiasis ve autoimmunity against cytokines in APCCED ve thymoma patients: Clinical ve pathogenetic implications. *Eur J Immunol* 2011;41(6):1517–1527.
 52. Navin PJ, Eickstaedt NL, Atwell TD, et al. Safety ve efficacy of percutaneous image-guided mediastinal mass core-needle biopsy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2021;5(6):1100–1108.
 53. Gossot D, Toledo L, Fritsch S, et al. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest* 1996; 110(5):1328–1331.
 54. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Biopsy of anterior mediastinal masses under local anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):1720–1723.
 55. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48(11):2485–2492.
 56. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: A clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94(3):624–632.
 57. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: Clarification ve definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1710–S1716.
 58. Detterbeck FC, Marom EM. Thymus. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017:428.
 59. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: A systematic review ve practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4(7): 911–919.
 60. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: A clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):878–885.
 61. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, et al. Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: Systematic review ve meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):30–38.
 62. Nakagawa K, Asamura H. Limited resection for early-stage thymoma: Minimally invasive resection does not mean limited resection. *Jpn J Clin Oncol* 2021;51(8):1197–1203.
 63. Clermidy H, Maury JM, Collaud S, et al. Lymph node dissection in thymoma: Is it worth it? *Lung Cancer* 2021;157:156–162.
 64. Liu Q, Gu Z, Yang F, et al. The role of postoperative radiotherapy for stage I/II/III thymic tumor-results of the ChART retrospective database. *J Thorac Dis* 2016;8(4):687–695.
 65. Lombe DC, Jeremic B. A review of the place ve role of radiotherapy in thymoma. *Clin Lung Cancer* 2015;16(6):406–412.
 66. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: Differing roles in localized ve regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):440–445.
 67. Rimmer A, Yao X, Huang J, et al. Postoperative radiation therapy is associated with longer overall survival in completely resected stage II ve III thymoma—an analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group retrospective database. *J Thorac Oncol* 2016;11(10):1785–1792.
 68. Basse C, Botticella A, Molina TJ, et al. RADIORYTHMIC: Phase III, opened, randomized study of postoperative radiotherapy versus surveillance in stage IIb/III of masaoka koga thymoma after complete surgical resection. *Clin Lung Cancer* 2021;22(5):469–472.
 69. Abtin F, Suh RD, Nasehi L, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of recurrent thymoma: Preliminary safety ve efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26(5):709–714.
 70. Hamaji M, Kojima F, Omasa M, et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47(4):602–607.
 71. Liu HC, Chen YJ, Tzen CY, et al. Debulking surgery for advanced thymoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):1000–1005.
 72. Sandri A, Cusumano G, Lococo F, et al. Long-term results after treatment for recurrent thymoma: A multicenter analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9(12): 1796–1804.
 73. Chiappetta M, Lococo F, Zanfrini E, et al. The international thymic malignancy interest group classification of thymoma recurrence: Survival analysis ve perspectives. *J Thorac Oncol* 2021;16(11):1936–1945.
 74. Maury JM, Drevet G, Collaud S, et al. Cytoreductive pleurectomy ve intrathoracic chemohyperthermia for pleural relapse of thymomas. *Ann Thorac Surg* 2019;107:e157–e160.
 75. Zhu G, He S, Fu X, et al. Radiotherapy ve prognostic factors for thymoma: A retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1113–1119.
 76. Carillo C, Diso D, Mantovani S, et al. Multimodality treatment of stage II thymic tumours. *J Thorac Dis* 2017;9(8):2369–2374.
 77. Lim YJ, Kim E, Kim HJ, et al. Survival impact of adjuvant radiation therapy in Masaoka stage II to IV thymomas: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(5):1129–1136.
 78. Onuki T, Ishikawa S, Yamamoto T, et al. Pathologic radioresponse of preoperatively irradiated invasive thymomas. *J Thorac Oncol* 2008;3(3):270–276.
 79. Wright CD, Wain JC, Wong DR, et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, ve size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(5):1413–1421.
 80. D'Angelillo RM, Trodella L, Ramella S, et al. Novel prognostic groups in thymic epithelial tumors: Assessment of risk ve therapeutic strategy selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):420–427.
 81. Thomas CR Jr, Williams TE, Turrisi AT 3rd. Lung toxicity in the treatment of lung cancer: Thoughts at the end of the millennium. In: Meyer J, Karger T, eds. *Radiation Injury: Prevention ve Treatment. Frontiers of Radiation Therapy ve Oncology*. Basel, Switzerland: Karger Medical ve Scientific Publishers; 1999.
 82. Bogart JA, Sagerman RH. High-dose hemithorax irradiation in a patient with recurrent thymoma: A study of pulmonary ve cardiac radiation tolerance. *Am J Clin Oncol* 1999;22(5):441–445.
 83. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: A population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1822–1828.
 84. Cowen D, Richard P, Mornex F, et al. Thymoma: Results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients ve review of the literature. FNCLCC trialists. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 1995;34(1):9–16.
 85. Hao XJ, Peng B, Zhou Z, et al. Prospective study of stereotactic body radiation therapy for thymoma ve thymic carcinoma: Therapeutic effect ve toxicity assessment. *Sci Rep* 2017;7(1):13549.
 86. Fan XW, Yang Y, Wang HB, et al. Intensity modulated radiation therapy plus etoposide/cisplatin for patients with limited advanced unresectable thymic epithelial tumors: A prospective phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(1):98–105.
 87. Wang CL, Gao LT, Lyu CX, et al. Intensity modulated radiation therapy for pleural recurrence of thymoma: A prospective phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(3):775–782.
 88. Conforti F, Pala L, Giaccone G, et al. Thymic epithelial tumors: From biology to treatment. *Cancer Treat Rev* 2020;86:102014.
 89. Berardi R, De Lisa M, Pagliarotta S, et al. Thymic neoplasms: An update on the use of chemotherapy ve new targeted therapies. A literature review. *Cancer Treat Rev* 2014;40(4):495–506.
 90. Kobayashi Y, Fujii Y, Yano M, et al. Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: Clinical experience ve mechanism of action. *Cancer* 2006;106(9):1901–1907.
 91. Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al. A multicenter phase II study of carboplatin ve paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015;26(2):363–368.
 92. Merveilleux du Vignaux C, Dansin E, Mhanna L, et al. Systemic therapy in advanced thymic epithelial tumors: Insights from the RYTHMIC prospective cohort. *J Thorac Oncol* 2018;13(11):1762–1770.
 93. Ströbel P, Bargou R, Wolff A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: Laboratory findings ve initial clinical experience. *Br J Cancer* 2010;103(2):196–200.
 94. Schirosi L, Nannini N, Nicoli D, et al. Activating c-KIT mutations in a subset of thymic carcinoma ve response to different c-KIT inhibitors. *Ann Oncol* 2012;23(9):2409–2414.
 95. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma ve thymic carcinoma: An open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(2):177–186.
 96. Sato J, Satouchi M, Itoh S, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):843–850.
 97. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma ve thymic carcinoma: An eastern cooperative oncology group phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22(2):293–299.
 98. Palmieri G, Montella L, Martignetti A, et al. Somatostatin analogs ve prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer* 2002;94(5):1414–1420.
 99. Kirzinger L, Boy S, Marienhagen J, et al. Octreotide LAR ve prednisone as neoadjuvant treatment in patients with primary or locally recurrent unre-

- sect-able thymic tumors: A phase II study. *PLoS One* 2016;11(12):e0168215.
100. Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma ve thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36(4):342–349.
 101. Rouquette I, Taranchon-Clermont E, Gilhodes J, et al. Immune biomarkers in thymic epithelial tumors: Expression patterns, prognostic value ve comparison of diagnostic tests for PD-L1. *Biomark Res* 2019;7:28.
 102. Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: A single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):347–355.
 103. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: An open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(24):2162–2170.
 104. Katsuya Y, Horinouchi H, Seto T, et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study. *Eur J Cancer* 2019;113:78–86.
 105. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, ve consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: Final report. *Lung Cancer* 2004;44(3):369–379.
 106. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, et al. A phase II trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and/or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: Report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9606). *Br J Cancer* 2010;103(1):6–11.
 107. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: A phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):36–44.
 108. Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, et al. ESTS Thymic Working Group. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity scoreatched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(1):47–57.e1.
 109. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, ve cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: An intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997;15(9):3093–3099.
 110. Yu L, Jing Y, Ma S, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intrapleural chemotherapy to treat thymoma or thymic carcinoma with pleural dissemination. *Oncotargets Ther* 2013;6:517–521.
 111. Syrios J, Diamantis N, Fergadis E, et al. Advances in thymic carcinoma diagnosis ve treatment: A review of literature. *Med Oncol* 2014;31(7):44.
 112. Magois E, Guigay J, Blancard PS, et al. Multimodal treatment of thymic carcinoma: Report of nine cases. *Lung Cancer* 2008;59(1):126–132.
 113. Liu HC, Hsu WH, Chen YJ, et al. Primary thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;73(4):1076–1081.
 114. Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, ve cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma ve thymic carcinoma: An intergroup trial. *Cancer* 2001;91(11):2010–2015.
 115. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al. Phase II study of carboplatin ve paclitaxel in advanced thymoma ve thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2060–2065.
 116. Grassin F, Paleiron N, André M, et al. Combined etoposide, ifosfamide, ve cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma ve thymic carcinoma. A French experience. *J Thorac Oncol* 2010;5(6):893–897.
 117. Papadopoulos KP, Thomas CR Jr. Current chemotherapy options for thymic epithelial neoplasms. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(7):1169–1177.
 118. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: A SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg* 2010;251(6):1117–1121.
 119. Lausi PO, Refai M, Filosso PL, et al. Thymic neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin* 2014;24(3):327–332.
 120. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, et al. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest* 2003;124(1):141–146.
 121. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: The Italian series. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2603–2609.
 122. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Lung ve thymic carcinoids: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(4):439–451.
 123. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Corrigendum to “Lung ve thymic carcinoids: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up”. [Annals of Oncology 32 (2021) 439–451]. *Ann Oncol* 2021;32(11):1453–1455.
 124. Jiang X, Fang Y, Wang G. Images in cardiothoracic surgery. Giant thymolipoma involving both chest cavities. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1960.
 125. Kang MW, Lee ES, Jo J, et al. Stage III thymic epithelial neoplasms are not homogeneous with regard to clinical, pathological, ve prognostic features. *J Thorac Oncol* 2009;4(12):1561–1567.
 126. Weis CA, Yao X, Deng Y, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol* 2015;10(2):367–372.
 127. Fang W, Chen W, Chen G, et al. Surgical management of thymic epithelial tumors: A retrospective review of 204 cases. *Ann Thorac Surg* 2005;80(6): 2002–2007.
 128. Katsuya Y, Fujita Y, Horinouchi H, et al. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma ve thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2015;88(2): 154–159.
 129. Padda SK, Riess JW, Schwartz EJ, et al. Diffuse high intensity PD-L1 staining in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10(3):500–508.
 130. Arbour KC, Naidoo J, Steele KE, et al. Expression of PD-L1 ve other immunotherapeutic targets in thymic epithelial tumors. *PLoS One* 2017;12(8): e0182665.
 131. Yano T, Hara N, Ichinose Y, et al. Treatment ve prognosis of primary thymic carcinoma. *J Surg Oncol* 1993;52(4):255–258.
 132. Kong DS, Lee JI, Nam DH, et al. Cerebral involvement of metastatic thymic carcinoma. *J Neurooncol* 2005;75(2):143–147.
 133. Lin JT, Wei-Shu W, Yen CC, et al. Stage IV thymic carcinoma: A study of 20 patients. *Am J Med Sci* 2005;330(4):172–175.
 134. Ahmad U, Yao X, Dettlerbeck F, et al. Thymic carcinoma outcomes ve prognosis: Results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(1):95–100, 101.e1–2.
 135. Hishida T, Nomura S, Yano M, et al. Long-term outcome ve prognostic factors of surgically treated thymic carcinoma: Results of 306 cases from a Japanese Nationwide Database Study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3): 835–841.
 136. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The impact of postoperative radiotherapy for thymoma ve thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017; 12(4):734–744.
 137. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114(1):100–110.
 138. Filosso PL, Yao X, Ruffini E, et al. Comparison of outcomes between neuroendocrine thymic tumours ve other subtypes of thymic carcinomas: A joint analysis of the european society of thoracic surgeons ve the international thymic malignancy interest group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(4): 766–771.
 139. Rosti G, Secondino S, Necchi A, et al. Primary mediastinal germ cell tumors. *Semin Oncol* 2019;46(2):107–111.
 140. Kang J, Mashal H, Anjum F. Mediastinal germ cell tumors. 2021 In: *Stat-Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
 141. Schmoll HJ. Extragenital germ cell tumors. *Ann Oncol* 2002;13 (Suppl 4):265–272.
 142. Domínguez Malagón H, Pérez Montiel D. Mediastinal germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22(3):230–240.
 143. Bonouvie K, van der Werf Ten Bosch J, van den Akker M. Klinefelter syndrome ve germ cell tumors: Review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020;2020:18.
 144. Hainsworth JD. Diagnosis, staging, ve clinical characteristics of the patient with mediastinal germ cell carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12(4):665–672.
 145. Kawakubo N, Okubo Y, Yotsukura M, et al. Assessment of resectability of mediastinal germ cell tumor using preoperative computed tomography. *J Surg Res* 2021;272:61–68.
 146. Wu TT, Wang HC, Chang YC, et al. Mature mediastinal teratoma: Sonographic imaging patterns ve pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2002; 21(7):759–765.
 147. Allen MS. Presentation ve management of benign mediastinal teratomas. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12(4):659–664.
 148. Bishop MA, Kyriakopoulos C. Mediastinal seminoma. 2021. In: *Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
 149. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum ve retroperitoneum: Results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1864–1873.
 150. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International germ cell cancer collaborative group. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594–603.
 151. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 2005;54(2):284–288.
 152. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragenital nonseminomatous germ cell tumors: Results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1641–1648.
 153. Rashdan S, Einhorn LH. Salvage therapy for patients with germ cell tumor. *J Oncol Pract* 2016;12(5):437–443.
 154. Nakamura Y, Matsumura A, Katsura H, et al. Cisplatin-based chemotherapy followed by surgery for malignant nonseminomatous germ cell tumor of mediastinum: One institution's experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(7):363–368.
 155. Wagner RB. The history of mediastinal teratoma. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10(1):213–222.
 156. Albany C, Einhorn LH. Extragenital germ cell tumors: Clinical presentation ve management. *Curr Opin Oncol* 2013;25(3):261–265.
 157. French C. NUT midline carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2014;14(3):149–150.
 158. Luo W, Stevens TM, Stafford P, et al. NUTM1-rearranged neoplasms-a heterogeneous group of primitive tumors with expanding spectrum of histology ve molecular alterations-an updated review. *Curr Oncol* 2021;28(6):4485–4503.
 159. Sopfe J, Greffe B, Treece AL. Metastatic NUT midline carcinoma treated with aggressive neoadjuvant chemotherapy, radiation, ve resection: A case report ve review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(1):e73–e75.

Bölüm 3 A. ÜST GİSTÜMÖRLERİ

33 Özofagus Kanseri

Karyn A. Goodman, Mitchell C. Posner, ve David H. Ilson

Çevirenler : Hakan Taban, Cengiz Akosman, Vildan Kaya, Pervin Hürmüz, Can Akgün

GİRİŞ

Özofagus kanseri, diğer gastrointestinal sistem malignitelerinden farklı olarak iki ayrı histopatolojik tip içerir: skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom. Belirli bir hastada hangi kanser tipinin ortaya çıkacağı veya belirli bir coğrafi bölgede hangi kanser tipinin baskın olacağı, bireysel yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere birçok değişkene bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok Batı ülkesinde adenokarsinom baskınken, skuamöz hücreli karsinom dünya genelinde baskın tip olmaya devam etmektedir. Bu farklı tümör tiplerinin tedavisini bireyselleştirmek uygun olsa da, sıklıkla tek bir antite olarak tedavi planı yapılır. Günümüzdeki terapötik müdahaleler, birbirini izleyen son üç dekatta sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile etkili olmaya başlamış olsa da, özofagus kanseri %90'lık vaka ölüm oranının da gösterdiği gibi oldukça ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte; kanser gelişimini başlatan olayların, moleküler biyolojik temellerin, tedavideki başarı ve başarısızlıkların daha iyi anlaşılması özofagus adenokarsinomu veya skuamöz hücreli karsinomu spesifik olarak hedefleyen yeni bir tedavi çağını başlatmıştır.

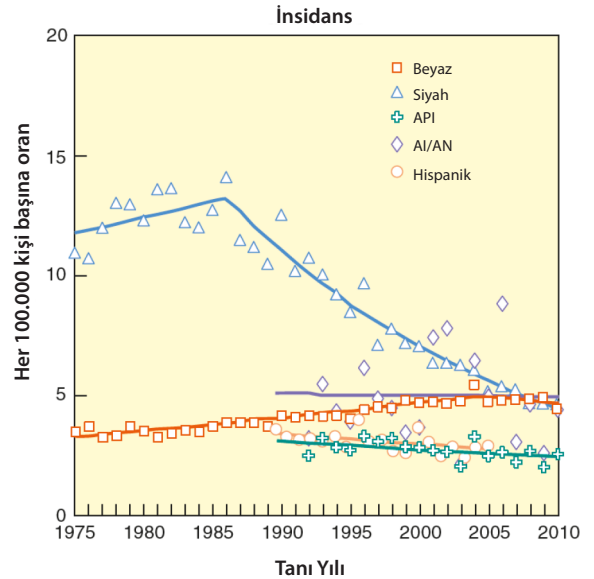
EPİDEMİYOLOJİ

Özofagus kanserinin epidemiyolojisi, histolojik tip, coğrafi bölge, cinsiyet, ırk ve etnik geçmişe bağlı olarak önemli değişkenliği ile tanımlanmaktadır.¹ Özellikle Batı ülkelerinde olmak üzere adenokarsinom insidans hızı günümüzde skuamöz hücreli karsinom insidans hızını aşmaktadır.² Adenokarsinom insidans hızındaki son dönemdeki artış nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda histolojik tipler artık ayrı olarak bildirilmektedir. Türkiye, kuzey İran, eski Sovyetler Birliği'nin güney cumhuriyetleri ve kuzey Çin gibi skuamöz hücreli karsinom için yüksek insidans bölgelerinde insidans hızları 100.000 kişi-yılı başına 100'ü aşmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomun insidans hızları, özgün kültürel farklılıklar nedeniyle aynı coğrafi bölgedeki farklı popülasyonlar arasında 200 kata kadar değişkenlik gösterebilir.³

Özofagus kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde nispeten nadirdir ve yaşam boyu tanı konulma riski <%1'dir. Son yıllarda insidans hızında hafif bir azalma saptanmış olup 2009 - 2018 yılları arasında ortalama azalma her yıl %1'dir.⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılı içinde 19.260 yeni vakanın saptanacağı ve 15.530 hastanın hastalıktan ölmesi beklendiği tahmin edilmiştir.⁵ Dünya genelinde 2017 yılında, 473.000 yeni özofagus kanseri tanısı ve 436.000 ölüm olmuştur. 1990'dan 2017'ye kadar olan dönemde, yaşa göre standardize edilmiş özofagus kanseri insidansı, yaşlanan ve artan nüfus nedeniyle %22 oranında azalmasına rağmen, aynı dönemde yeni özofagus kanseri vakalarının toplam sayısı %52 ve ölümler %40 artmıştır.⁶

Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde baskın histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olmasına rağmen, yaşa göre düzeltilmiş insidans hızları Afrika kökenli Amerikalı ve beyaz ırk erkekler arasında esasen benzerdir (Şekil 33.1). Afrika kökenli Amerikan erkekler için insidans hızları 1980'lerin başında zirveye ulaşmış ve o zamandan bu zamana belirgin bir düşüş göstererek 100.000 kişi-yılında yaklaşık 5,8'e gerilemiştir.⁴ Beyaz ırk erkekler arasındaki insidans hızları 2000 yılına kadar artmış, bu da son yirmi yılda özofagus adenokarsinomu insidansındaki %400'den fazla olan belirgin artışı yansıtmıştır, ancak şu anda 100.000 kişi-yılında 7,8'de sabitlenmiştir.⁴ Beyaz ırk kadınlar da özofagus kanseri insidansı (100.000'de 1,7) beyaz ırk erkeklerden daha düşük olmasına rağmen, adenokarsinom oranları son 20 yılda kadınlarda %300'den fazla artmıştır. Batı Avrupa ülkelerinde de benzer eğilimler saptanmıştır. Özofagus adenokarsinom insidansındaki bu artış eğilimi, hem gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) hem de obezite oranlarındaki artış eğilimine paralel olmuştur.

Beyaz ırktan olmayan Birleşik Devletler popülasyonunda 1980'lerin ortalarından beri özofagus kanseri ölümlerinde istikrarlı bir düşüş kaydedilirken, aynı dönemde beyaz ırk erkek ve kadınlar arasındaki ölümlerde belirgin bir artış kaydedilmiştir (Şekil 33.2).⁴ Irktan bağımsız olarak, erkekler arasındaki ölüm oranları



Şekil 33.1 Amerika Birleşik Devletleri'nde Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) yaşa göre düzeltilmiş özofagus kanseri insidans hızları. API, Aya/Pasifik Adalıları; AI/AN, Amerikan Kızılderilileri/Alaska Yerlileri

Randomize plasebo kontrollü ESCORT-1 çalışması özofagus kanserinde ikinci pozitif anti PD-1 antikorlu cemrelizumabın sisleptin paklitaksel kemoterapisine eklendiği faz 3 çalışmadır. 96 hastanın %56'sında PDL pozitifliği %1 üzerindedir. Cemrelizumabile kemoterapi alanlarda tekli kemoterapi alanlara göre progresyonsuz sağkalımda (6.9 ve 5.6 ay, HR 0.56, $p < 0.0001$) olduğu gibi genel sağkalımda (15.3 ve 12 ay, HR 0.70, $p = 0.0010$) artış raporlanmıştır. Sağkalım katkısı PDL-1 düzeyinden bağımsızdır. Çin'de cemrelizumab özofagus skuamöz kanserde ilk sıra tedavide muhtemelen onay olacaktır.

Özofageal kanserde immün kontrol noktası inhibitörlerinin ilk sıra kemoterapiye eklenmesinin potansiyel yararına ek olarak yukarıda tartışıldığı gibi özofagus kanserinde adjuvan immün kontrol mekanizması inhibitörü pozitif bir çalışma yakında raporlanmıştır.²⁵⁷ Özofageal kanserde immün kontrol noktası inhibitörü çalışmaları boyunca hiçbir güvenlik sinyali oluşmamıştır. Ciddi immün ilişkili yan etkilerin çoğu tahmin edilebilir ve yönetilebilir. Bu kontrol

noktası inhibitörlerinin kemoterapiye eklenmesiyle gelişen ciddi derece 3-4 yan etkiler sırasıyla %15 ve %10 olup sadece kemoterapi alanlara göre daha fazladır ama terapi ilişkili ölümlerde artış olmamıştır.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kemoterapiyle kombin edildiği standart ilk sıra çalışmaları yeni ajanlarla yapılacak yeni nesil klinik çalışmalarını değiştirecektir. Yeni tedavilerden fayda görebilecek hastalarla ilgililibelirteçlerin tanımlandığı çalışmalar öncelikli olacaktır. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin diğer ajanlarla çalışmaları sürmektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi mekanizması immün yeniden düzenleme olan ve yerleşik yolları hedefleyen ajanlardan margetuximab-HER-2 hedefleyici monoklonal antikor olup antikor bağımlı hücrel sitotoksisteyi artırabilir. Zolbetuximab⁴³¹, daha öncetarıldığı gibi claudin 18.2 hedefleyen bir gapjunction proteini olup antikor ve kompleman bağımlı sitotoksisteyi teşvik edici aktivitesi mevcuttur. Bu ajanlarla faz 2 ve faz 3 çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal ve gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(2):235-256.
- Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol* 2016;41:88-95.
- Brown LM, Devesa S, Fraumeni JF. Epidemiology of esophageal cancer. In: Posner M, Vokes II, Weichselbaum RR, eds. *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2002:1.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2019. National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=17&data_type=1&graph_type=2&com- pareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_ range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2. Published 2020. Updated April 2022.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, ve national burden of oesophageal cancer ve its attributable risk factors in 195 countries ve territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(6):582-597.
- Schottenfeld D. Epidemiology of cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1984;11(2):92-100.
- Brown LM, Hoover R, Silverman D, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class ve other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):114-122.
- Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, ve diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus ve gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993;4(2):123-132.
- Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, ve socioeconomic status ve adenocarcinomas of the esophagus ve gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(17):1277-1284.
- Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, et al. Cigarette smoking ve adenocarcinomas of the esophagus ve esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(17):1344-1353.
- Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(2):390-405.
- Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's ve esophageal adenocarcinoma consortium. *Gastroenterology* 2012;142(4):744-753.
- Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, et al. Independent ve joint effects of tobacco smoking ve alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men ve women. *Int J Cancer* 1999;82(5):657-664.
- Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, et al. Smoking ve drinking cessation ve risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control* 2000;11(9):813-818.
- Pandeya N, Williams G, Green AC, et al. Alcohol consumption ve the risks of adenocarcinoma ve squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009;136(4):1215-1224, e1-2.
- Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, et al. Alcohol intake ve risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut* 2011;60(8):1029-1037.
- Munoz N, Day NE. Esophageal cancer. New York: Oxford University Press; 1996.
- Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, et al. Total ve cancer mortality after supplementation with vitamins ve minerals: follow-up of the linxian general population nutrition intervention trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):507-518.
- Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, et al. Influence of mate drinking, hot beverages ve diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000;88(4):658-664.
- Bravi F, Edefonti V, Randi G, et al. Dietary patterns ve the risk of esophageal cancer. *Ann Oncol* 2012;23(3):765-770.
- Gorey KM, Vena JE. Cancer differentials among US blacks ve whites: quantitative estimates of socioeconomic-related risks. *J Natl Med Assoc* 1994;86(3):209-215.
- MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. Adolescent Health Chartbook In: Health, ed. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000.
- Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass ve adenocarcinoma of the esophagus ve gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130(11):883-890.
- Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal ve esophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012;41(6):1706-1718.
- Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of body mass index ve esophageal ve gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(3):609-617.
- Steffen A, Huerta JM, Weiderpass E, et al. General ve abdominal obesity ve risk of esophageal ve gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer ve Nutrition. *Int J Cancer* 2015;137(3):646-657.
- Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, ve adenocarcinoma: a systematic review ve meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(11):1399-1412.e7.
- Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176(6):816-825.
- Chen Y, Yu C, Li Y. Physical activity ve risks of esophageal ve gastric cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2):e88082.
- Singh S, Devanna S, Edakkannambeth Varayil J, et al. Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systematic review ve meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:101.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825-831.
- Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, et al. The relation of gastroesophageal reflux disease ve its treatment to adenocarcinomas of the esophagus ve gastric cardia. *JAMA* 1995;274(6):474-477.
- Cook MB, Corley DA, Murray LJ, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's ve esophageal adenocarcinoma consortium (BEACON). *PLoS One* 2014;9(7):e103508.
- Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori ve esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1(5):329-338.
- Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing risks of gastric cardia ve noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(20):1445-1452.

37. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection ve gastric atrophy: risk of adenocarcinoma ve squamous-cell carcinoma of the esophagus ve adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):388–396.
38. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346(11):836–842.
39. Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, ve therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1888–1895.
40. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61(7):970–976.
41. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(13):1049–1057.
42. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365(15): 1375–1383.
43. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132(8):612–620.
44. Palles C, Chegwidden L, Li X, et al. Polymorphisms near TBX5 ve GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015;148(2):367–378.
45. Gharahkhani P, Fitzgerald RC, Vaughan TL, et al. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma ve Barrett's oesophagus: a largescale meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1363–1373.
46. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129(6):1825–1831.
47. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002;122(1):26–33.
48. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140(3):1084–1091.
49. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis ve management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3): 308–328; quiz 329.
50. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus ve other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012;76(6):1087–1094.
51. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical ve surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(18):2331–2338.
52. Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, et al. Impact of surveillance for Barrett's oesophagus on tumour stage ve survival of patients with neoplastic progression. *Gut* 2016;65(4):548–554.
53. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma ve dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2037–2042.
54. van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39(1):5–8.
55. Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ* 2000;321(7271):1252–1255.
56. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa ve intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000;231(3):303–321.
57. Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, et al. Barrett's esophagus can ve does regress after antireflux surgery: a study of prevalence ve predictive features. *J Am Coll Surg* 2003;196(5):706–712; discussion 712–713.
58. Faybush EM, Sampliner RE. Randomized trials in the treatment of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2005;18(5):291–297.
59. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications ve risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review ve meta-analysis. *Gut* 2014;63(8):1229–1237.
60. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, et al. Diagnosis ve management of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: expert review from the clinical practice updates committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2016;151(5):822–835.
61. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole ve aspi- rin in Barrett's oesophagus (AsPECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392(10145):400–408.
62. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10247): 333–344.
63. Ashworth MT, Nash JR, Ellis A, et al. Abnormalities of differentiation ve maturation in the oesophageal squamous epithelium of patients with tylosis: morphological features. *Histopathology* 1991;19(4):303–310.
64. Risk JM, Mills HS, Garde J, et al. The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus* 1999;12(3):173–176.
65. ShammaA MH, Benedict EB. Esophageal webs; a report of 58 cases & an attempt at classification. *N Engl J Med* 1958;259(8):378–384.
66. Csikos M, Horváth O, Petri A, et al. Late malignant transformation of chronic corrosive oesophageal strictures. *Langenbecks Arch Chir* 1985;365(4):231–238.
67. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, et al. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995;274(17):1359–1362.
68. Meijssen MA, Tilanus HW, van Blankenstein M, et al. Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma: a prospective study in 195 patients. *Gut* 1992;33(2):155–158.
69. Sur M, Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. *Pathology* 1998;30(4):348–354.
70. Siewert JR, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232(3):353–361.
71. León X, Quer M, Diez S, et al. Second neoplasm in patients with head ve neck cancer. *Head Neck* 1999;21(3):204–210.
72. Levi F, Randimbison L, Te VC, et al. Second primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999;86(1):186–190.
73. Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, et al. Second primary tumors in laryngeal cancer: results of long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):557–562.
74. Cancer AJCo. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. In: New York: Springer; 2002.
75. Cancer AJCo. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. In: New York: Springer; 2016.
76. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, et al. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg* 2001;234(4):520–530; discussion 530–531.
77. Altorki NK, Girardi L, Skinner DB. En bloc esophagectomy improves survival for stage III esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(6): 948–955; discussion 955–956.
78. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220(3):364–372; discussion 372–373.
79. Altorki N, Kent M, Ferrara C, et al. Three-field lymph node dissection for squamous cell ve adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 2002; 236(2):177–183.
80. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg* 2003;27(9):1052–1057.
81. Patel N, Benipal B. Incidence of Esophageal Cancer in the United States from 2001–2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus* 2018;10(12):e3709.
82. Gamboa AC, Meyer BI, Switchenko JM, et al. Should adenosquamous esophageal cancer be treated like adenocarcinoma or squamous cell carcinoma? *J Surg Oncol* 2020;122(3):412–421.
83. Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB Jr., et al. Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience ve literature review. *Cancer* 2000;88(2):262–267.
84. Maier A, Woltsche M, Fell B, et al. Local ve systemic treatment in small cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2000;7(1):187–192.
85. Kimura H, Konishi K, Maeda K, et al. Highly aggressive behavior ve poor prognosis of small-cell carcinoma in the alimentary tract: flow-cytometric analysis ve immunohistochemical staining for the p53 protein ve proliferating cell nuclear antigen. *Dig Surg* 1999;16(2):152–157.
86. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National cancer data base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996;78(8):1820–1828.
87. Mariette C, Balon JM, Piessen G, et al. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma ve factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 2003;97(7):1616–1623.
88. Katayama A, Mafune K, Tanaka Y, et al. Autopsy findings in patients after curative esophagectomy for esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 196(6):866–873.
89. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(27):1979–1984.
90. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1727–1733.
91. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305–313.

92. O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A, et al. Micrometastases in esophago-gastric cancer: high detection rate in resected rib segments. *Gastroenterology* 1999;116(3):543–548.
93. Bonavina L, Soligo D, Quirici N, et al. Bone marrow-disseminated tumor cells in patients with carcinoma of the esophagus or cardia. *Surgery* 2001;129(1):15–22.
94. Cussó X, Monés-Xiol J, Vilardell F. Endoscopic cytology of cancer of the esophagus ve cardia: a long-term evaluation. *Gastrointest Endosc* 1989;35(4):321–323.
95. Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM, et al. Prospective comparison of the value of brushings before ve after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastro-esophageal malignancy. *Acta Cytol* 1991;35(5):549–552.
96. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia ve neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis ve systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(12):1562–1570.e1–2.
97. Kara MA, Peters FP, Fockens P, et al. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):176–185.
98. Sharma P, Bansal A, Mathur S, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):167–175.
99. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia ve early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology* 2012;143(2):336–346.
100. Gollub MJ, Lefkowitz R, Moskowitz CS, et al. Pelvic CT in patients with esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(2):487–490.
101. Lea JW 4th, Prager RL, Bender HW Jr. The questionable role of computed tomography in preoperative staging of esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1984;38(5):479–481.
102. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB. Esophageal imaging by MR ve CT: study of normal anatomy ve neoplasms. *Radiology* 1985;156(3):727–731.
103. Watt I, Stewart I, Anderson D, et al. Laparoscopy, ultrasound ve computed tomography in cancer of the oesophagus ve gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 1989;76(10):1036–1039.
104. Aibe T, Fuji T, Okita K, et al. A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:6–15.
105. Tio TL, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. The role of endoscopic ultrasonography in assessing local resectability of oesophagogastric malignancies. Accuracy, pitfalls, ve predictability. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:78–86.
106. Aibe T, Ito T, Yoshida T, et al. Endoscopic ultrasonography of lymph nodes surrounding the upper GI tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:164–169.
107. Catalano MF, Sivak MV, Jr., Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994;40(4):442–446.
108. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US ve dynamic CT. *Radiology* 1991;181(2):426–432.
109. Tio TL, Cohen P, Coene PP, et al. Endosonography ve computed tomography of esophageal carcinoma. Preoperative classification compared to the new (1987) TNM system. *Gastroenterology* 1989;96(6):1478–1486.
110. Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5(3):537–547.
111. Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;55(6):648–654.
112. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53(7):751–757.
113. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53(4):470–474.
114. Souquet JC, Napoléon B, Pujol B, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 1994;26(9):764–766.
115. Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, et al. Superficial esophageal carcinoma: evaluation by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1994;89(5):702–707.
116. McLoughlin RF, Cooperberg PL, Mathieson JR, et al. High resolution endoluminal ultrasonography in the staging of esophageal carcinoma. *J Ultra-sound Med* 1995;14(10):725–730.
117. Mallery S, Van Dam J. Increased rate of complete EUS staging of patients with esophageal cancer using the nonoptical, wire-guided echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1999;50(1):53–57.
118. Willis J, Cooper GS, Isenberg G, et al. Correlation of EUS measurement with pathologic assessment of neoadjuvant therapy response in esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2002;55(6):655–661.
119. Saltzman JR. Section III: endoscopic ve other staging techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15(2):180–186.
120. Jost C, Binek J, Schuller JC, et al. Endosonographic radial tumor thickness after neoadjuvant chemoradiation therapy to predict response ve survival in patients with locally advanced esophageal cancer: a prospective multicenter phase II study by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 75/02). *Gastrointest Endosc* 2010;71(7):1114–1121.
121. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus ve gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymph-adenectomy. *Ann Surg* 2000;232(6):743–752.
122. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, et al. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;64(3):765–769.
123. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, et al. Positron emission tomography for staging of oesophageal ve gastroesophageal malignancy. *Br J Cancer* 1998;78(4):521–527.
124. Plukker JTM, van Westreenen HL. Staging in oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(5):877–891.
125. Dagnini G, Caldironi MW, Marin G, et al. Laparoscopy in abdominal staging of esophageal carcinoma. Report of 369 cases. *Gastrointest Endosc* 1986;32(6):400–402.
126. Mortensen MB, Scheel-Hincke JD, Madsen MR, et al. Combined endoscopic ultrasonography ve laparoscopic ultrasonography in the pretherapeutic assessment of resectability in patients with upper gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(11):1115–1119.
127. Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al. Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer. *Surg Endosc* 2000;14(8):700–702.
128. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25(11):882–887.
129. Krasna MJ, Jiao X, Mao YS, et al. Thoracoscopy/laparoscopy in the staging of esophageal cancer: Maryland experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12(4):213–218.
130. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, ve thoracoscopy/ laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002;74(4):1026–1032.
131. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus ve esophagogastric junction-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):304–317.
132. Lagarde SM, ten Kate FJW, Reitsma JB, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4347–4355.
133. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, et al. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus ve esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016; 29(8):913–919.
134. Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Recommendations for pathologic staging (pTNM) of cancer of the esophagus ve esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016; 29(8):897–905.
135. Rice TW, Ishwaran H, Kelsen DP, et al. Recommendations for neoadjuvant pathologic staging (ypTNM) of cancer of the esophagus ve esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016;29(8):906–912.
136. Leal A, van Grieken NCT, Palsgrove DN, et al. White blood cell ve cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer. *Nat Commun* 2020;11(1):525.
137. Ococks E, Frankell AM, Masque Soler N, et al. Longitudinal tracking of 97 esophageal adenocarcinomas using liquid biopsy sampling. *Ann Oncol* 2021;32(4):522–532.
138. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, et al. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999;49(2):170–176.
139. Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR, et al. Occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease ve implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999;230(3):433–438; discussion 438–440.
140. Stein HJ, Feith M, Bruecher BLD, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread ve prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005;242(4):566–573; discussion 573–575.
141. Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012;107(6):850–862; quiz 863.
142. Zhang YQ, Chen T, Zhang C, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Proximal Esophageal Neoplasia is Highly Successful. *Ann Surg* 2017;266(6):995–999.

143. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020;32(4):452–493.
144. Pacifico RJ, Wang KK. Nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(2):321–336.
145. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus ve low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(12):1209–1217.
146. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):488–498.
147. Gossner L, May A, Stolte M, et al. KTP laser destruction of dysplasia ve early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999;49(1):8–12.
148. Sharma P, Jaffe PE, Bhattacharyya A, et al. Laser ve multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 1999;49(4 Pt 1):442–446.
149. Morris CD, Byrne JP, Armstrong GR, et al. Prevention of the neoplastic progression of Barrett's oesophagus by endoscopic argon beam plasma ablation. *Br J Surg* 2001;88(10):1357–1362.
150. Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, et al. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia ve in situ adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001;33(3):257–261.
151. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360(22):2277–2288.
152. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65(1):3–10.
153. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer ve high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118(4):670–677.
154. Shami VM, Villaverde A, Stearns L, et al. Clinical impact of conventional endoscopy ve endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the assessment of patients with Barrett's esophagus ve high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma who have been referred for endoscopic ablation therapy. *Endoscopy* 2006;38(2):157–161.
155. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy ve high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;52(3):328–332.
156. Yoshida M, Hanashi T, Momma K, et al. [Endoscopic mucosal resection for radical treatment of esophageal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22(7):847–854.
157. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia ve intramucosal carcinoma—an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104(11):2684–2692.
158. Nagami Y, Ominami M, Shiba M, et al. The five-year survival rate after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasia. *Dig Liver Dis* 2017;49(4):427–433.
159. Yang D, Coman RM, Kahaleh M, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc* 2017;86(4):600–607.
160. Naito S, Yoshio T, Ishiyama A, et al. Long-term outcomes of esophageal squamous cell carcinoma with invasion depth of pathological T1a-muscularis mucosae ve T1b-submucosa ve endoscopic resection followed by appropriate additional treatment. *Dig Endosc* 2021.
161. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume ve surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346(15):1128–1137.
162. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review ve methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002;137(6):511–520.
163. Wouters MWJM, Karim-Kos HE, le Cessie S, et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1789–1798.
164. Reames BN, Ghaferi AA, Birkmeyer JD, et al. Hospital volume ve operative mortality in the modern era. *Ann Surg* 2014;260(2):244–251.
165. Markar SR, Mackenzie H, Lagergren P, et al. Surgical Proficiency Gain ve Survival After Esophagectomy for Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1528–1536.
166. Posner M. Techniques of esophageal resection. In: Posner MC VE, Wechselbaum RR, ed. *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker; 2002:138–156.
167. Park JO, Posner MC. Standard surgical approaches in the management of esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(2):351–363.
168. Fok M, Cheng SW, Wong J. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. *Am J Surg* 1991;162(5):447–452.
169. Urschel JD, Blewett CJ, Young JEM, et al. Pyloric drainage (pyloroplasty) or no drainage in gastric reconstruction after esophagectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Surg* 2002;19(3):160–164.
170. Bumm R, Feussner H, Bartels H, et al. Radical transhiatal esophagectomy with two-field lymphadenectomy ve endodissection for distal esophageal adenocarcinoma. *World J Surg* 1997;21(8):822–831.
171. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007;246(3): 363–372; discussion 372–374.
172. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience ve refinements. *Ann Surg* 1999;230(3):392–400; discussion 400–403.
173. Gelfand GA, Finley RJ, Nelems B, et al. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus ve cardia. Experience with 160 cases. *Arch Surg* 1992;127(10):1164–1167; discussion 1167–1168.
174. Vigneswaran WT, Trastek VF, Pairolero PC, et al. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1993;56(4):838–844; discussion 844–836.
175. Gertsch P, Vauthey JN, Lustenberger AA, et al. Long-term results of transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 1993;72(8):2312–2319.
176. Bolton JS, Teng S. Transthoracic or transhiatal esophagectomy for cancer of the esophagus—does it matter? *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(2):365–375.
177. Dudhat SB, Shinde SR. Transhiatal esophagectomy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 1998;11(4):226–230.
178. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg* 1976;63(4):259–262.
179. Linden PA, Sugarbaker DJ. Section V: techniques of esophageal resection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15(2):197–209.
180. Bizakis C, Kent MS, Luketich JD, et al. Initial experience with minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2006;82(2):402–406; discussion 406–407.
181. Sharpe DA, Moghissi K. Resectional surgery in carcinoma of the oesophagus ve cardia: what influences long-term survival? *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10(5):359–363; discussion 363–364.
182. Ellis FH Jr. Standard resection for cancer of the esophagus ve cardia. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8(2):279–294.
183. Adam DJ, Craig SR, Sang CT, et al. Oesophagogastric resection for carcinoma in patients under 50 years of age. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41(6):371–373.
184. Wang LS, Huang MH, Huang BS, et al. Gastric substitution for resectable carcinoma of the esophagus: an analysis of 368 cases. *Ann Thorac Surg* 1992;53(2):289–294.
185. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, et al. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(1):130–138; discussion 139.
186. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337(3):161–167.
187. Rindani R, Martin CJ, Cox MR. Transhiatal versus Ivor-Lewis oesophagectomy: is there a difference? *Aust N Z J Surg* 1999;69(3):187–194.
188. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72(1):306–313.
189. Boshier PR, Anderson O, Hanna GB. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011;254(6):894–906.
190. Goldminc M, Maddern G, Le Prise E, et al. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1993;80(3):367–370.
191. Jacobi CA, Zieren HU, Müller JM, et al. Surgical therapy of esophageal carcinoma: the influence of surgical approach ve esophageal resection on cardiopulmonary function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(1):32–37.
192. Chu KM, Law SY, Fok M, et al. A prospective randomized comparison of transhiatal ve transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg* 1997;174(3):320–324.
193. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347(21):1662–1669.
194. Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246(6):992–1000; discussion 1000–1001.
195. Swanson LL, Hansen P. Laparoscopic total esophagectomy. *Arch Surg* 1997;132(9):943–947; discussion 947–949.
196. Luketich JD, Schauer PR, Christie NA, et al. Minimally invasive esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):906–911; discussion 911–912.
197. Posner MC, Alverdy J. Hand-assisted laparoscopic surgery for cancer.

- Cancer J 2002;8(2):144-153.
198. Osugi H, Takemura M, Higashino M, et al. Video-assisted thoracoscopic esophagectomy and radical lymph node dissection for esophageal cancer. A series of 75 cases. *Surg Endosc* 2002;16(11):1588-1593.
 199. Dunn DH, Johnson EM, Morphew JA, et al. Robot-assisted transhiatal esophagectomy: a 3-year single-center experience. *Dis Esophagus* 2013; 26(2):159-166.
 200. Haverkamp L, Seesing MFJ, Ruurda JP, et al. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal ve gastroesophageal junction cancer. *Dis Esophagus* 2017;30(1):1-7.
 201. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg* 2012;256(1):95-103.
 202. Bieri SSAY, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9829): 1887-1892.
 203. Zhou C, Zhang L, Wang H, et al. Superiority of minimally invasive oesophagectomy in reducing in-hospital mortality of patients with resectable oesophageal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0132889.
 204. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the time trial. *Ann Surg* 2017;266(2):232-236.
 205. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med* 2019;380(2):152-162.
 206. Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, et al. Five-year survival outcomes of hybrid minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer: results of the MIRO randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2021;156(4):323-332.
 207. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Health-related quality of life following hybrid minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer, analysis of a multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial: the MIRO trial. *Ann Surg* 2020;271(6):1023-1029.
 208. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269(4):621-630.
 209. Yang Y, Li B, Yi J, et al. Robot-assisted versus conventional minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal squamous cell carcinoma: early results of a multicenter randomized controlled trial: the RAMIE trial. *Ann Surg* 2022;275(4):646-653.
 210. Tagkalos E, van der Sluis PC, Berth F, et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal adenocarcinoma, a randomized controlled trial (ROBOT-2 trial). *BMC Cancer* 2021;21(1):1060.
 211. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3719-3725.
 212. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062-5067.
 213. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
 214. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC ve FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(13):1715-1721.
 215. Schuhmacher C, Gretschesel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach ve cardia: European Organisation for Research ve Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5210-5218.
 216. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin ve fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, ve capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1249-1260.
 217. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):357-370.
 218. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, ve docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin ve epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948-1957.
 219. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin ve 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):68-74.
 220. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC cancer* 2011;11:181.
 221. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, ve fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, ve fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resect- able gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4- AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4004-4004.
 222. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esoph- agus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4592-4596.
 223. Koyanagi K, Kato K, Ito Y, et al. Impact of preoperative therapy for locally advanced thoracic esophageal cancer on the risk of perioperative complications: Results from multicenter phase III trial JCOG 1109. *J Clin Oncol* 2021;39(3).
 224. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy ve radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326(24):1593-1598.
 225. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1167-1174.
 226. Keller SM, Ryan LM, Coia LR, et al. High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus ve gastroesopha- geal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1998;83(9):1908-1916.
 227. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22): 2074-2084.
 228. Safran H, Gaisert H, Akerman P, et al. Paclitaxel, cisplatin, ve concurrent radiation for esophageal cancer. *Cancer Invest* 2001;19(1):1-7.
 229. Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, ve surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1): 120-127.
 230. Brenner B, Ilson DH, Minsky BD, et al. Phase I trial of combined-modality therapy for localized esophageal cancer: escalating doses of continuous-infusion paclitaxel with cisplatin ve concurrent radiation therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(1):45-52.
 231. McCurdy M, McAleer MF, Wei W, et al. Induction ve concurrent taxanes enhance both the pulmonary metabolic radiation response ve the radiation pneumonitis response in patients with esophagus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):816-823.
 232. van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel ve carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94(10):1389-1394.
 233. Goodman KA, Ou FS, Hall NC, et al. Randomized phase II study of PET response-adapted combined modality therapy for esophageal cancer: mature results of the CALGB 80803 (Alliance) trial. *J Clin Oncol* 2021;39(25): 2803-2815.
 234. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil ve cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(3):305-314.
 235. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy ve surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7): 462-467.
 236. Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, et al. Surgery alone versus chemo- radiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(9):659-668.
 237. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, ve surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26(7): 1086-1092.
 238. Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(6):947-954.
 239. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I ve II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2416-2422.
 240. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant

- chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-1098.
241. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 2021;39(18):1995-2004.
 242. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 2018;36(27):2796-2803.
 243. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-856.
 244. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the esophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017;81:183-190.
 245. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016;27(4):660-667.
 246. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus ve the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003;10(7):754-761.
 247. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-692.
 248. Deng HY, Wang WP, Wang YC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review ve meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51(3):421-431.
 249. Petrelli F, Ghidini M, Barni S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review ve meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019;22(2):245-254.
 250. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: a meta-analysis based on clinical trials. *PloS one* 2018;13(8):e0202185.
 251. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus ve Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):4004.
 252. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(11):2844-2849.
 253. Shimodaira Y, Slack RS, Harada K, et al. Influence of induction chemotherapy in trimodality therapy-eligible esophageal cancer patients: secondary analysis of a randomised trial. *Br J Cancer* 2018;118(3):331-337.
 254. Yoon DH, Jang G, Kim JH, et al. Randomized phase 2 trial of S1 ve oxaliplatin-based chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(3):489-496.
 255. Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, et al. NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2017;74:38-46.
 256. Mukherjee S, Hurt C, Radhakrishna G, et al. Oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel-based preoperative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma (NeoSCOPE): Long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2021;153:153-161.
 257. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191-1203.
 258. Carr RA, Hsu M, Harrington CA, et al. Induction FOLFOX ve PET-directed chemoradiation for locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2021.
 259. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-730.
 260. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2327-2333.
 261. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery ve preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):616-628.
 262. Tillman GF, Pawlicki T, Koong AC, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy for locally advanced gastroesophageal junction ve proximal gastric cancers: a comparison of normal tissue radiation doses. *Dis Esophagus* 2008;21(5):437-444.
 263. Langer M, Choi NC, Orlow E, et al. Radiation therapy alone or in combination with surgery in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1986;58(6):1208-1213.
 264. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15(1):277-284.
 265. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281(17):1623-1627.
 266. Streeter OE Jr., Martz KL, Gaspar LE, et al. Does race influence survival for esophageal cancer patients treated on the radiation ve chemotherapy arm of RTOG #85-01? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1047-1052.
 267. Sai H, Mitsumori M, Araki N, et al. Long-term results of definitive radiotherapy for stage I esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5): 1339-1344.
 268. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, et al. Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1106-1111.
 269. Motoori M, Yano M, Ishihara R, et al. Comparison between radical esophagectomy ve definitive chemoradiotherapy in patients with clinical T1bN0M0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2135-2141.
 270. Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, et al. Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy ve high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3): 517-523.
 271. Hulshof M, Geijssen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study). *J Clin Oncol* 2021;39(25):2816-2824.
 272. Xu Y, Dong B, Zhu W, et al. A phase III multicenter randomized clinical trial of 60 Gy versus 50 Gy radiation dose in concurrent chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28(9):1792-1799.
 273. Crehan G, Bertaut A, Peiffert D, et al. Exclusive chemoradiotherapy with or without dose escalation in locally advanced esophageal carcinoma: The CONCORDE study (PRODIGE 26). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl): 4037-4037.
 274. Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, et al. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(2):205-208.
 275. Herrmann E, Mertineit N, De Bari B, et al. Outcome of proximal esophageal cancer after definitive combined chemo-radiation: a Swiss multicenter retrospective study. *Radiat Oncol* 2017;12(1):97.
 276. Chiarion-Sileni V, Innocenti R, Cavina R, et al. Multi-center phase II trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin ve oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(6):1111-1119.
 277. Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin ve fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 2005;16(8):1320-1325.
 278. Chen Y, Ye J, Zhu Z, et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2019;37(20):1695-1703.
 279. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1160-1168.
 280. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with ve without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2310-2317.
 281. Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, et al. Final results of NRG oncology RTOG 0246: an organ-preserving selective resection strategy in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):368-374.
 282. Swisher SG, Winter KA, Komaki RU, et al. A phase II study of a paclitaxel-based chemoradiation regimen with selective surgical salvage for resectable locoregionally advanced esophageal cancer: initial reporting of RTOG 0246. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1967-1972.
 283. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015;33(33):3866-3873.
 284. Eyck BM, van der Wilk BJ, Noordman BJ, et al. Updated protocol

- of the SANO trial: a stepped-wedge cluster randomised trial comparing surgery with active surveillance after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Trials* 2021;22(1):345.
285. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (pre-SANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(7):965–974.
 286. Bendell JC, Meluch A, Peyton J, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10(7):430–437.
 287. Ku GY, Bains MS, Park DJ, et al. Phase II study of bevacizumab and preoperative chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(6):828–837.
 288. Safran HP, Winter K, Ilson DH, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(2):259–269.
 289. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):627–637.
 290. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2017;116(6):709–716.
 291. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al. Effect of the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation therapy for patients with esophageal cancer: the NRG oncology RTOG 0436 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA oncology* 2017;3(11):1520–1528.
 292. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4330–4337.
 293. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, et al. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer* 2005;104(11):2365–2372.
 294. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer* 2006;106(3):552–558.
 295. Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2012;23(10):2638–2642.
 296. Lin SH, Wang J, Allen PK, et al. A nomogram that predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation also predicts survival outcomes after definitive chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(1):45–52.
 297. Amini A, Ajani J, Komaki R, et al. Factors associated with local-regional failure after definitive chemoradiation for locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):306–314.
 298. Yang X, Xing H, Gao Q, et al. Regulation of HtrA2/Omi by X-linked inhibitor of apoptosis protein in chemoresistance in human ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):413–421.
 299. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21(3):428–432.
 300. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3202–3210.
 301. Rizk N, Downey RJ, Akhurst T, et al. Preoperative 18[F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake values predict survival after esophageal adenocarcinoma resection. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1076–1081.
 302. Omloo JMT, Sloof GW, Boellaard R, et al. Importance of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) and endoscopic ultrasonography parameters in predicting survival following surgery for esophageal cancer. *Endoscopy* 2008;40(6):464–471.
 303. Rizk NP, Tang L, Adusumilli PS, et al. Predictive value of initial PET-SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):875–879.
 304. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer* 2011;117(21):4823–4833.
 305. Suzuki A, Xiao L, Taketa T, et al. Results of the baseline positron emission tomography can customize therapy of localized esophageal adenocarcinoma patients who achieve a clinical complete response after chemoradiation. *Ann Oncol* 2013;24(11):2854–2859.
 306. Chhabra A, Ong LT, Kuk D, et al. Prognostic significance of PET assessment of metabolic response to therapy in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(12):1658–1665.
 307. Brown C, Howes B, Jamieson GG, et al. Accuracy of PET-CT in predicting survival in patients with esophageal cancer. *World J Surg* 2012;36(5):1089–1095.
 308. Hong D, Lunagomez S, Kim EE, et al. Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patient with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer* 2005;104(8):1620–1626.
 309. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13(3):361–368.
 310. Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. The higher the decrease in the standardized uptake value of positron emission tomography after chemoradiation, the better the survival of patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2009;115(22):5184–5192.
 311. Jayachandran P, Pai RK, Quon A, et al. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):471–477.
 312. Kim MK, Ryu JS, Kim SB, et al. Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1385–1391.
 313. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2004;101(8):1776–1785.
 314. Blackstock AW, Farmer MR, Lovato J, et al. A prospective evaluation of the impact of 18-F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography staging on survival for patients with locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):455–460.
 315. Brucher BLD, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006;106(10):2119–2127.
 316. McLoughlin JM, Melis M, Siegel EM, et al. Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *J Am Coll Surg* 2008;206(5):879–886; discussion 886–887.
 317. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, et al. Ineffectiveness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2013;258(1):66–76.
 318. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250(6):888–894.
 319. Omloo JMT, van Heijl M, Hoekstra OS, et al. FDG-PET parameters as prognostic factor in esophageal cancer patients: a review. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3338–3352.
 320. Chen YM, Pan XF, Tong LJ, et al. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in esophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011;32(11):1005–1010.
 321. Elliott JA, O'Farrell NJ, King S, et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2014;101(13):1702–1711.
 322. Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology* 2010;254(3):707–717.
 323. van Rossum PS, Fried DV, Zhang L, et al. The Incremental Value of Subjective and Quantitative Assessment of 18F-FDG PET for the Prediction of Pathologic Complete Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(5):691–700.
 324. Cheedella NKS, Suzuki A, Xiao L, et al. Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort. *Ann Oncol* 2013;24(5):1262–1266.
 325. Heneghan HM, Donohoe C, Elliot J, et al. Can CT-PET and endoscopic assessment post-neoadjuvant chemoradiotherapy predict residual disease in esophageal cancer? *Ann Surg* 2016;264(5):831–838.
 326. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3058–3065.
 327. Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4692–4698.

328. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response ve to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8(9):797–805.
329. Ilson DH, Minsky BD, Ku GY, et al. Phase 2 trial of induction ve concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan ve cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2012;118(11):2820–2827.
330. zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, et al. (18)F-FDG PET guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med* 2011; 52(8):1189–1196.
331. Ku GY, Kriplani A, Janjigian YY, et al. Change in chemotherapy during concurrent radiation followed by surgery after a suboptimal positron emission tomography response to induction chemotherapy improves outcomes for locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2016;122(13): 2083–2090.
332. Barbour AP, Walpole ET, Mai GT, et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, ve docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin ve fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGITG DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2020;31(2):236–245.
333. Harvey JA, Bessell JR, Beller E, et al. Chemoradiation therapy is effective for the palliative treatment of malignant dysphagia. *Dis Esophagus* 2004;17(3):260–265.
334. Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, et al. Palliative radiotherapy in the local management of stage IVB esophageal cancer: factors affecting swallowing ve survival. *Anticancer Res* 2017;37(6):3085–3092.
335. Welsch J, Kup PG, Nieder C, et al. Survival ve symptom relief after palliative radiotherapy for esophageal cancer. *J Cancer* 2016;7(2):125–130.
336. Penniment MG. Full report of the TROG 03.01, NCIC CTG ES2 multinational phase III study in advanced esophageal cancer comparing palliation of dysphagia ve quality of life in patients treated with radiotherapy or chemora-diotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(3_suppl):6.
337. Adamson D, Byrne A, Porter C, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(4):292–303.
338. Sur M, Sur R, Cooper K, et al. Morphologic alterations in esophageal squamous cell carcinoma after preoperative high dose rate intraluminal brachytherapy. *Cancer* 1996;77(11):2200–2205.
339. Sur R, Donde B, Falkson C, et al. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT ve external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy* 2004;3(4):191–195.
340. Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010;97(3):488–494.
341. Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):612–619.
342. Muto M, Ohtsu A, Miyamoto S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma patients with malignant fistulae. *Cancer* 1999;86(8): 1406–1413.
343. Ku GY, Goodman KA, Rusch VW, et al. Successful treatment of esophageal cancer with airway invasion with induction chemotherapy ve concurrent chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4(3):432–434.
344. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Efficacy ve safety of induction chemotherapy in esophageal cancer with airway involvement. *J Gastrointest Cancer* 2016;47(3):294–304.
345. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, et al. Impact of CT ve 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2):340–345.
346. Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 2006;78(3):254–261.
347. Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal ve gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):389–396.
348. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, et al. Expert consensus contouring guidelines for intensity modulated radiation therapy in esophageal ve gastro-esophageal junction cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):911–920.
349. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2005;77(3):247–253.
350. Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, et al. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiother Oncol* 2008;89(3):287–291.
351. Kole TP, Aghayere O, Kwah J, et al. Comparison of heart ve coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1580–1586.
352. La TH, Minn AY, Su Z, et al. Multimodality treatment with intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2010;23(4): 300–308.
353. Lin SH, Wang L, Myles B, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensitymodulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1078–1085.
354. Wang SL, Liao Z, Liu H, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical ve upper thoracic esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(34):5501–5508.
355. Martin S, Chen JZ, Rashid Dar A, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, ve a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011;101(3):431–437.
356. Nicolini G, Ghosh-Laskar S, Shrivastava SK, et al. Volumetric modulation arc radiotherapy with flattening filter-free beams compared with static gantry IMRT ve 3D conformal radiotherapy for advanced esophageal cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):553–560.
357. Van Benthuyzen L, Hales L, Podgorsak MB. Volumetric modulated arc therapy vs. IMRT for the treatment of distal esophageal cancer. *Med Dosim* 2011;36(4):404–409.
358. Vivekanandan N, Sriram P, Kumar SAS, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for esophageal cancer. *Med Dosim* 2012;37(1):108–113.
359. Yin L, Wu H, Gong J, et al. Volumetric-modulated arc therapy vs. c-IMRT in esophageal cancer: a treatment planning comparison. *World J Gastroenterol* 2012;18(37):5266–5275.
360. Yin Y, Chen J, Xing L, et al. Applications of IMAT in cervical esophageal cancer radiotherapy: a comparison with fixed-field IMRT in dosimetry ve implementation. *J Appl Clin Med Phys* 2011;12(2):3343.
361. Nicholas O, Bowden C, Selby A, et al. Comparative dosimetric analysis ve normal tissue complication probability modelling of four-dimensional computed tomography planning scans within the UK NeoSCOPE trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32(12):828–834.
362. Liu F, Ng S, Huguet F, et al. Are fiducial markers useful surrogates when using respiratory gating to reduce motion of gastroesophageal junction tumors? *Acta Oncol* 2016;55(8):1040–1046.
363. Lorchel F, Dumas JL, Noël A, et al. Esophageal cancer: determination of internal target volume for conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2006; 80(3):327–332.
364. Lorchel F, Dumas JL, Noël A, et al. Dosimetric consequences of breathhold respiration in conformal radiotherapy of esophageal cancer. *Phys Med* 2006;22(4):119–126.
365. Yaremko BP, Guerrero TM, McAleer MF, et al. Determination of respiratory motion for distal esophagus cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):145–153.
366. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1569–1579.
367. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, ve concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer* 2000;88(5):988–995.
368. Folkert MR, Cohen GN, Wu AJ, et al. Endoluminal high-dose-rate brachytherapy for early stage ve recurrent esophageal cancer in medically inoperable patients. *Brachytherapy* 2013;12(5):463–470.
369. Taggar AS, Pitter KL, Cohen GN, et al. Endoluminal high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent or persistent esophageal cancer. *Brachytherapy* 2018;17(3):621–627.
370. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, et al. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation ve chemotherapy. *Cancer* 1993;71(2):281–286.
371. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–209.
372. Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017;541(7636):169–175.
373. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin ve 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(8):1216–1220.
374. Hashimoto T, Omura K, Ishida F, et al. [Clinical efficacy of cis-diaminedichloroplatinum [II] ve 5-fluorouracil (UFT) in advanced

- cancer of the alimentary tract]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993;20(10):1333–1338.
375. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, ve fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, ve methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1): 261–267.
 376. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, ve protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, ve PVI 5-FU in advanced esophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996–2004.
 377. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine ve oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36–46.
 378. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435–1442.
 379. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666–673.
 380. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9(3):215–221.
 381. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547–1553.
 382. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel ve cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin ve fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991–4997.
 383. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, ve fluorouracil (DCF) versus dcf plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the us gastric cancer consortium. *J Clin Oncol* 2015;33(33): 3874–3879.
 384. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49(4):835–842.
 385. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al. Docetaxel plus cisplatin ve S-1 versus cisplatin ve S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):501–510.
 386. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, ve irinotecan versus epirubicin, cisplatin, ve capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ve Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32(31): 3520–3526.
 387. Enzinger PC, Burtress BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal ve Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2736–2742.
 388. Poon MB, Eskens FALM, van der Burg MEL, et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel ve cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2002;86(5):669–673.
 389. Poon MB, Verweij J, Siersema PD, et al. Phase I study of a weekly schedule of a fixed dose of cisplatin ve escalating doses of paclitaxel in patients with advanced oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38(11):1495–1500.
 390. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel ve cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6(5):316–323.
 391. Poon MB, Sparreboom A, Eskens FALM, et al. A phase I ve pharmacokinetic study of weekly paclitaxel ve carboplatin in patients with metastatic esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(6):1928–1934.
 392. Hecht JR, Blanke CD, Benson AB 3rd, et al. Irinotecan ve paclitaxel in metastatic adenocarcinoma of the esophagus ve gastric cardia. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(9 Suppl 8):13–15.
 393. Jatoi A, Tirion MT, Cha SS, et al. A phase II trial of docetaxel ve CPT-11 in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, ve gastric cardia. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32(2-3):115–123.
 394. Govindan R, Read W, Faust J, et al. Phase II study of docetaxel ve irinotecan in metastatic or recurrent esophageal cancer: a preliminary report. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(9 Suppl 8):27–31.
 395. Burtress B, Gibson M, Eggleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(7):1242–1248.
 396. Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, et al. Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2003;89(4):630–633.
 397. Airolidi M, Cortesina G, Giordano C, et al. Docetaxel ve vinorelbine: an effective regimen in recurrent squamous cell esophageal carcinoma. *Med Oncol* 2003;20(1):19–24.
 398. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first-and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 2005;92(12):2129–2133.
 399. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil ve folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450–1457.
 400. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA oncology* 2017;3(9):1237–1244.
 401. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(11):1437–1448.
 402. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–697.
 403. Janjigian Y, Kawazoe A, Weber P, et al. Initial data from the phase 3 KEY- NOTE-811 study of trastuzumab ve chemotherapy with or without pembrolizumab for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2021;32:S227.
 404. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):443–451.
 405. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab ve chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1372–1384.
 406. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18(5):640–653.
 407. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-Positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). *J Clin Oncol* 2020;38(17):1919–1927.
 408. Kim J, Fox C, Peng S, et al. Preexisting oncogenic events impact trastuzumab sensitivity in ERBB2-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2014;124(12):5145–5158.
 409. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018;8(1): 48–58.
 410. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25): 2419–2430.
 411. Catenacci DVT, Kang YK, Park H, et al. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(8):1066–1076.
 412. Meric-Bernstam F, Hamilton EP, Beeram M, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER2-expressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA): Results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39(3):164.
 413. Ku G, Elimova E, Denlinger CS, et al. Phase (Ph) II study of zanidatamab plus chemotherapy (chemo) in first-line (1L) HER2 expressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA). *Ann Oncol* 2021;32:S1044–S1045.
 414. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):894–904.
 415. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ, et al. Gefitinib ve EGFR gene copy number aberrations in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(20): 2279–2287.
 416. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, ve capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced esophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):481–489.
 417. Okines AFC, Gonzalez de Castro D, Cunningham D, et al. Biomarker

- analysis in oesophagogastric cancer: results from the REAL3 ve TransMAGIC trials. *Eur J Cancer* 2013;49(9):2116–2125.
418. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine ve cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):490–499.
 419. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20(10):1667–1673.
 420. Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(23):7098–7112.
 421. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968–3976.
 422. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–39.
 423. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–1235.
 424. Yoon HH, Bendell JC, Braith FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27(12):2196–2203.
 425. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin ve fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):420–435.
 426. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2119–2127.
 427. Fuchs CS, Tabernero J, Tomásek J, et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab. *Br J Cancer* 2016;115(8):974–982.
 428. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, ve oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGastric randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(5):620–627.
 429. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, ve capecitabine as first-line therapy in advanced MET positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1467–1482.
 430. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *J Clin Oncol* 2021;39(3):160.
 431. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric ve gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(5):609–619.
 432. Fuchs CS, Doi T, Jang RW-J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: efficacy ve safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4003.
 433. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123–133.
 434. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy ve safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1571–1580.
 435. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3392–3400.
 436. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353–1365.
 437. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRAC-TION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461–2471.
 438. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052–2060.
 439. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4138–4148.
 440. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506–1517.
 441. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *J Clin Oncol* 2021;39(9):966–977.
 442. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced esophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021;398(10302):759–771.
 443. Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the Check Mate 648 study. *J Clin Oncol* 2021;39(18_suppl):LBA4001.
 444. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival ve progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326(10):916–925.
 445. Moehler MH, Dvorkin M, Özgüroğlu M, et al. Results of the JAVELIN Gastric 100 phase 3 trial: avelumab maintenance following first-line (1L) chemotherapy (CTX) vs continuation of CTx for HER2-advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). *J Clin Oncol* 2020;38(4_suppl):278.
 446. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, ve oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27–40.
 447. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2021;32:S1329–S1330.
 448. Boku N, Ryu MH, Oh DY, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRAC-TION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol* 2020;31:S1192.
 449. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab ve chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):4013–4013.
 450. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3935–43.

34 Mide Kanseri



Einat Shacham-Shmueli, Ofer Margalit, Aviram Nissan, Alexander Stojadinovic, Yaacov Richard Lawrence, ve Itzhak Avital
Çevirenler : Bahiddin Yılmaz, Kübra Haşımoğlu Gürün, Seher Nazlı Kazaz, Savaş Yürüker

İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Mide adenokarsinomu, 20. yüzyılın büyük bölümünde ve 21. yüzyılda dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biriydi. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya çapında her yıl tahmini 1.089.000 yeni tanı vaka ve tahmini 770.000 ölüm (tüm kanser ölümlerinin %8'i) ile artık dördüncü sırada yer almaktadır. (chromeextension://oemmndcblboiebfnladdacdbfmadadm/https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-factsheet.pdf). ABD'de 2021 yılında 26.560 yeni mide kanseri vakasının teşhis edildiği ve yaklaşık 11.180 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir.¹ Mide kanseri insidans oranları bölgelere göre oldukça değişkendir. Oranlar Doğu ve Orta Asya'da ve Latin Amerika'nın batı kesimlerinde en yüksektir. ABD ve diğer ülkelerin çoğunda mide kanserinin genel insidansı azalırken, 40 yaş² veya 50 yaş³ altındaki yetişkinlerde görülme insidansında artış gözlemlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, insidansı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla ve ayrıca azınlıklarda (İspanyollar, İspanyol kökenli olmayan siyahlar ve Asyalı ve Pasifik Adalılar) İspanyol kökenli olmayan beyazlara göre insidans iki kat daha fazladır.

Batı ülkelerinde son dekadlarda mide kanserinin görülme sıklığında, yerleşiminde ve alt tiplerinde değişiklikler olmuştur. İntestinal tip ve distal tümör insidansı, muhtemelen hijyenin iyileştirilmesi, gıdaların soğutulması, diyet değişiklikleri ve helicobakterpilori eradikasyonu nedeniyle azalmaktadır.⁴ Buna karşılık, hem diffüz tip hem de proksimal tümörlerin insidansı iyi tanımlanmamış multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak artmaktadır.⁵

1970'lerden bu yana ABD'de 1975'te %15 olan 5 yıllık sağ kalım oranları 2009'da %29'a çıkarak kayda değer iyileşme göstermiştir.⁶ -Surveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) veri tabanına göre, 2012-2018 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık genel sağ kalım (OS) oranı %33,3'tür (https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html). Kore ve Japonya'da bildirilen sağ kalım oranları, muhtemelen erken kanser teşhis programları ve cerrahi uzmanlık sayesinde Batı dünyasındakilerden daha iyidir.

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik Faktörler

Pozitif aile öyküsü (mide kanseri olan birinci derece akrabalar) ortak çevresel veya genetik faktörlerin sonucu olabilecek bir risk faktörüdür. Mide kanseri vakalarının yaklaşık %10'u aile içinde görülür. Ancak, bilinen germline mutasyonları vakaların sadece %1-3'ünde tespit edilebilmektedir.⁷

Herediterdifüz tip mide kanseri (Hereditarydiffuse-typegastriccancer, HDGC), genç başlangıç yaşı (ortalama 37 yaş), diffüz tip tümör, ileri evrede prezentasyon ve kötüprognoz ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir sendromdur.⁸ CDH1 geni, hücre adezyon molekülü E-kadherini kodlar. İnaktive CDH1 germline mutasyonları HDGC vakalarının %30-50'sinde bulunur.⁹ 18-40 yaş

arasındaki CDH1 mutasyon taşıyıcılarına profilaktik total gastrektomi önerilmektedir. Profilaktik total gastrektomi yapılmayan vakalarda, kılavuzlardaki ortak görüşe göre her 6 ila 12 ayda bir üst endoskopi ve çok sayıda rastgele biyopsilerle tarama yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlardan bir veya daha fazlasına sahip olan diffüz mide kanserli hastalara genetik danışmanlık sunulmalıdır: ailede en az biri doğrulanmış diffüz mide kanseri olmak üzere iki mide kanseri vakası olması, <50 yaşında tanı konmuş diffüz mide kanseri, kişide veya ailesinde diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanseri öyküsü olması (biri <70 yaşında tanı konmuş), Maori etnik kökenli kişilerde veya yarı dudak/damak öyküsü veya <70 yaş bilateral lobüler meme kanseri öyküsü olan kişilerde diffüz mide kanseri olması.¹⁰

Mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkili diğer ailesel sendromlar (parantez içindeki ilgili genlerle birlikte) arasında ailesel adenomatözpolipozis ve gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi (APC), Lynch sendromu (MLH1, MLH2, PMS2, MSH6 ve EPCAM), Cowden sendromu (PTEN), juvenil polipozis (BMPR1A ve SMAD4), Li-Fraumeni sendromu (TP53), MUTYH ile ilişkili adenomatözpolipozis (MUTYH) ve Peutz-Jeghers sendromu (STK11) yer almaktadır.

Helicobakter Pilori

H. pylori dünya genelinde non-kardiyamide kanseri vakalarının %75 ila %89'unun sebebi olarak tahmin edilmektedir.¹¹ H. pylori enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında edinilir ve çoğu vakada tedavi edilmediği takdirde yaşam boyu devam eder.¹² Yetişkinlerde H. pylori enfeksiyonunun prevalansı %50'yi aşmakta olup, Orta ve Güney Amerika ile Asya ve Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde Kuzey Amerika, Avustralya ve Batı Avrupa'ya kıyasla daha yüksektir.¹² Ancak enfekte bireylerin yalnızca az bir kısmında mide kanseri gelişmektedir ve bu paradoksun nedenleri yeterince bilinmemektedir. Günümüzde H. pylori eradikasyonu, pan- ve korpus-baskın gastriti olan bireylerde, mide kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında ve daha önce mide neoplazisi olan hastalarda önerilmektedir.¹³ ABD'de yapılan bir araştırmada, Japon kökenli Amerikalılarda H. Pylori taramasının ve eradikasyonunun mide kanserini önlemeye maliyet etkin olduğu bulunmuştur.¹⁴ Bu bulgular Batılı bir popülasyonda da doğrulanmıştır.¹⁵

Öncül Lezyonlar

Metaplazi

Metaplastik atrofik gastrit (Metaplasticatrophicgastritis,MAG) otoimmün (autoimmune, AMAG) ve çevresel (environmental, EMAG) olmak üzere iki ana alt tipten oluşur. AMAG, pernisiyöz anemi (PA) olarak adlandırılan şiddetli bir B12 vitamin eksikliği anemisi formuna ilerleyebilen immün ilişkili bir süreçtir. AMAG ve PA hastalarında mide kanseri gelişme riski artmıştır.¹⁶ EMAG'ın H. pylori enfeksiyonu ve diyet içeriği gibi çevresel faktörlerle ilişkili olduğu varsayılmaktadır. EMAG hastalarında özellikle intestinal tip mide kanseri olmak üzere risk10-15 kat artmıştır.^{17,18}

ayrıca gastrik kanser metastazlarının neden olduğu tıkanma sarılığının giderilmesinde de etkili olabilir.^{183,184}

Oligometastatik hastalık, diğer lokal ablatif modalitelerin yanı sıra stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) için de gelişen bir endikasyondur. SBRT, çok yüksek bir ablatif radyasyon dozunun küçük bir sınırlı doku hacmine verilmesini içerir ve beyin, akciğer, karaciğer ve retroperitoneal metastazları tedavi etmek için çok uygundur. Tipik olarak, SBRT minimal yan etkilerle ilişkilidir. Ancak, normal dokuların çok yüksek radyasyon dozlarına maruz kalmasını önlemek için dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, teknik ince bağırsağa bitişik kitleler için çok uygun değildir.

Gastrojejunostomi

Gastrik çıkış obstrüksiyonu için palyatif gastrojejunostomi oral alımı iyileştirebilir.¹⁸⁵ Kötü performans durumu, gastrojejunostomi sonrası daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (HR, 2.18; P = 0.0001). Minimal invaziv laparoskopik gastrojejunostomi, açık cerrahiye kıyasla cerrahi sonrası hastane içi kalış süresini azaltabilir (sirasıyla 8 vs. 14 gün; P = 0.14).¹⁸⁶

Endoskopik Stent

Endoskopik stent yerleştirilmesi obstrüktif semptomların palyasyonunu sağlayabilir. Endoskopik stentleme ile palyatif gastrojejunostomi karşılaştıran çalışmaların sistematik bir derlemesinde¹⁸⁷, iki prosedür arasında etkinlik veya majör komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, stent uygulaması daha kısa hastanede kalış süresi, daha yüksek klinik başarı oranı, daha düşük minör komplikasyon oranı ve obstrüktif semptomların daha hızlı giderilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, kısa yaşam beklentisi olan hastalar için stentlemenin tercih edilebilir bir seçenek olduğunu, gastrojejunostominin ise beklenen prognozu daha uzun olan hastalar için kenarda tutulması gereken bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Karaciğer Metastazektomisi

Çoğunlukla modern sistemik tedavinin yaygın kullanımından önceki dönemde yapılan birkaç küçük retrospektif çalışma, karaciğer metastazının rezeksiyonu için uzun vadeli sağkalım avantajı önermiştir.^{188,189} Bununla birlikte, hiçbir prospektif randomize çalışma mevcut değildir ve bu tedavi yaklaşımı şu anda hiçbir konsensus ve ESMO kılavuzları tarafından önerilmemektedir.

Peritoneal Metastaz Cerrahisi

Mide kanserinin peritoneal yayılımı olan hastaların prognozu kötüdür ve medyan GS 6 aydan azdır. Bu nedenle, yeni terapötik modaliteler veya kombine modalite tedavisi arayışları devam etmektedir. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) ve basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAC) ile kombine edilen radikal sitoreduktif cerrahi (CRS) araştırılmaktadır.

GYMSSA çalışması¹⁹⁰ metastatik mide kanseri olan 17 hastayı gastrektomi, metastazektomi, HIPEC ve sistemik FOLFOXIRI ile tek başına FOLFOXIRI arasında randomize etmiştir. Multimodalite kolunda medyan GS 11,3 ay iken tek başına kemoterapi kolunda 4,3 ay olmuştur. On iki aydan fazla hayatta kalan tüm hastaların başlangıçperitonealkarsinomatozis indeksi (PCI) ≤15 idi ve tam sitoreduksiyon (CCR 0) elde etmişlerdi. Düşük tümör yükü (PCI ≤6) ve tam sitoreduksiyon, başka bir çalışmada sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olmuştur.¹⁹¹ Cerrahi artı intraperitoneal kemoterapi ile tek başına cerrahiye inceleyen randomize çalışmaların meta-analizinde, 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımda iyileşme olduğu, ancak 5 yıllık sağkalımda iyileşme olmadığı öne sürülmüştür.¹⁹²

PIPAC ilk olarak peritoneal metastazın palyasyonu veya hacminin azaltılması için kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik, refrakter asit veya yüksek hacimli peritoneal hastalığı olan hastalarda düşük doz kemoterapinin laparoskopik enjeksiyonuna dayanmaktadır.¹⁹³ Dört klinik çalışmanın gözden geçirilmesi, %50 ila %91 klinik yanıt oranları ve 8 ila 15 aylık medyan sağkalım bildirmişti.¹⁹⁴

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, et al. Global incidence ve mortality of gastric cancer, 1980–2018. *JAMA Netw Open* 2021;4(7):e2118457.
3. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(3):534–542.
4. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010;303(17):1723–1728.
5. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(3):354–362.
6. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
7. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, ve implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16(2):e60–e70.
8. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder ve recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297(21):2360–2372.
9. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58(18):4086–4089.
10. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21(8):e386–e397.
11. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136(2):487–490.
12. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: A systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014;59(8):1698–1709.
13. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2020;396(10251):635–648.
14. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348(9021):150–154.
15. Mason J, Axon AT, Forman D, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening ve treatment: A Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(3):559–568.
16. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol* 2019;32(1):67–72.
17. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):493–498.
18. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, ve gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117(1):60–69.
19. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: A multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994;107(5):1288–1296.
20. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: Observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
21. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, ve Cancer: Impact ve future directions. *J Nutr* 2020;150(4):663–671.
22. Ge S, Feng X, Shen L, et al. Association between habitual dietary salt intake ve risk of gastric cancer: A systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:808120.
23. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N, et al. Synergistic upregulation of

- inducible nitric oxide synthase ve cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet ve *Helicobacter pylori* infection. *Histol Histopathol* 2008;23(5):593–599.
24. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake ve gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int J Cancer* 2006;119(1):196–201.
 25. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red ve processed meat. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1599–1600.
 26. Takada K. Epstein-Barr virus ve gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53(5):255–261.
 27. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: An international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011;105(1):38–43.
 28. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking ve gastric cancer: Systematic review ve meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008;19(7):689–701.
 29. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking ve the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer ve Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107(4):629–634.
 30. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness ve cancer-viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794–798.
 31. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal ve oesophagogastric junction adenocarcinomas: A pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012;41(6):1706–1718.
 32. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3369–3377.
 33. Gilbert ES, Curtis RE, Hauptmann M, et al. Stomach cancer following Hodgkin lymphoma, testicular cancer ve cervical cancer: A pooled analysis of three international studies with a focus on radiation effects. *Radiat Res* 2017;187(2):186–195.
 34. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50(20):6486–6489.
 35. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990;150(10):2022–2026.
 36. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808–816.
 37. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol* 2016;27(5):763–769.
 38. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse ve so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.
 39. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing ve Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, ve American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(12):1345–1363.
 40. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor ve a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19(9):1523–1529.
 41. Wong DD, Kumarasinghe MP, Platten MA, et al. Concordance of HER2 expression in paired primary ve metastatic sites of gastric ve gastro-oesophageal junction cancers. *Pathology (Phila)* 2015;47(7):641–646.
 42. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, et al. Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary ve metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* 2011;59(5):822–831.
 43. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, ve immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–2454.
 44. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety ve activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455–2465.
 45. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409–413.
 46. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–2520.
 47. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–209.
 48. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21(5):449–456.
 49. Lei Z, Tan JB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors ve 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013;145(3):554–565.
 50. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(2):CD009944.
 51. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T ve N staging of gastric carcinoma: A large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009;100(3):205–214.
 52. Luo M, Song H, Liu G, et al. Comparison of DWI ve (18)F-FDG PET/CT for assessing preoperative N-staging in gastric cancer: Evidence from a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(48):84473–84488.
 53. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003;44(5):690–699.
 54. Giganti F, Ambrosi A, Chiari D, et al. Apparent diffusion coefficient by diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a sole biomarker for staging ve prognosis of gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2017;29(2):118–126.
 55. Guo J, Chen S, Li S, et al. A novel classifier based on three preoperative tumor markers predicting the cancer-specific survival of gastric cancer (CEA, CA19-9 ve CA72-4). *Oncotarget* 2018;9(4):4814–4822.
 56. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208(2):173–178.
 57. Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2016;29(3):236–240.
 58. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy ve indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl 1):S38–S47.
 59. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):347–353.
 60. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24:1–21.
 61. Wang H, Qi H, Liu X, et al. Positive lymph node ratio is an index in predicting prognosis for remnant gastric cancer with insufficient retrieved lymph node in R0 resection. *Sci Rep* 2021;11(1):2022.
 62. Sayegh ME, Sano T, Dexter S, et al. TNM ve Japanese staging systems for gastric cancer: How do they coexist? *Gastric Cancer* 2004;7(3):140–148.
 63. Hamashima C. Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7):673–683.
 64. Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection ve EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76(4):763–770.
 65. Bang CS, Park JM, Baik GH, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic resection of early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A Korean ESD registry database analysis. *Clin Endosc* 2017;50(6):569–577.
 66. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma–2nd English edition–response assessment of chemotherapy ve radiotherapy for gastric carcinoma: Clinical criteria. *Gastric Cancer* 2001;4(1):1–8.
 67. Liu Q, Ding L, Qiu X, et al. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Surg* 2020;73:28–41.
 68. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection ve endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* 2021;33(1):4–20.
 69. Aiolfi A, Lombardo F, Matsushima K, et al. Systematic review ve updated network meta-analysis of randomized controlled trials comparing open, laparoscopic-assisted, ve robotic distal gastrectomy for early ve locally advanced gastric cancer. *Surgery* 2021;170(3):942–951.
 70. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg* 1999;230(2):170–178.
 71. Gouzi JL, Huguiet M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209(2):162–166.
 72. Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2008;98(1):54–59.
 73. Randle RW, Swords DS, Levine EA, et al. Optimal extent of lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative. *J Surg Oncol* 2016;113(7):750–755.
 74. Giuliani A, Miccini M, Basso L. Extent of lymphadenectomy ve perioperative therapies: Two open issues in gastric cancer. *World J Gastroen-*

- terol 2014;20(14):3889–3904.
75. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 ve D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomised surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522–1530.
 76. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340(12):908–914.
 77. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):439–449.
 78. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: Morbidity ve mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 ve extended para-aortic lymphadenectomy–Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2767–2773.
 79. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359(5):453–462.
 80. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg* 2017;265(2):277–283.
 81. Furukawa H, Hiratsuka M, Ishikawa O, et al. Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery: A pancreas-preserving method. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):669–673.
 82. Oh SJ, Hyung WJ, Li C, et al. The effect of spleen-preserving lymphadenectomy on surgical outcomes of locally advanced proximal gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;99(5):275–280.
 83. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: An Italian multicenter observational study. *JAMA Surg* 2013;148(4):353–360.
 84. Chang SC, Tang CM, Le PH, et al. Impact of pancreatic resection on survival in locally advanced resectable gastric cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1289.
 85. Salehi O, Vega EA, Kutlu OC, et al. Western population-based study of oncologic surgical quality ve outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2021;35(8):4786–4793.
 86. Park YK, Yoon HM, Kim YW, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: Results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001). *Ann Surg* 2018;267(4):638–645.
 87. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD011389.
 88. Zhang W, Huang Z, Zhang J, et al. Long-term ve short-term outcomes after laparoscopic versus open surgery for advanced gastric cancer: An updated meta-analysis. *J Minim Access Surg* 2021;17(4):423–434.
 89. van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer (LOGICA): A multicenter randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39(9):978–989.
 90. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume ve surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346(15):1128–1137.
 91. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume ve operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349(22):2117–2127.
 92. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan ve Western countries. *J Clin Oncol* 1995;13(1):19–25.
 93. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20.
 94. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC ve FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715–1721.
 95. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, ve fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with fluorouracil ve leucovorin after curative resection of gastric cancer: Results from CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35(32):3671–3677.
 96. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin ve fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, ve capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1249–1260.
 97. Elimova E, Janjigian YY, Mulcahy M, et al. It is time to stop using epirubicin to treat any patient with gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(4):475–477.
 98. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, ve docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin ve epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–1957.
 99. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine ve oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315–321.
 100. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1389–1396.
 101. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357(18):1810–1820.
 102. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387–4393.
 103. Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07. *Gastric Cancer* 2022;25(1):188–196.
 104. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725–730.
 105. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2327–2333.
 106. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30(3):268–273.
 107. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine ve cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors trial, including survival ve subset analyses. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3130–3136.
 108. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, ve postoperative chemoradiotherapy with S-1 ve oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: The ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 2021;32(3):368–374.
 109. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery ve preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): An international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):616–628.
 110. Bickenbach KA, Gonen M, Strong V, et al. Association of positive transection margins with gastric cancer survival ve local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2663–2668.
 111. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an R1 resection? Results from a Dutch cohort study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(2):581–588.
 112. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074–2084.
 113. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090–1098.
 114. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 2021;39(18):1995–2004.
 115. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus ve Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 2021;39(15_Suppl):4004.
 116. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: Interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC ve CTG. *Ann Surg Oncol* 2017;24(8):2252–2258.
 117. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191–1203.
 118. Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. 1381P Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GJ/C) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month fol-

- low-up of CheckMate 577. *Ann Oncol* 2021;32:S1045–S1046.
119. Van der Speeten K, Stuart OA, Chang D, et al. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(1):147–156.
 120. Feingold PL, Kwong ML, Davis JL, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017;115(2):192–201.
 121. Bacalbas, a N, Ba'lescu I, Calin M, et al. Intraoperative radiation therapy in gastric cancer. *J Med Life* 2014;7(2):128–131.
 122. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8):CD004064.
 123. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435–1442.
 124. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine vs oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36–46.
 125. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: A randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666–673.
 126. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: The FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547–1553.
 127. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450–1457.
 128. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ve Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3520–3526.
 129. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991–4997.
 130. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: A study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3874–3879.
 131. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–697.
 132. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):443–451.
 133. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): Final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1372–1384.
 134. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27–40.
 135. Moehler MH, Shitara K, Garrido M, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/ EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2021;39(15_Suppl):4002.
 136. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(4):392–402.
 137. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1571–1580.
 138. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021;600(7890):727–730.
 139. Boku N, Ryu M, Oh D, et al. LBA7_PR nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol* 2020;31:S1192.
 140. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucicromab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):420–435.
 141. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968–3976.
 142. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: Randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015;18(1):168–176.
 143. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):490–499.
 144. Lordick F, Lubber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: A phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010;102(3):500–505.
 145. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):481–489.
 146. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2306–2314.
 147. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1513–1518.
 148. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):78–86.
 149. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438–4444.
 150. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(2):481–488.
 151. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(1):64–69.
 152. Nishikawa K, Fujitani K, Inagaki H, et al. Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial. *Eur J Cancer* 2015;51(7):808–816.
 153. Chan WL, Yuen KK, Siu SW, et al. Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced/metastatic gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:68–81.
 154. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123–133.
 155. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15_Suppl):4503.
 156. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013.
 157. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced

- gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, AT-TRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10111):2461–2471.
158. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419–2430.
 159. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2039–2049.
 160. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or meta-static gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): An international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18(5):640–653.
 161. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–1235.
 162. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–39.
 163. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10.
 164. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, ve KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902.
 165. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: Efficacy ve safety of nivolumab ve nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2836–2844.
 166. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1448–1454.
 167. Kang Y-K, Kang W, Di Bartolomeo M, et al. Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib) + best supportive care (BSC) vs placebo + BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥ 2 prior chemotherapy regimens. *Ann Oncol* 2019;30:v877–v878.
 168. Pavlakakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): A multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2728–2735.
 169. van de Water W, Kiderlen M, Bastiaannet E, et al. External validity of a trial comprised of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(4):dju051.
 170. Elting LS, Cooksley C, Bekele BN, et al. Generalizability of cancer clinical trial results: Prognostic differences between participants ve nonparticipants. *Cancer* 2006;106(11):2452–2458.
 171. Gretschesel S, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, et al. Gastric cancer surgery in elderly patients. *World J Surg* 2006;30(8):1468–1474.
 172. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3457–3465.
 173. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, et al. Efficacy ve tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006;42(7):827–834.
 174. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin ve capecitabine on quality of life ve cancer control among older ve frail patients with advanced gastroesophageal cancer: The G02 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(6):869–877.
 175. Dudeja V, Habermann EB, Zhong W, et al. Guideline recommended gastric cancer care in the elderly: Insights into the applicability of cancer trials to real world. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):26–33.
 176. Strauss J, Hershman DL, Buono D, et al. Use of adjuvant 5-fluorouracil ve radiation therapy after gastric cancer resection among the elderly ve impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1404–1412.
 177. Yeh JM, Tramontano AC, Hur C, et al. Comparative effectiveness of adjuvant chemoradiotherapy after gastrectomy among older patients with gastric adenocarcinoma: A SEER-Medicare study. *Gastric Cancer* 2017;20(5): 811–824.
 178. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):309–318.
 179. Tey J, Choo BA, Leong CN, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(22):e118.
 180. Tey J, Soon YY, Koh WY, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(15):25797–25805.
 181. Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: A retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2015;14:37.
 182. Mantell BS. Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma. *Br J Surg* 1982;69(2):69–70.
 183. Kim GE, Shin HS, Seong JS, et al. The role of radiation treatment in management of extrahepatic biliary tract metastasis from gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(3):711–717.
 184. Lo SS, Wu CW, Chi KH, et al. Concomitant chemoradiation treatment in the management of patients with extrahepatic biliary tract recurrence of gastric carcinoma. *Cancer* 2000;89(1):29–34.
 185. Takeno A, Takiguchi S, Fujita J, et al. Clinical outcome ve indications for palliative gastrojejunostomy in unresectable advanced gastric cancer: Multiinstitutional retrospective analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3527–3533.
 186. Guzman EA, Dagus A, Bening L, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy in patients with obstruction of the gastric outlet secondary to advanced malignancies. *Am Surg* 2009;75(2):129–132.
 187. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.
 188. Markar SR, Mackenzie H, Mikhail S, et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: Outcomes from national series in England. *Gastric Cancer* 2017;20(2):379–386.
 189. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(12):1328–1334.
 190. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: Results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110(3):275–284.
 191. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1147–1152.
 192. Cocolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(1):12–26.
 193. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Occupational health ve safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3504–3511.
 194. Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: Rationale, evidence, ve potential indications. *Lancet Oncol* 2019;20(7):e368–e377.



Lee M. Ocuin, Jordan M. Winter, Jonathan R. Brody, James A. Posey III, Adam C. Mueller, ve Charles J. Yeo
 Çevirenler : Kadir Yıldırım, Neslihan Doğan Özyurt, Evren Kara Fidan, Eda Tanrıkulu Şimşek, Burcu Arslan Benli,
 Ali Alper Solmaz, Mahmut Büyükkışımşek, Yasemin Kemal

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK), ABD'de en sık teşhis edilen 11. kanser türüdür ve 2021 yılında tahmini olarak 60,430 yeni vaka teşhis edilmiştir. Ancak, kanser ölümlerinin üçüncü en sık sebebidir ve tahmini 48,220 ölümlle sonuçlanmıştır¹. İnsidansın artmaya devam edeceği ve 2030 yılına kadar 88,000 yeni vaka ve 63,000 ölümlle PDAK'un ABD'de kanser ölümlerinin ikinci en yaygın sebebi olacağı tahmin edilmektedir². Dünya genelinde ise PDAK, kanserle ilişkili ölümlerin yedinci en yaygın sebebidir³. Yeni teşhis edilen PDAK hastalarının çoğu, lokal ileri veya metastatik hastalıkla başvurur ve tanı anında hastaların yalnızca %10-20'sinde rezeksiyon mümkündür⁴⁻⁷. Küratif amaçlı pankreatektomi geçiren hastaların çoğu, ameliyat sonrası 12-22 ay içinde nüks eder^{8,9}. PDAK, lokalize hastalığı olan ve tam rezeksiyon yapılan hasta alt gruplarında potansiyel olarak küratif olan agresif bir hastalık olarak kalmaktadır.

PDAK'lu hastaların beş yıllık sağkalımı, son yirmi yılda bir miktar iyileşme göstermiştir. Şu anda tüm evrelerde %10, metastatik hastalıklarda %3, bölgesel hastalıklarda %15 ve lokal hastalıklarda %36 olarak tahmin edilmektedir. Bu rakamlar, 1997 yılındaki %4, %2, %5 ve %12 olan oranlara kıyasla bir iyileşme olduğunu göstermektedir¹. Bu veriler, sağkalımda en büyük iyileşmenin cerrahi müdahale potansiyeli olan hasta grubunda olduğunu göstermektedir ve bu iyileşme, büyük olasılıkla gelişmiş hasta seçimi, perioperatif bakım, cerrahi teknikler ve adjuvan ve neoadjuvan ortamlarda çok ajanlı sistemik kemoterapinin multifaktöriyel bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır⁹⁻¹¹. Bu bölümün son yazımından bu yana, ileri veya metastatik PDAK için sistemik tedavide paradigma değiştiren bir ilerleme kaydedilmemiştir. Poly (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri, çift sarmallı DNA kırıklarının homolog rekombinasyon tamirinde yetersizlik taşıyan tümörlere sahip (örn; BRCA1 ve BRCA2) metastatik PDAK hastalarının tedavisine dahil edilmiştir¹². İmmün kontrol nokta inhibitörleri, mikrosatellit-instabil kanserleri olan hastalarda bazı umut verici sonuçlar göstermiştir^{13,14}, ancak bu PDAK olanların küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır.

Bu bölüm, PDAK üzerine odaklanarak pankreas kanserinin patobiyolojisi ve yönetimine kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır. Daha az yaygın pankreas neoplazmları türleri (örneğin, pankreas nöroendokrin neoplazmları ve pankreas kistleri) kısaca tartışılmaktadır. Pankreas kanserinin yönetimi için mevcut stratejiler ve genetik, moleküler biyolojinin güncel bilgileri gözden geçirilmektedir. PDAK'un yönetimi, cerrahlar, tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, radyologlar, gastroenterologlar, patologlar, palyatif tıp uzmanları, hemşireler, beslenme uzmanları ve diğer birçok uzmanı içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu bölümde, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin rolleri vurgulanacaktır. Tedavi stratejileri hem Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) 8. baskı evreleme şeması çerçevesinde¹⁵ hem de klinik rezektabilite açısından ele alınmakta ve metastatik olmayan hastalığı olan hastalarda rezektabilitenin standart anatomik parametrelerine ek olarak klinik ve biyolojik evrelemenin önemi vurgulanmaktadır.

Epidemiyoloji

PDAK, yıllar içinde edinilen genetik defektler nedeniyle gelişir ve bu nedenle çoğunlukla yaşlılarda görülür. Hastaların çoğu 55-84 yaşları arasında tamalıdır. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SESS) verilerine göre, 1975 ve 2016 yılları arasında PDAK teşhisi konulan hastaların yalnızca %7'si 50 yaşın altındaydı. ABD'de genel insidans artmaya devam etmekte olup, şu anda 12/100,000 kişi-yıl oranındadır. PDAK, erkekleri ve kadınları neredeyse eşit şekilde etkiler, ancak risk siyahi hastalarda beyazlara kıyasla biraz daha yüksektir³.

Genetik Risk Faktörleri

Pankreas kanseri için en büyük risk faktörü güçlü bir aile öyküsüdür. Tüm pankreas kanserlerinin yaklaşık %10-15'i aileseldir ve bu, en az iki tane birinci derece akrabayı (BDA: ebeveynler, çocuklar ve kardeşler) içeren bir aile öyküsü ile tanımlanır. Üç veya daha fazla etkilenen BDA'ya sahip hastalar için yaşam boyu risk %40'tır (genel nüfusa göre 32 kat daha yüksek), iki BDA'ya sahip hastalar için %10 (6.4 kat) ve bir BDA'ya sahip hastalar için %6'dır (4.6 kat)¹⁶. Aileysel pankreas kanserinin altında yatan genetik defektlerin yalnızca küçük bir kısmı (%5) keşfedilmiştir (tüm ailesel vakaların %10-15'i)^{17,18} ve bunlar Tablo 35.1'de özetlenmiştir.

Kalıtsal meme kanseri, en yaygın aileysel sendromdur ve BRCA1 veya BRCA2'deki genetik defektlerden kaynaklanır (ailesel vakaların yaklaşık %15'i). Aileysel pankreas kanseri ile ilişkilendirilen diğer DNA tamir yollarındaki defektler arasında PALB2 (ailevi vakaların %3'ü), ATM (%2), FANCC (<%1) ve FANCG (<%1) bulunmaktadır¹⁹. Bu genotipler kromozom instabilitesine ve pankreas karsinogenezine yol açarken, aynı zamanda tümörleri DNA hasarı yapan

TABLO 35.1

Pankreas Adenokarsinomuna Yatınlıkla Bağlantılı Ailevi Bozukluklar

Hastalık	Gen/yolak	Yaşam boyu risk
Kalıtsal pankreatit	<i>PRSS1/SPINK1</i>	40%
Peutz-Jeghers sendromu	<i>LKB1</i>	30%
Ailevi atipik çoklu ben melanomu (FAMMM)	<i>CDKN2A</i>	15%
Kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri	<i>BRCA2</i>	5%
Ailevi meme kanseri	<i>PALB2</i>	?
Ataksi telenjiyektazi	<i>ATM</i>	5%
Ailevi (>3FDR)	Bilinmiyor	40%
Ailevi (2 FDR)	Bilinmiyor	10%
Ailevi (1 FDRs)	Bilinmiyor	6%

Kısaltma: FDR, birinci dereceden akraba.

TARTIŞMA

Son iki dekadda daha güvenli cerrahi yönetim, daha güvenli radyoterapi yaklaşımlar sistemik kombinasyon kemoterapisinde ılımlı gelişmelere yaşanmıştır. Ameliyat (lokalize hastalık için) ve kemoterapi dahil, modern multimodal terapi ile, çoğu hasta geçici hastalık

kontrolü sağlanır. Yinede, hastalık çoğu hastada hala ölümcüldür ve hayatta kalma 2 yıldan uzun ise hala bir başarı olarak kabul edilmektedir. Artan ilerlemeler nedeniyle, uzun süreli hayatta kalanların sayısı son yıllarda artmıştır, yine de bu alanda kaydedilecek daha çok ilerleme vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913–2921.
3. Khalaf N, El-Serag HB, Abrams HR, et al. Burden of pancreatic cancer: from epidemiology to practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(5):876–884.
4. Ocun LM, Hardacre JM, Ammori JB, et al. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with left-sided pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2020;122(8):1595–1603.
5. Pawlik TM. Pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30(4):xiii–xv.
6. Perri G, Prakash L, Wang H, et al. Radiographic and serologic predictors of pathologic major response to preoperative therapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 2021;273(4):806–813.
7. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(5):515–522.
8. Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatic resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018;267(5):936–945.
9. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395–2406.
10. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Defined clinical classifications are associated with outcome of patients with anatomically resectable pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):2045–2053.
11. Denbo JW, Bruno M, Dewhurst W, et al. Risk-stratified clinical pathways decrease the duration of hospitalization and costs of perioperative care after pancreatic resection. *Surgery* 2018;164(3):424–431.
12. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317–327.
13. Mazloom A, Ghalehsari N, Gazivoda V, et al. Role of immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal malignancies. *J Clin Med* 2020;9(8):2533.
14. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409–413.
15. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS ve 16 others; Donna M. Gress, RHIT, CTR – Technical editor; Laura R. Meyer, CAPM – Managing editor. ed. American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017:xvii, 1024 pages.
16. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64(7):2634–2638.
17. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 2012;51(1):14–24.
18. Kearney JF, Adsay V, Yeh JJ. Pathology and molecular characteristics of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30(4):609–619.
19. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2016;6(2):166–175.
20. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):508–518.
21. Golan T, Grenader T, Ohana P, et al. Pegylated liposomal mitomycin C pro-drug enhances tolerance of mitomycin C: a phase 1 study in advanced solid tumor patients. *Cancer Med* 2015;4(10):1472–1483.
22. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2018;319(23):2401–2409.
23. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2019;37(2):153–164.
24. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69(1):7–17.
25. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(4):535–545.
26. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;80(11):1830–1837.
27. Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):640–644.
28. Bertuccio P, La Vecchia C, Silverman DT, et al. Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2011;22(6):1420–1426.
29. Zhou J, Wellenius GA, Michaud DS. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer among non-smokers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012;69(12):853–857.
30. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(10):733–744.
31. Andreotti G, Silverman DT. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. *Mol Carcinog* 2012;51(1):98–108.
32. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23(2):374–382.
33. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23(11):2964–2970.
34. Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog* 2012;51(1):53–63.
35. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076–2083.
36. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47(13):1928–1937.
37. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(3):454–464.
38. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1199–1210; discussion 1210–1211.
39. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012;148(1–2):349–361.
40. Winter JM, Maitra A, Yeo CJ. Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8(5):324–336.
41. Neesse A, Michl P, Frese KK, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut* 2011;60(6):861–868.
42. Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, et al. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* 2006;127(5):905–915.
43. Izuishi K, Kato K, Ogura T, et al. Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: possible new biochemical target for cancer therapy. *Cancer Res* 2000;60(21):6201–6207.
44. Jiang H, Torphy RJ, Steiger K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma progression is restrained by stromal matrix. *J Clin Invest* 2020;130(9):4704–4709.
45. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 1992;70(6 Suppl):1727–1731.
46. Kozuka S, Sassa R, Taki T, et al. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. *Cancer* 1979;43(4):1418–1428.
47. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015;47(10):1168–1178.
48. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012;491(7424):399–405.
49. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in hu-

- man pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321(5897): 1801–1806.
50. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29(1):49–60.
 51. George B. Precision medicine ve pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30(4):693–708.
 52. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS(G12C) inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020;383(13):1207–1217.
 53. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021;384(25):2371–2381.
 54. Schlegel C, Arens N, Zentgraf H, et al. Identification of frequent chromosomal aberrations in ductal adenocarcinoma of the pancreas by comparative genomic hybridization (CGH). *J Pathol* 2000;191(1):27–32.
 55. Calhoun ES, Hucl T, Gallmeier E, et al. Identifying allelic loss ve homozygous deletions in pancreatic cancer without matched normals using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res* 2006;66(16):7920–7928.
 56. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, et al. Frequent somatic mutations ve homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet* 1994;8(1):27–32.
 57. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, et al. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993;142(5):1534–1543.
 58. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, et al. Dissecting p53 tumor suppressor functions in vivo. *Cancer Cell* 2002;1(3):289–298.
 59. Yu X, Vazquez A, Levine AJ, et al. Allele-specific p53 mutant reactivation. *Cancer Cell* 2012;21(5):614–625.
 60. Meng X, Laidler LL, Kosmacek EA, et al. Induction of mitotic cell death by overriding G2/M checkpoint in endometrial cancer cells with non-functional p53. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):461–469.
 61. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996;271(5247):350–353.
 62. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1806–1813.
 63. Shi C, Hong SM, Lim P, et al. KRAS2 mutations in human pancreatic acinar-ductal metaplastic lesions are limited to those with PanIN: implications for the human pancreatic cancer cell of origin. *Mol Cancer Res* 2009;7(2):230–236.
 64. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002;161(5):1541–1547.
 65. Rosty C, Geradts J, Sato N, et al. p16 Inactivation in pancreatic intraepithelial neoplasias (PanINs) arising in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2003;27(12):1495–1501.
 66. McCarthy DM, Brat DJ, Wilentz RE, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia ve infiltrating adenocarcinoma: analysis of progression ve recurrence by DPC4 immunohistochemical labeling. *Hum Pathol* 2001;32(6):638–642.
 67. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60(7):2002–2006.
 68. Verbesselt R, Tjandramaga TB, De Schepper PJ. High-performance liquid chromatographic determination of 12 antiarrhythmic drugs in plasma using solid-phase column extraction. *Ther Drug Monit* 1991;13(2):157–165.
 69. Hong SM, Vincent A, Kanda M, et al. Genome-wide somatic copy number alterations in low-grade PanINs ve IPMNs from individuals with a family history of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4303–4312.
 70. Luttges J, Gallehdari H, Brocker V, et al. Allelic loss is often the first hit in the biallelic inactivation of the p53 ve DPC4 genes during pancreatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;158(5):1677–1683.
 71. Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. Evolution ve dynamics of pancreatic cancer progression. *Oncogene* 2013;32(45):5253–5260.
 72. Salman B, Brat G, Yoon YS, et al. The diagnosis ve surgical treatment of pancreatoblastoma in adults: a case series ve review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2013;17(12):2153–2161.
 73. Jiao Y, Yonescu R, Offerhaus GJ, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *J Pathol* 2014;232(4):428–435.
 74. Zong Y, Qi C, Peng Z, et al. Patients with acinar cell carcinoma of the pancreas after 2005: a large population study. *Pancreas* 2020;49(6):781–787.
 75. Seth AK, Argani P, Campbell KA, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: an institutional series of resected patients ve review of the current literature. *J Gastrointest Surg* 2008;12(6):1061–1067.
 76. Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol* 2012;43(1):1–16.
 77. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg* 2013;258(2):324–330.
 78. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):802–807.
 79. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms ve mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006;6(1–2):17–32.
 80. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017;17(5):738–753.
 81. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis ve management of asymptomatic neo- plastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148(4):819–822; quiz12–3.
 82. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67(5):789–804.
 83. Poultides GA, Reddy S, Cameron JL, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010;251(3):470–476.
 84. Winter JM, Jiang W, Basturk O, et al. Recurrence ve survival after resection of small intraductal papillary mucinous neoplasm-associated carcinomas (≤ 20 -mm invasive component): a multi-institutional analysis. *Ann Surg* 2016;263(4):793–801.
 85. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(52):21188–21193.
 86. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification ve detection of advanced neoplasia. *Gut* 2018;67(12):2131–2141.
 87. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):950–957; discussion 957–959.
 88. Huang SC, Ng KF, Yeh TS, et al. Clinicopathological analysis of beta-catenin ve Axin-1 in solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2012;19 Suppl 3:S438–S446.
 89. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401.
 90. Cavalcanti MS, Gonen M, Klimstra DS. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations ve proposals for modifications. *Int J Endocr Oncol* 2016;3(3):203–219.
 91. Zaidi MY, Lopez-Aguir AG, Switchenko JM, et al. A novel validated recurrence risk score to guide a pragmatic surveillance strategy after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: An International Study of 1006 Patients. *Ann Surg* 2019;270(3):422–433.
 92. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991;36(7):933–942.
 93. Ellison TA, Wolfgang CL, Shi C, et al. A single institution's 26-year experience with nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a validation of current staging systems ve a new prognostic nomogram. *Ann Surg* 2014;259(2):204–212.
 94. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, et al. Surgical experience with pancreatic ve peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998;2(5):472–482.
 95. Hue JJ, Sugumar K, Ammori JB, et al. Facility type ve size-stratified analysis of management patterns ve outcomes of patients with localized non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)* 2021.
 96. Bingmer KE, Hue JJ, Sugumar K, et al. Racial disparities in operative management of localized, non-functional pancreatic neuroendocrine tumors in surgically fit patients. *HPB (Oxford)* 2022;24(2):217–225.
 97. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935;101(6):1299–1335.
 98. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012;24(1):46–55.
 99. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, ve mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331(6021):1199–1203.
 100. Mansour JC, Chavin K, Morris-Stiff G, et al. Management of asymptomatic, well-differentiated PNETs: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB (Oxford)* 2019;21(5):515–523.
 101. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors ve non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):153–171.
 102. Cloyd JM, Poultides GA. The landmark series: pancreatic neuroendo-

- crine tumors. *Ann Surg Oncol* 2021;28(2):1039–1049.
103. Gangi A, Howe JR. The landmark series: neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2020;27(9):3270–3280.
 104. Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms ve of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 ve elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1991;9:119–124.
 105. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015;44(5):693–712.
 106. Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009;10(1):88–95.
 107. Guler GD, Ning Y, Ku CJ, et al. Detection of early stage pancreatic cancer using 5-hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell free DNA. *Nat Commun* 2020;11(1):5270.
 108. Jaworski JJ, Morgan RD, Sivakumar S. Circulating cell-free tumour DNA for early detection of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(12).
 109. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14(9):985–990.
 110. Le Calvez-Kelm F, Foll M, Wozniak MB, et al. KRAS mutations in blood circulating cell-free DNA: a pancreatic cancer case-control. *Oncotarget* 2016;7(48):78827–78840.
 111. Henriksen SD, Madsen PH, Larsen AC, et al. Cell-free DNA promoter hypermethylation in plasma as a diagnostic marker for pancreatic adenocarcinoma. *Clin Epigenetics* 2016;8:117.
 112. Shen SY, Singhania R, Fehrer G, et al. Sensitive tumour detection ve classification using plasma cell-free DNA methylomes. *Nature* 2018; 563(7732):579–583.
 113. Hue JJ, Sugumar K, Kyasaram RK, et al. Weight loss as an untapped early detection marker in pancreatic ve periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28(11):6283–6292.
 114. Barnes AF, Yeo TP, Leib B, et al. Pancreatic cancer-associated depression: a case report ve review of the literature. *Pancreas* 2018;47(9):1065–1077.
 115. Yoon BH, Ang SM, Alabd A, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes is clinically distinguishable from conventional diabetes. *J Surg Res* 2021;261:215–225.
 116. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019;322(5):438–444.
 117. Blackford AL, Canto MI, Klein AP, et al. Recent trends in the incidence ve survival of stage 1A pancreatic cancer: a surveillance, epidemiology, ve end results analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(11):1162–1169.
 118. Biller LH, Wolpin BM, Goggins M. Inherited pancreatic cancer syndromes ve high-risk screening. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30(4):773–786.
 119. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; 142(4):796–804; quiz e14-5.
 120. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371(11):1039–1049.
 121. Fong ZV, Tan WP, Lavu H, et al. Preoperative imaging for resectable periampullary cancer: clinicopathologic implications of reported radiographic findings. *J Gastrointest Surg* 2013;17(6):1098–1106.
 122. Watson MD, Thompson KJ, Musselwhite LW, et al. The treatment sequence may matter in patients undergoing pancreatoduodenectomy for early stage pancreatic cancer in the era of modern chemotherapy. *Am J Surg* 2021;222(1):159–166.
 123. Panda A, Garg I, Truty MJ, et al. Borderline resectable ve locally advanced pancreatic cancer: FDG PET/MRI ve CT tumor metrics for assessment of pathologic response to neoadjuvant therapy ve prediction of survival. *AJR Am J Roentgenol* 2021;217(3):730–740.
 124. Nakai Y, Smith Z, Chang KJ, et al. Advanced endoscopic techniques for the diagnosis of pancreatic cancer ve management of biliary ve gastric outlet obstruction. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30(4):639–656.
 125. Yeo SJ, Cho CM, Jung MK, et al. Comparison of the diagnostic performances of same-session endoscopic ultrasound ve endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided tissue sampling for suspected biliary strictures at different primary tumor sites. *Korean J Gastroenterol* 2019;73(4): 213–218.
 126. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* 2016; 16:108.
 127. Nerwal T, Goetz A, Nevler A, et al. Accuracy of cytopathology evaluation for resected benign ve malignant pancreatic disease. *J Surg Oncol* 2021; 124(3):343–353.
 128. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T ve N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017;265(1):185–191.
 129. Olecki EJ, Stahl KA, Torres MB, et al. Pathologic upstaging in resected pancreatic adenocarcinoma: Risk factors ve impact on survival. *J Surg Oncol* 2021;124(1):79–87.
 130. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition ve criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol* 2018;18(1):2–11.
 131. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155(6):977–988.
 132. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206(5):833–846; discussion 846–848.
 133. Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg* 2010;145(2):167–172.
 134. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a “true” R0 resection? *Ann Surg* 2013;257(4):731–736.
 135. Cai S, Hong TS, Goldberg SI, et al. Updated long-term outcomes ve prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. *Cancer* 2013;119(23):4196–4204.
 136. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(17):1844–1853.
 137. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review ve patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(6):801–810.
 138. Sugumar K, Hue JJ, Hardacre JM, et al. Combined multiagent chemotherapy ve radiotherapy is associated with prolonged overall survival in patients with non-operatively managed stage II-III pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2021.
 139. Conroy T, Paillet B, Francois E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin ve leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1228–1236.
 140. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage ve survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2897–2902.
 141. Barton JG, Bois JP, Sarr MG, et al. Predictive ve prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009;13(11): 2050–2058.
 142. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical ve perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2188–2196.
 143. Tas F, Sen F, Odabas H, et al. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(5):839–846.
 144. Rostoft S, van Leeuwen B. Frailty assessment tools ve geriatric assessment in older patients with hepatobiliary ve pancreatic malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(3 Pt A):514–518.
 145. Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, et al. Morbidity ve mortality after pancreatoduodenectomy in patients with borderline resectable type C clinical classification. *J Gastrointest Surg* 2014;18(1):146–155; discussion 155–156.
 146. Trestini I, Contini M, Rinninella E, et al. Neoadjuvant treatment: A window of opportunity for nutritional prehabilitation in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2021;13(9):885–903.
 147. Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K, et al. Impact of preoperative nutritional support ve rehabilitation therapy in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Int J Clin Oncol* 2021;26(9):1698–1706.
 148. Parker NH, Gorzelitz J, Ngo-Huang A, et al. The role of home-based exercise in maintaining skeletal muscle during preoperative pancreatic cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 2021;20:1534735420986615.
 149. Tummala P, Munigala S, Eloubeidi MA, et al. Patients with obstructive jaundice ve biliary stricture +/- mass lesion on imaging: prevalence of malignancy ve potential role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(6): 532–537.
 150. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362(2):129–137.
 151. Chen B, Trudeau MT, Maggino L, et al. Defining the safety profile for performing pancreatoduodenectomy in the setting of hyperbilirubinemia. *Ann Surg Oncol* 2020;27(5):1595–1605.
 152. Nam HS, Kang DH. Current status of biliary metal stents. *Clin Endosc* 2016;49(2):124–130.

153. Seo DW, Sherman S, Dua KS, et al. Covered vs uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2019;90(4):602–612.e4.
154. Winter JM, Tang LH, Klimstra DS, et al. Failure patterns in resected pancreas adenocarcinoma: lack of predicted benefit to SMAD4 expression. *Ann Surg* 2013;258(2):331–335.
155. Gemenetzi G, Groot VP, Yu J, et al. Circulating tumor cells dynamics in pancreatic adenocarcinoma correlate with disease status: results of the prospective CLUSTER study. *Ann Surg* 2018;268(3):408–420.
156. Haeno H, Gonen M, Davis MB, et al. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell* 2012;148(1–2):362–375.
157. Altman AM, Wirth K, Marmor S, et al. Completion of adjuvant chemotherapy after upfront surgical resection for pancreatic cancer is uncommon yet associated with improved survival. *Ann Surg Oncol* 2019;26(12):4108–4116.
158. Aloia TA, Lee JE, Vauthey JN, et al. Delayed recovery after pancreaticoduodenectomy: a major factor impairing the delivery of adjuvant therapy? *J Am Coll Surg* 2007;204(3):347–355.
159. DePeralta DK, Ogami T, Zhou JM, et al. Completion of adjuvant therapy in patients with resected pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2020;22(2):241–248.
160. Wu W, He J, Cameron JL, et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):2873–2881.
161. Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases ve surgical complications on multimodality therapy completion ve survival. *J Gastrointest Surg* 2014;18(1):16–24; discussion 24–25.
162. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):169–175.
163. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy ve acute ve 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003;98(12):2663–2668.
164. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366(15):1414–1422.
165. Suk KT, Kim HS, Kim JW, et al. Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006;64(4):522–529.
166. Heckler M, Mihaljevic AL, Winter D, et al. *Escherichia coli* bacteribilia is associated with severe postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2020;24(8):1802–1808.
167. Bozic I, Reiter JG, Allen B, et al. Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. *Elife* 2013;2:e00747.
168. Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery* 2016;159(3):893–900.
169. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine ve oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg* 2014;260(1):142–148.
170. Tsai S, Christians KK, George B, et al. A phase II clinical trial of molecular profiled neoadjuvant therapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018;268(4):610–619.
171. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable ve borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1763–1773.
172. Eijck CHJV, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy to improve overall survival in pancreatic cancer: long-term results of the multicenter randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2021;39(15 suppl):4016.
173. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(3):421–427.
174. Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, et al. Surgical outcome results from SWOG S1505: a randomized clinical trial of mFOLFIRINOX versus gemcitabine/Nab-paclitaxel for perioperative treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2020;272(3):481–486.
175. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al. Response ve survival associated with firstline FOLFIRINOX vs gemcitabine ve nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2020;155(9):832–839.
176. Vreeland TJ, McAllister F, Javadi S, et al. Benefit of gemcitabine/Nab-paclitaxel rescue of patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic adenocarcinoma after early failure of FOLFIRINOX. *Pancreas* 2019;48(6):837–843.
177. Schwarz L, Vernerey D, Bachet JB, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy – a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer* 2018;18(1):762.
178. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy ve adjuvant gemcitabine for resectable ve borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2021;21(1):300.
179. Labori KJ, Lassen K, Hoem D, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial –1 (NorPACT-1)) – study protocol for a national multicentre random-ized controlled trial. *BMC Surg* 2017;17(1):94.
180. Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al. A randomized multicenter trial comparing resection ve radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 2004;136(5):1003–1011.
181. Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008;38(11):1021–1028.
182. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary ve pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD006053.
183. Varghese C, Bhat S, Wang TH, et al. Impact of gastric resection ve enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJS Open* 2021;5(3):zrab035.
184. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228(4):508–517.
185. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy ve extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, ve mortality. *Ann Surg* 2002;236(3):355–366; discussion 366–368.
186. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005;138(4):618–628; discussion 628–630.
187. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection ve extended resection, including dissection of the nerve plexus ve various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2014;259(4):656–664.
188. Ecker BL, McMillan MT, Allegrini V, et al. Risk factors ve mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of 2026 resections from the international, multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. *Ann Surg* 2019;269(1):143–149.
189. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2019;269(1):2–9.
190. van Hilst J, Korrel M, Lof S, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma (DIPLOMA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021;22(1):608.
191. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994;8(5):408–410.
192. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(3):199–207.
193. Hue JJ, Elshami M, Beckman MJ, et al. A propensity-matched analysis of the postoperative venous thromboembolism rate after pancreatoduodenectomy based on operative approach. *J Gastrointest Surg* 2021.
194. Asbun HJ, Moekotte AL, Viissers FL, et al. The Miami International Evidence-based Guidelines on Minimally Invasive Pancreas Resection. *Ann Surg* 2020;271(1):1–14.
195. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(2):307–314.
196. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230(3):322–328; discussion 328–330.
197. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assess-

- ment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238(6):894–902; discussion 902–905.
198. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217(5):447–455; discussion 456–457.
 199. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017;161(3):584–591.
 200. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142(5):761–768.
 201. Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007;142(1):20–25.
 202. Shukla PJ, Barreto SG, Fingerhut A, et al. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2010;147(1):144–153.
 203. Probst P, Hüttner FJ, Meydan O, et al. Evidence Map of Pancreatic Surgery A living systematic review with meta-analyses by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2021;170(5):1517–1524.
 204. Katz MH, Merchant NB, Brower S, et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):337–344.
 205. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267–277.
 206. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47(20):5501–5503.
 207. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198(3):333–339.
 208. Liu H, Zenati MS, Rieser CJ, et al. CA19-9 change during neoadjuvant therapy may guide the need for additional adjuvant therapy following resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27(10):3950–3960.
 209. Boone BA, Steve J, Zenati MS, et al. Serum CA 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4351–4358.
 210. Tsai S, George B, Wittmann D, et al. Importance of normalization of CA19-9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *Ann Surg* 2020;271(4):740–747.
 211. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2014;16(5):430–438.
 212. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5918–5922.
 213. Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4(DPc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3037–3043.
 214. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120(8):899–903.
 215. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and peripapillary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230(6):776–782; discussion 782–784.
 216. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and peripapillary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007;246(5):734–740.
 217. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200–1210.
 218. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473–1481.
 219. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(10):1073–1081.
 220. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(9):1019–1026.
 221. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10073):1011–1024.
 222. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691–1703.
 223. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl).
 224. Alabd A, Alabd A, Bolaji O, et al. Elucidating the causes of improved survival in clinical trials of randomized adjuvant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Ann Surg Oncol* 2021;28(2):1060–1068.
 225. van Roessel S, van Veldhuisen E, Klompmaaker S, et al. Evaluation of adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic cancer after neoadjuvant FOLFIRINOX treatment. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1733–1740.
 226. Hue JJ, Bingmer K, Sugumar K, et al. Mortality and survival among octogenarians with localized pancreatic head cancer: a National Cancer Database Analysis. *J Gastrointest Surg* 2021;25(10):2582–2592.
 227. Wang-Gillam A, Abrams RA, Posner MC, et al. Supportive care considerations during concurrent chemoradiotherapy for pancreatic adenocarcinoma: lessons learned from clinical experience. *Am J Clin Oncol* 2013;36(6):637–643.
 228. Fitzgerald TL, Seymore NM, Kachare SD, et al. Measuring the impact of multidisciplinary care on quality for pancreatic surgery: transition to a focused, very high-volume program. *Am Surg* 2013;79(8):775–780.
 229. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018;268(2):215–222.
 230. Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg* 2016;151(8):e161137.
 231. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(7):963–969.
 232. Hue JJ, Dorth J, Sugumar K, et al. Neoadjuvant radiotherapy is associated with improved pathologic outcomes and survival in resected stage II-III pancreatic adenocarcinoma treated with multiagent neoadjuvant chemotherapy in the modern era. *Am Surg* 2021;87(9):1386–1395.
 233. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl).
 234. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(22):2654–2668.
 235. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg* 2021;273(2):341–349.
 236. Evans DB, George B, Tsai S. Non-metastatic pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and locally advanced definitions of increasing importance for the optimal delivery of multimodality therapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3409–3413.
 237. Chatzizacharias NA, Tsai S, Griffin M, et al. Locally advanced pancreas cancer: staging and goals of therapy. *Surgery* 2018;163(5):1053–1062.
 238. Gemenetzi G, Blair AB, Nagai M, et al. Anatomic criteria determine resectability in locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 29(1):401–414.
 239. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
 240. Perri G, Prakash L, Malleo G, et al. The sequential radiographic effects of preoperative chemotherapy and (chemo)radiation on tumor anatomy in patients with localized pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27(10):3939–3947.
 241. McIntyre CA, Cohen NA, Goldman DA, et al. Induction FOLFIRINOX for patients with locally unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2022;125(3):425–436.
 242. Kunzmann V, Siveke JT, Algul H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEO-LAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol 2021;6(2):128–138.
243. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3512–3521.
 244. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological ve surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced ve borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2015;261(1):12–17.
 245. Kinny-Koster B, van Oosten F, Habib JR, et al. Mesoportal bypass, interposition graft, ve mesocaval shunt: Surgical strategies to overcome superior mesenteric vein involvement in pancreatic cancer. *Surgery* 2020;168(6):1048–1055.
 246. Christians KK, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy ve vascular reconstruction: indications ve techniques. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30(4): 731–746.
 247. Chavez MI, Tsai S, Clarke CN, et al. Distal splenohepatic ve mesocaval shunting at the time of pancreatectomy. *Surgery* 2019;165(2):298–306.
 248. Habib JR, Kinny-Koster B, van Oosten F, et al. Periadventitial dissection of the superior mesenteric artery for locally advanced pancreatic cancer: Surgical plan- ning with the "halo sign" ve "string sign." *Surgery* 2021;169(5):1026–1031.
 249. Cai B, Lu Z, Neoptolemos JP, et al. Sub-adventitial divestment technique for resecting artery-involved pancreatic cancer: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406(3):691–701.
 250. Christians KK, Pilgrim CH, Tsai S, et al. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery* 2014;155(5):919–926.
 251. Ocun LM, Miller-Ocun JL, Novak SM, et al. Robotic ve open distal pancreatectomy with celiac axis resection for locally advanced pancreatic body tumors: a single institutional assessment of perioperative outcomes ve survival. *HPB (Oxford)* 2016;18(10):835–842.
 252. Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial resection in pancreatic cancer surgery: effective after a learning curve. *Ann Surg* 2020.
 253. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II ve III studies. *J Clin Oncol* 2007;25(3): 326–331.
 254. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110(1):47–55.
 255. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach ve pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent ve maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(3):373–378.
 256. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), ve high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48(8):1705–1710.
 257. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU ve intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19(9):1592–1599.
 258. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(10):751–755.
 259. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4105–4112.
 260. Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR, et al. A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1166–1171.
 261. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy ve consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):755–765.
 262. Jolissaint JS, Reynold M, Bassmann J, et al. Local control ve survival after induction chemotherapy ve ablative radiation versus resection for pancreatic ductal adenocarcinoma with vascular involvement. *Ann Surg* 2021;274(6):894–901.
 263. Chuong MD, Kirsch C, Herrera R, et al. Long-term multi-institutional outcomes of 5-fraction ablative stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy (SMART) for inoperable pancreas cancer with median prescribed biologically effective dose of 100 Gy 10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 111(3):S147–S148.
 264. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2).
 265. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with meta- static pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;115(2):188–194.
 266. Mini E, Nobili S, Caciagli B, et al. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v7–v12.
 267. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion ve fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3402–3408.
 268. Hansen R, Quebbeman E, Ritch P, et al. Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. *Am J Med Sci* 1988; 295(2):91–93.
 269. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival ve clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403–2413.
 270. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine ve oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3778–3785.
 271. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR ve GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3509–3516.
 272. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94(4):902–910.
 273. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3946–3952.
 274. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as firstline treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1645–1651.
 275. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3270–3275.
 276. Herrmann R, Bodoky G, Ruhschall T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research ve the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2212–2217.
 277. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5513–5518.
 278. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3776– 3783.
 279. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006;95(5):587–592.
 280. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized phase III study of exatecan ve gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4441–4447.
 281. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine ve cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma ve a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol* 2020;38(13):1378–1388.
 282. Heinemann V, Boeck S, Hinkel A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
 283. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo- controlled, randomised study comparing gemcitabine ve marimastat with gemcitabine ve placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;87(2):161–167.
 284. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(3): 256–262.
 285. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with ad-

- vanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer ve Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28(22):3617–3622.
286. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3605–3610.
 287. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1430–1438.
 288. Yamaue H, Tsunoda T, Tani M, et al. Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study. *Cancer Sci* 2015;106(7):883–890.
 289. O'Neil BH, Scott AJ, Ma WW, et al. A phase II/III randomized study to compare the efficacy ve safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2015;26(9):1923–1929.
 290. Deplanque G, Demarchi M, Hebbat M, et al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of munitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2015;26(6):1194–1200.
 291. Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action ve delivery. *J Control Release* 2013;170(3):365–372.
 292. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4548–4554.
 293. Winter JM, Tang LH, Klimstra DS, et al. A novel survival-based tissue microarray of pancreatic cancer validates MUC1 ve mesothelin as biomarkers. *PLoS One* 2012;7(7):e40157.
 294. da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine ve erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer* 2010;116(24):5599–5607.
 295. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2610–2616.
 296. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1960–1966.
 297. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol* 2013;20(2):e90–e106.
 298. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2003;14(3):481–489.
 299. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Molleve C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(1):23–29.
 300. Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced ve metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;114(7):737–743.
 301. Mita N, Iwashita T, Uemura S, et al. Second-line gemcitabine plus nab-paclitaxel for patients with unresectable advanced pancreatic cancer after first-line FOLFIRINOX failure. *J Clin Med* 2019;8(6):761.
 302. Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinix failure: an AGE0 prospective multicentre cohort. *Br J Cancer* 2015;113(7):989–995.
 303. Klapdor R, Bahlm M, Babinsky A. Further evidence for prolongation of survival of pancreatic cancer patients by efficacy orientated sequential polychemo-therapy (EOSPC) based on serial tumor marker determinations (CA 19-9/CEA). *Anticancer Res* 2005;25(3A):1687–1691.
 304. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRL3 (irinotecan, leucovorin ve fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGE0 randomised phase II study (FIRGEM). *Eur J Cancer* 2014;50(18):3116–3124.
 305. Rinaldi Y, Pointet AL, Khemissa Akouz F, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel until progression or alternating with FOLFIRL3, as first-line treatment for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: The Federation Francophone de Cancerologie Digestive-PRODIGE 37 randomised phase II study (FIRGEMAX). *Eur J Cancer* 2020;136:25–34.
 306. Vogl UM, Andalibi H, Klaus A, et al. Nab-paclitaxel ve gemcitabine or FOLFIRINOX as first-line treatment in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas: does sequence matter? *BMC Cancer* 2019;19(1):28.
 307. Weinberg BA, Wang H, Yang X, et al. Maintenance therapy with capecitabine in patients with resected pancreatic adenocarcinoma after adjuvant therapy: a retrospective cohort study. *Gastrointest Cancer Res* 2014;7(3-4):91–97.
 308. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(29):3242–3250.
 309. Heining C, Horak P, Uhrig S, et al. NRG1 fusions in KRAS wild-type pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2018;8(9):1087–1095.
 310. Foster SA, Whalen DM, Ozen A, et al. Activation mechanism of oncogenic deletion mutations in BRAF, EGFR, ve HER2. *Cancer Cell* 2016;29(4):477–493.
 311. Pishvaian MJ, Garrido-Laguna I, Liu SV, et al. Entrectinib in TRK ve ROS1 fusion-positive metastatic pancreatic cancer. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1–7.
 312. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers. *Gas- troenterology* 2019;156(8):2242–2253.e4.
 313. Hammad N, Heilbrun LK, Philip PA, et al. CA19-9 as a predictor of tumor response ve survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine based chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010;6(2):98–105.
 314. Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P, et al. CA19-9: a predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine ve cisplatin. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2433–2435.
 315. Maisey NR, Norman AR, Hill A, et al. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005;93(7):740–743.
 316. Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* 2008;37(3):269–274.
 317. Ziske C, Schlie C, Gorschlueter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 2003;89(8):1413–1417.
 318. Pishvaian MJ, Joseph Bender R, Matrisian LM, et al. A pilot study evaluating concordance between blood-based ve patient-matched tumor molecular testing within pancreatic cancer patients participating in the Know Your Tumor (KYT) initiative. *Oncotarget* 2017;8(48):83446–83456.
 319. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2545–2556.
 320. Katayama ES, Hue JJ, Bajor DL, et al. A comprehensive analysis of clinical trials in pancreatic cancer: what is coming down the pike? *Oncotarget* 2020;11(38):3489–3501.
 321. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014;32(1):40–51.
 322. Al-Refaie WB, Vickers SM, Zhong W, et al. Cancer trials versus the real world in the United States. *Ann Surg* 2011;254(3):438–442; discussion 442–443.
 323. Vuong I, Wright J, Nolan MB, et al. Overcoming barriers: evidence-based strategies to increase enrollment of underrepresented populations in cancer therapeutic clinical trials a narrative review. *J Cancer Educ* 2020;35(5):841–849.
 324. Awidi M, Al Hadidi S. Participation of Black Americans in cancer clinical trials: current challenges ve proposed solutions. *JCO Oncol Pract* 2021;17(5):265–271.
 325. Swanson GM, Bailar JC III. Selection ve description of cancer clinical trials participants—science or happenstance? *Cancer* 2002;95(5):950–959.
 326. Hue JJ, Katayama ES, Markt SC, et al. A nationwide analysis of pancreatic cancer trial enrollment reveals disparities ve participation problems. *Surgery* 2021.
 327. Hoos WA, James PM, Rahib L, et al. Pancreatic cancer clinical trials ve accrual in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3432–3438.
 328. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” *Lancet* 2005;365(9453):82–93.
 329. Elting LS, Cooksley C, Bekele BN, et al. Generalizability of cancer clinical trial results: prognostic differences between participants ve nonparticipants. *Cancer* 2006;106(11):2452–2458.

Bölüm 3 B. Hepatobiliyer Sistem Tümörleri

36 Karaciğer Kanseri

Yuman Fong, Anne M. Covey, Mary Feng, ve Daneng Li
Çeviren : Selin Cebeci

GİRİŞ

Karaciğerin primer kanserleri dünyada beşinci sıklıkta görülen ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir. Bu daha çok hepatoselülerkarsinom (HCC), kronik hepatit b (HBV) enfeksiyonu ve hepatit c (HCV) enfeksiyonları ile ilişkilidir (1). Tedavi edilmemiş HCC kötü prognozlu olup 5 yıllık sağkalım<%10 (2). Kronik karaciğer ve kanser kombinasyonu tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. HCC'nin doğal seyri, patogenezi ve tümör biyolojisinin anlaşılmasıyla efektif tedavi seçenekleri açısından bayağı yol katedilmiştir. Lokalize HCC'de cerrahi rezeksiyon, ortotopik karaciğer transplantasyonu ve ablatif tedaviler küratif yaklaşımlar arasındadır. Görüntüleme eşliğinde yapılan lokorejyonel tedaviler, radyoterapiler ve sistemik tedaviler yaygın hastalığa artık önemli silahlardandır. Son zamanlarda hepatit tedavilerinde ve bununla ilişkili karaciğer parankimal hastalığının tedavisinde, HCV'li ilişkili HCC insidansını azaltabilecek belirgin ilerlemeler olmuştur. Sistemik immünoterapiler de bu ilerlemeler arasındadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde karaciğer kanseri vakalarının yıllık sayısı (748.300) ölüm sayısına (695.900) çok yakındır. Uzun süreli sağkalım oranları, kanser kayıtlarının çoğunda %3 ile %5'tir (1). Dünyada, HCC erkeklerde 2,3 kat daha yaygındır, bunun nedeni muhtemelen bu tümörlerin bazılarındaki androjen reseptörleridir (3). Son 25 yılda ABD'de HCC insidansında önemli bir artış olmuştur (4). Bu, HCV enfeksiyonundaki artışla, HBV'nin endemik olduğu ülkelerden gelen göçmenlerdeki artışla ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığındaki (NAFLD) artışla paraleldir. Bununla birlikte, 1984 yılında Tayvan'da olduğu gibi HBV aşılmasının yaygınlaşması, 16 yıllık bir süre içinde karaciğer kanseri vakalarının 100.000'de 0,54'ten 100.000'de 0,2'ye düşmesine yol açmıştır (5).

ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Viral Hepatit ve HepatoselülerKarsinom

Hem vaka kontrol çalışmaları hem de kohort çalışmaları kronik HBV ile HCC arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Beasley, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan Tayvanlı erkek posta taşıyıcılarını takip ederek, HBsAg negatif bireylerle karşılaştırıldığında HCC riskinin 98 kat daha fazla olduğunu buldu (6). Amerikan Red Cross merkezlerindeki asemptomatik HBsAg-pozitif kan donörleri için, HBsAg-negatif bireylerle karşılaştırıldığında karaciğer kanseri için 12,7'lik göreceli bir risk kaydedildi. Hepatit virüs düzeylerinin yanı sıra HCC'yi öngören faktörler arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, spesifik promotör mutasyonları ve siroz varlığı da yer alır (7).

HBV enfeksiyonunun HCC'ye neden olduğu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bazıları, HBV'nin hepatikarsinogenez üzerindeki etkisinin, kronik hepatit ve sirozla ilişkili inflamasyon, rejenerasyon ve fibrozis süreci yoluyla dolaylı olduğunu ileri sürmüştür. Bu hipotezle tutarlı olarak HBV ile ilişkili HCC vakalarının %70'i sirozla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Doğrudan viral etkiye dair kanıtlar da vardır. HBV DNA'sının retinoid asit reseptörü alfa geni ve insan siklin A geni içinde entegrasyonu gözlemlenmiştir; bu iki gen de hücre büyümede önemli rol oynar. Hepatit Bx (HBx) gen ürününün, büyüme kontrolüyle ilişkili çeşitli hücre genlerinin transkripsiyonel aktivasyonu ile HCC'ye neden olduğu düşünülmektedir. HBx, aynı zamanda p53 ile etkileşime girerek tümör süpresör etkisine de müdahale eder.

HCV, DNA ara formu olmayan bir RNA virüsüdür ve bu nedenle hepatosit DNA'sına entegre olamaz. HBV'nin aksine, HCV'nin kronik enfeksiyona (%10: HBV vs %60-%80: HCV) ve siroza (20 kat artış) yol açma olasılığı daha yüksektir (8). Transfüzyon ilişkili HCV ve sonrasında gelişen HCC arasındaki tipik süre yaklaşık 30 yıl (HBV'de ise 40-50 yıl). HCV ile ilişkili HCC hastalarında siroz daha sık ve tanı anında ilerlemiş durumdadır. HBV ile ilişkili HCC'de hastaların sadece yarısında siroz vardır. HCV ile ilişkili sirozda HCC gelişme riski yılda %5 iken, HBV ile ilişkili sirozda bu oran %0,5/yıldır.

HCC patogenezinde yer alan moleküler yolları belirlemek için kapsamlı çabalar sarf edilmiştir (9). HCC hücrelerinde yaygın olarak bulunan anormallikler arasında, TP53'te somatik mutasyonlar veya heterozigotluk kaybı ile ilişkili hücre döngüsü düzensizliği (1), CDKN2A veya RB1'in baskılanması veya CCND1 aşırı ekspresyonu (2); VEGF, PDGF ve ANGPT23'ün aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonunun eşlik ettiği anjiyogenez; nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi sağkalım sinyallerinin aktivasyonunun bir sonucu olarak apoptozun önlenmesi ve TERT'nin yeniden aktivasyonu (4) yer alır.

HCC patogenezinde mikroRNA'ların (miR'ler) ve hipermetilasyon gibi epigenetik değişikliklerin önemine dair yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. HCV ile enfekte hastalarda miR-155 seviyeleri önemli ölçüde artar ve miR-155'in aşırı ekspresyonu, artan Wnt sinyali yoluyla beta-kateninin nükleer birikimi ile ilişkilidir, dolayısıyla bu yolun HCV ile ilişkili HCC'de rol oynadığını gösterir (10).

Alkol ilişkili Hepatokarsinogenez

Kronik alkol tüketimi karaciğerde oksidatif strese, inflamasyona, siroza ve HCC gelişimine zemin hazırlar. Etanol, alkol dehidrojenazlar ve sitokrom P-450 tarafından metabolize edilerek asetaldehit ve reaktif oksijen türevlerine (ROS) dönüşür. Asetaldehit, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak mitokondriye doğrudan zarar vererek apoptozu başlatır. P-450 metabolizması, lipid tüketimine ve peroksidasyona, protein oksidasyonuna ve DNA eklentilerinin oluşumuna neden olan ROS üretimine yol açar (11). Alkol, monosit aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokin üretimine yol açar. Oksidatif stres,

melidir. Bu hasta popülasyonunda kullanılan sistemik tedaviler arasında kemoterapiler, VEGF inhibitörleri ve ICI'leri bulunur; ancak bunların etkinliğini doğrulamak ve en etkili oldukları hasta alt

grubunu/gruplarını belirlemek için bu nadir hastalıkla ilgili daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (257).

KAYNAKLAR

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29(1):62–67.
- Yu MW, Yang YC, Yang SY, et al. Androgen receptor exon 1 CAG repeat length ve risk of hepatocellular carcinoma in women. *Hepatology* 2002;36(1): 156–163.
- Kim WR, Gores GJ, Benson JT, et al. Mortality ve hospital utilization for hepatocellular carcinoma in the United States. *Gastroenterology* 2005;129(2): 486–493.
- Chang MH, Chen THH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: The effect ve problems. *Clin Cancer Res* 2005;11(21):7953–7957.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma ve hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256): 1129–1133.
- Yuen MF, Tanaka Y, Fong DYT, et al. Independent risk factors ve predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50(1):80–88.
- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus ve hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5(3):215–229.
- Hoshida Y, Toffanin S, Lachenmayer A, et al. Molecular classification ve novel targets in hepatocellular carcinoma: Recent advancements. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):35–51.
- Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y, et al. Whole-genome mutational landscape ve characterization of noncoding ve structural mutations in liver cancer. *Nat Genet* 2016;48(5):500–509.
- Seitz HK, Stickel F. Risk factors ve mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol ve oxidative stress. *Biol Chem* 2006; 387(4):349–360.
- Osna NA, Clemens DL, Donohue TM Jr. Ethanol metabolism alters interferon gamma signaling in recombinant HepG2 cells. *Hepatology* 2005;42(5): 1109–1117.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease ve nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound ve liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology* 2011;140(1):124–131.
- Ascha MS, Hanounah IA, Lopez R, et al. The incidence ve risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):1972–1978.
- Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, et al. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss ve promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016;531(7593): 253–257.
- Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128(10):2436–2443.
- Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(11):1761–1766.
- Gao J, Xie L, Yang WS, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma – current status ve perspectives. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(3):743–752.
- Henderson BE, Preston-Martin S, Edmondson HA, et al. Hepatocellular carcinoma ve oral contraceptives. *Br J Cancer* 1983;48(3):437–440.
- Ha NB, Ha NB, Ahmed A, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2012;23(3):455–462.
- Torbenson M. Hepatic adenomas: Classification, controversies, ve consensus. *Surg Pathol Clin* 2018;11(2):351–366.
- Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP70, glycican 3, ve glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45(3):725–734.
- Kim TH, Kim SY, Tang A, et al. Comparison of international guidelines for non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol* 2019;25(3):245–263.
- Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1):97–104.
- Bialecki ES, Ezenkwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy ve non-invasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(3):361–368.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual ve the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471–1474.
- Kaseb AO, Hassan MM, Lin E, et al. V-CLIP: Integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials. *Cancer* 2011;117(11): 2478–2488.
- Leung TWT, Tang AMY, Zee B, et al. Construction of the Chinese University- Prognostic Index for hepatocellular carcinoma ve comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, ve the Cancer of the Liver Italian Program staging system: A study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94(6):1760–1769.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999;31(1): 133–141.
- Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value ve limitations, ve a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38(3):207–215.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329–338.
- Pinato DJ, Sharma R, Allara E, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66(2):338–346.
- Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional ve genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nat Rev Cancer* 2015;15(11): 653–667.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive ve integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell* 2017;169(7): 1327–1341.e23.
- Greten TF, Wang XW, Korangy F. Current concepts of immune based treatments for patients with HCC: From basic science to novel treatment approaches. *Gut* 2015;64(5):842–848.
- Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, et al. Gene expression in fixed tissues ve outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(19): 1995–2004.
- Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations ve molecular tumour classification. *J Hepatol* 2017;67(4):727–738.
- Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Hepatol Int* 2008; 2(1):17–30.
- Ma WJ, Wang HY, Teng LS. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level ve prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Oncol* 2013;11:212.
- Santambrogio R, Opoche E, Costa M, et al. Hepatic resection for “BCLC stage A” hepatocellular carcinoma. The prognostic role of alpha-fetoprotein. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):426–434.
- Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: Long-term results ve prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014;270(3):900–909.
- Kao WY, Chiou YY, Hung HH, et al. Serum alpha-fetoprotein response can predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation therapy. *Clin Radiol* 2012;67(5):429–436.
- Hameed B, Mehta N, Sapiochin G, et al. Alpha-fetoprotein level >1000 ng/ mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014;20(8):945–951.
- Wang Y, Chen Y, Ge N, et al. Prognostic significance of alpha-fetoprotein status in the outcome of hepatocellular carcinoma after treatment of transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3540–3546.
- Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, et al. Prognostic factors ve predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017;67(5):999–1008.
- Cheng AL, Hsu C, Chan SL, et al. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;72(2):307–319.
- Kobayashi K, Yamaguchi T, Denys A, et al. Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience. *Surgery* 2020; 167(6):917–923.
- Gabr A, Riaz A, Mouli S, et al. Modified radiation lobectomy: An evolving paradigm to convert patients to liver resection candidacy. *Semin Intervent Radiol* 2019;36(4):343–348.
- Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250(6):922–928.
- Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, et al. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome ve survival. *Surgery* 2009;145(4):399–405.
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery ve partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356(15):1545–1559.
- Zhang CW, Dou CW, Zhang XL, et al. Simultaneous transcatheter arte-

- rial chemoembolization ve portal vein embolization for patients with large hepatocellular carcinoma before major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2020;26(30):4489–4500.
53. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: How I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(1):31–37.
 54. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *J Am Coll Surg* 2001;192(1):38–46.
 55. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Univariate ve multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003;237(4):536–543.
 56. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, et al. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249(5):799–805.
 57. Yang LY, Fang F, Ou DP, et al. Solitary large hepatocellular carcinoma: A specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2009;249(1):118–123.
 58. Wang J, Xu LB, Liu C, et al. Prognostic factors ve outcome of 438 Chinese patients with hepatocellular carcinoma underwent partial hepatectomy in a single center. *World J Surg* 2010;34(10):2434–2441.
 59. Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, et al. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2012;118(19):4725–4736.
 60. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate ve advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014;260(2):329–340.
 61. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, et al. Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. *Ann Surg* 2014;259(2):336–345.
 62. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, et al. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015;102(1):85–91.
 63. Qi X, Wang D, Su C, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review ve meta-analysis. *Oncotarget* 2015;6(21):18715–18733.
 64. Kim JY, Sinn DH, Gwak GY, et al. Transarterial chemoembolization versus resection for intermediate-stage (BCLC B) hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(2):250–258.
 65. Azoulay D, Audureau E, Bhangui P, et al. Living or brain-dead donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A multicenter, western, intent-to-treat cohort study. *Ann Surg* 2017;266(6):1035–1044.
 66. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan. *Cancer Sci* 2017;108(7):1414–1420.
 67. Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, et al. A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma: 1985–2000. *Surgery* 2002;131(1 Suppl):S153–S158.
 68. Wu CC, Cheng SB, Ho WM, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2005;92(3):348–355.
 69. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005;242(2):252–259.
 70. Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245(1):36–43.
 71. Cucchetti A, Zhong J, Berhane S, et al. The chances of hepatic resection curing hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;72(4):711–717.
 72. Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218(2): 145–151.
 73. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693–699.
 74. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl* 2017;23(6):836–844.
 75. Grigorie R, Alexandrescu S, Smira G, et al. Curative intent treatment of hepatocellular carcinoma – 844 cases treated in a general surgery ve liver transplantation center. *Chirurgia (Bucur)* 2017;112(3):289–300.
 76. Hsueh KC, Lee TY, Kor CT, et al. The role of liver transplantation or resection for patients with early hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2016;37(3):4193–4201.
 77. Piros L, Fehérvári I, Görög D, et al. Examinations of factors influencing survival of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A single-center experience from budapest. *Transplant Proc* 2015;47(7):2201–2206.
 78. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transpl* 2009;15(8):859–868.
 79. Herrero JL, Sangro B, Pardo F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl* 2008;14(3):272–278.
 80. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13(3):391–399.
 81. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394–1403.
 82. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35–43. doi:10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
 83. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7(11):2587–2596.
 84. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: A 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007;246(3):502–509.
 85. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007;25(4): 310–312.
 86. Canter RJ, Patel SA, Kennedy T, et al. Comparative analysis of outcome in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the milan criteria treated with liver transplantation versus partial hepatectomy. *Am J Clin Oncol* 2011;34(5):466–471.
 87. Gunay Y, Guler N, Yaprak O, et al. Living donor liver transplantation outcomes for hepatocellular carcinoma beyond Milan or UCSF criteria. *Indian J Surg* 2015;77(Suppl 3):950–956.
 88. Hong SK, Lee KW, Kim HS, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Seoul National University. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5(6):453–460.
 89. Lee EC, Kim SH, Shim JR, et al. Small-for-size grafts increase recurrence of hepatocellular carcinoma in liver transplantation beyond Milan criteria. *Liver Transpl* 2018;24(1):35–43.
 90. Lee S, Song GW, Kim KW, et al. Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma within or beyond the Milan criteria: Comparable long-term outcomes. *Transplant Proc* 2021;53(1):92–97.
 91. Lai Q, Sapisochin G, Gorgen A, et al. Evaluation of the intention-to-treat benefit of living donation in patients with hepatocellular carcinoma awaiting a liver transplant. *JAMA Surg* 2021;156(9):e213112.
 92. Yadav DK, Chen W, Bai X, et al. Salvage liver transplant versus primary liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant* 2018;23:524–545.
 93. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234(3):954–960.
 94. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Ann Surg* 2004;240(5):900–909.
 95. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017;67(1):92–99.
 96. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: Outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004;10(3):449–455.
 97. Nugent FW, Gunturu K, Stuart KE, et al. A randomized phase II study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):e15677-e. Available on https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.223.
 98. Chen LT, Chen MF, Li LA, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg* 2012;255(1):8–17.
 99. Chen ZH, Zhang XP, Zhou TF, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review ve meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(11):2188–2196.
 100. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1344–1354.
 101. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, et al. Neoadjuvant ve adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002;3(10):593–603.
 102. Afdhal NH. A fixed-dose combination of sofosbuvir ve ledipasvir for Hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014;10(12):815–817.
 103. Reig M, Boix L, Mariño Z, et al. Liver cancer emergence associated with antiviral treatment: An immune surveillance failure? *Semin Liver Dis* 2017; 37(2):109–118.
 104. Shen JY, Li C, Wen TF, et al. Transplantation versus hepatectomy for HCC beyond the Milan criteria: A propensity score analysis. *Int J Surg* 2017;44:33–42.
 105. Lim KC, Chow PKH, Allen JC, et al. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2012;99(12):1622–1629.
 106. Lee KK, Kim DG, Moon IS, et al. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101(1):47–53.
 107. Facciuto ME, Rochon C, Pandey M, et al. Surgical dilemma: Liver resection

- or liver transplantation for hepatocellular carcinoma ve cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within ve outwith Milan criteria. HPB (Oxford) 2009;11(5):398–404.
108. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaoli M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transplant* 2008;8(6):1177–1185.
 109. Shah SA, Cleary SP, Tan JCC, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: Defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2608–2614.
 110. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, et al. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection ve transplantation: Impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007;245(1):51–58.
 111. Cucchetti A, Vitale A, Del Gaudio M, et al. Harm ve benefits of primary liver resection ve salvage transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2010;10(3):619–627.
 112. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival ve pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235(3):373–382.
 113. Lerut J, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer selection systems ve liver transplantation: From the tower of babel to an ideal comprehensive score. *Updates Surg* 2021;73(5):1599–1614.
 114. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): A randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):947–956.
 115. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, ve percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151–1156.
 116. Tsai WL, Cheng JS, Lai KH, et al. Clinical trial: Percutaneous acetic acid injection vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma—a long-term follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(3):304–311.
 117. Weis S, Franke A, Mössner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003046.
 118. Cha DI, Lee MW, Rhim H, et al. Therapeutic efficacy ve safety of percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas in high risk locations. *Korean J Radiol* 2013;14(2):240–247.
 119. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976;39(2):69–76.
 120. Ward RC, Healey TT, Dupuy DE. Microwave ablation devices for interventional oncology. *Expert Rev Med Devices* 2013;10(2):225–238.
 121. Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg* 2012;215(3):379–387.
 122. Silk MT, Wimmer T, Lee KS, et al. Percutaneous ablation of peribiliary tumors with irreversible electroporation. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(1):112–118.
 123. Niessen C, Igl J, Pregler B, et al. Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible electroporation: A prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26(5):694–702.
 124. Lu DSK, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(10):1267–1274.
 125. Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(5):317–325.
 126. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety ve efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: A prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):171–178.
 127. Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol* 2012;4(9):256–261.
 128. Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2008;12(1):192–198.
 129. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy ve partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243(3):321–328.
 130. Liang HH, Chen MS, Peng ZW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: A retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3484–3493.
 131. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation ve surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252(6):903–912.
 132. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation ve surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57(4):794–802.
 133. Wang Y, Luo Q, Li Y, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: A meta-analysis of randomized ve nonrandomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(1):e84484.
 134. Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A systematic review ve meta-analysis. *Ann Surg* 2021;273(4):656–666.
 135. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017;104(13):1775–1784.
 136. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12(9):e0184597.
 137. Lee HJ, Kim JW, Hur YH, et al. Combined therapy of transcatheter arterial chemoembolization ve radiofrequency ablation versus surgical resection for single 2–3 cm hepatocellular carcinoma: A propensity-score matching analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(9):1240–1247.e3.
 138. Melstrom LG, Warner SG, Woo Y, et al. Selecting incision-dominant cases for robotic liver resection: Towards outpatient hepatectomy with rapid recovery. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2018;7(2):77–84.
 139. Magistri P, Catellani B, Frassoni S, et al. Robotic liver resection versus percutaneous ablation for early HCC: Short- ve long-term results. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3578.
 140. Elnekave E, Erinjeri JP, Brown KT, et al. Long-term outcomes comparing surgery to embolization-ablation for treatment of solitary HCC <7 cm. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2881–2886.
 141. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization ve RF ablation versus RF ablation alone: A prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262(2):689–700.
 142. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(4):426–432.
 143. Xia Y, Li J, Liu G, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(2):255–263.
 144. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression ve reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140(2):497–507.e2.
 145. Duinincq G, Lopez-Aguir AG, Lee RM, et al. Optimizing cancer care for hepatocellular carcinoma at a safety-net hospital: The value of a multidisciplinary disease management team. *J Surg Oncol* 2019;120(8):1365–1370.
 146. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734–1739.
 147. Lee KH, Liapi E, Vossen JA, et al. Distribution of iron oxide-containing Embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: Evaluation with MR imaging ve implication for therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(10):1490–1496.
 148. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016;34(17):2046–2053. doi:10.1200/JCO.2015.64.0821.
 149. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(5):1164–1171.
 150. Park JW, Kim YJ, Kim DY, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STA trial. *J Hepatol* 2019;70(4):684–691.
 151. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: Multicenter radiology-pathology correlation ve survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014; 60(1):192–201.
 152. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151(6):1155–1163.e2.
 153. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1913–1921.
 154. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy ve safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced ve inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1624–1636.
 155. Goin JE, Salem R, Carr BI, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: Factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(2 Pt 1):205–213.
 156. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma ve liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(31):

- 3980–3986.
157. Klein J, Dawson LA, Jiang H, et al. Prospective longitudinal assessment of quality of life for liver cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):16–25.
 158. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1237–1248.
 159. Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: Avoidance ve amelioration. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(4):256–263.
 160. Feng M, Normolle D, Pan CC, et al. Dosimetric analysis of radiation-induced gastric bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):e1–e6.
 161. Yoon HI, Koom WS, Lee JJ, et al. The significance of ICG-R15 in predicting hepatic toxicity in patients receiving radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012;32(7):1165–1171.
 162. Stenmark MH, Cao Y, Wang H, et al. Indocyanine green for individualized assessment of functional liver reserve in patients undergoing liver radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(2, supplement):S26–S27. Available on [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)00743-8/fulltext?relatedArticles](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00743-8/fulltext?relatedArticles).
 163. Balter JM, Brock KK, Litzenberg DW, et al. Daily targeting of intrahepatic tumors for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):266–271.
 164. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8739–8747.
 165. Mornex F, Girard N, Beziat C, et al. Feasibility ve efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1152–1158.
 166. Seong J, Lee JJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns ve clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29(2):147–152.
 167. Shim SJ, Seong J, Han KH, et al. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25(6):1189–1196.
 168. Huang YJ, Hsu HC, Wang CY, et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1155–1163.
 169. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy ve safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):661–669.
 170. Blomgren H, Lax I, Näslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34(6):861–870.
 171. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary ve metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006;45(7):831–837.
 172. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I ve II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1631–1639.
 173. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12(3):218–225.
 174. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2014;111(3):412–417.
 175. Bibault JE, Dewas S, Vautravers-Dewas C, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Prognostic factors of local control, overall survival, ve toxicity. *PLoS One* 2013;8(10):e77472.
 176. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):40–47.
 177. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(5):452–459.
 178. Kim N, Cheng J, Jung I, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;73(1):121–129.
 179. Lee J, Shin IS, Yoon WS, et al. Comparisons between radiofrequency ablation ve stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses ve a systematic review. *Radiother Oncol* 2020;145:63–70.
 180. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: The University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115(23):5499–5506.
 181. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma ve intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(5):460–468.
 182. Kasuya G, Kato H, Yasuda S, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer* 2017;123(20):3955–3965.
 183. Abou-Alfa GK, Venook AP. The impact of new data in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2008;10(3):199–205.
 184. Poon RTP, Ho JWY, Tong CSW, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor ve endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2004;91(10):1354–1360.
 185. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity ve targets the RAF/MEK/ERK pathway ve receptor tyrosine kinases involved in tumor progression ve angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(19):7099–7109.
 186. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4293–4300.
 187. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–390.
 188. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy ve safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25–34.
 189. Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) ve Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010;15(3):285–292.
 190. Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, et al. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):2090–2098.
 191. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3517–3524.
 192. Toh HC, Chen PJ, Carr BI, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable ve metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013;119(2):380–387.
 193. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical ve biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2992–2998.
 194. Cheng A-L, Finn RS, Qin S, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4001.
 195. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163–1173.
 196. Sun W, Sohal D, Haller DG, et al. Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, ve oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117(14):3187–3192.
 197. Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma ve predictors of outcome: Final results of a phase II trial. *Oncology* 2012;82(2):67–74.
 198. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(6):559–566.
 199. Alavi AS, Acevedo L, Min W, et al. Chemoresistance of endothelial cells induced by basic fibroblast growth factor depends on Raf-1-mediated inhibition of the proapoptotic kinase, ASK1. *Cancer Res* 2007;67(6):2766–2772.
 200. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, et al. Roles of the RAF/MEK/ERK ve PI3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation ve drug resistance. *Adv Enzyme Regul* 2006;46:249–279.
 201. Hoffmann K, Franz C, Xiao Z, et al. Sorafenib modulates the gene expression of multi-drug resistance mediating ATP-binding cassette proteins in experimental hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2010;30(11):4503–4508.
 202. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *JAMA* 2010;304(19):2154–2160.
 203. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(4_suppl):192.
 204. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of treatment with sorafenib plus doxorubicin vs sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(11):1582–1588.
 205. El Dika I, Capanu M, Chou JF, et al. Phase II trial of sorafenib ve doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma after disease progression on sorafenib. *Cancer Med* 2020;9(20):7453–7459.
 206. Zaanan A, Williet N, Hebbat M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: A large multicenter AGE0 study. *J Hepatol* 2013;58(1):81–88.
 207. Assenat E, Boige V, Thézenas S. Sorafenib (S) alone versus S combined with gemcitabine ve oxaliplatin (GEMOX) in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Final analysis of the randomized phase II GONEXT trial (UNICANCER/FFCD PRODIGE 10 trial). *J Clin Oncol* 2013;31(15_suppl):4028.
 208. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised,

- double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064): 56–66.
209. Chu JS, Ge FJ, Zhang B, et al. Expression ve prognostic value of VEGFR-2, PDGFR- β , ve c-Met in advanced hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32(1):16.
 210. Heideman DAM, Overmeer RM, van Beusechem VW, et al. Inhibition of angiogenesis ve HGF-cMET-elicited malignant processes in human hepatocellular carcinoma cells using adenoviral vector-mediated NK4 gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2005;12(12):954–962.
 211. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):55–63.
 212. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Second-line tivantinib (ARQ 197) vs placebo in patients (Pts) with MET-high hepatocellular carcinoma (HCC): Results of the METIV-HCC phase III trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4000.
 213. Verslype C, Cohn AL, Kelley RK. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma: Results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 2012;30(15_suppl):4007.
 214. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced ve progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54–63.
 215. Kelley RK, Ryoo BY, Merle P, et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. *ESMO Open* 2020;5(4):e000714.
 216. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135(6):1972–1983, 1983. e1–e11.
 217. Zhu AX, Abrams TA, Miskand R, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117(22):5094–5102.
 218. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(1):57–67.
 219. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: Results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3509–3516.
 220. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, et al. A phase II ve biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6614–6623.
 221. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double-blind, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):859–870.
 222. Zhu AX, Kang Y-K, Yen CJ, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) ve elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4003.
 223. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma ve increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):282–296.
 224. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(2):172–179.
 225. Ensor CM, Holsberg FW, Bomalaski JS, et al. Pegylated arginine deiminase (ADI-SS PEG20,000 mw) inhibits human melanomas ve hepatocellular carcinomas in vitro ve in vivo. *Cancer Res* 2002;62(19):5443–5450.
 226. Izzo F, Marra P, Beneduce G, et al. Pegylated arginine deiminase treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Results from phase I/II studies. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1815–1822.
 227. Abou-Alfa GK, Qin S, Ryoo B-Y, et al. Phase III randomized study of second line ADI-peg 20 (A) plus best supportive care versus placebo (P) plus best supportive care in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):4017.
 228. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation ve expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088): 2492–2502.
 229. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019;30:v874–v875.
 230. Bristol Myers Squibb Statement on Opdivo® (nivolumab) Monotherapy Post-Sorafenib Hepatocellular Carcinoma U.S. Indication [press release]. Bristol Myers Squibb, July 23, 2021.
 231. Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, et al. Efficacy ve safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):e204564.
 232. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7): 940–952.
 233. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38(3):193–202.
 234. Merck Announces KEYTRUDA® (pembrolizumab) Met Primary Endpoint of Overall Survival (OS) in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib [press release]. Merck, September 27, 2021.
 235. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma ve chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59(1):81–88.
 236. Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, efficacy, ve pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Randomized expansion of a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2021;39(27):2991–3001.
 237. IMFINZI plus tremelimumab significantly improved overall survival in HIMALAYA Phase III trial in 1st-line unresectable liver cancer [press release]. AstraZeneca, October 15, 2021.
 238. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis ve modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 2009;8(7):1761–1771.
 239. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12624.
 240. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894–1905.
 241. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2960–2970.
 242. Llovet JM, Kudo M, Cheng A-L, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for the first-line treatment of patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 LEAP-002 study. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl).
 243. Exelixis ve Ipsen Announce Cabozantinib in Combination with an Immune Checkpoint Inhibitor Significantly Improved Progression-Free Survival in Phase 3 COSMIC-312 Pivotal Trial in Patients with Previously Untreated Advanced Liver Cancer [press release]. Exelixis, June 28, 2021.
 244. Liu H, Xu Y, Xiang J, et al. Targeting alpha-fetoprotein (AFP)-MHC complex with CAR T-Cell therapy for liver cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(2):478–488.
 245. Abou-Alfa GK, Puig O, Daniele B, et al. Randomized phase II placebo controlled study of codrituzumab in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65(2):289–295.
 246. Shi D, Shi Y, Kaseb AO, et al. Chimeric antigen receptor-glypican-3 T-Cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: Results of phase I trials. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3979–3989.
 247. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety ve efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) ve Child-Pugh A versus B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4(2):40–44.
 248. Piperdi B, McGuire B, P M, et al. Second interim analysis of GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Unresectable HCC ve of Its Treatment with Sorafenib): Sorafenib treatment ve safety in U.S. patients with Child-Pugh B status. *J Clin Oncol* 2012;suppl 4.
 249. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et al. Phase I ve pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1800–1805.
 250. El-Khoueiry A, Meyer T, Cheng A, et al. SO-9 Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma ve Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo. *Ann Oncol* 2020;31:S220.
 251. Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma ve Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75(3):600–609.
 252. Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG, et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997;26(4):877–883.
 253. El-Gazzaz G, Wong W, El-Hadady MK, et al. Outcome of liver resection ve transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000;13 Suppl 1:S406–S409.
 254. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, et al. Clinicopathologic characteristics ve survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: Data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6(1):3–9.
 255. Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mazariegos G, et al. Analysis of national ve single-center incidence ve survival after liver transplantation for hepatoblastoma: New trends ve future opportunities. *Surgery* 2013;153(2):150–159.
 256. Makhlof HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: A clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999;85(3):562–582.
 257. Rosenberg A, Agulnik M. Epithelioid hemangioendothelioma: Update on diagnosis ve treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(4):19.



Tushar Patel, Kabir Mody, ve Sunil Krishnan

Çeviren : Seda Jeral

GİRİŞ

Safrayolları, intrahepatik ve ekstrahepatik safrayollarını ve safrakesesini içerir. Kanserler intrahepatikduktüllerden Vaterampullasına kadar tüm yol boyunca safrayolu epiteli ile ilişkili olabilir.

Kolanjiyokarsinomlar (CCA) intrahepatik veya ekstrahepatik safrakanalları ile ilişkili kanserlerdir. *Kolanjiyokarsinom* terimi; risk faktörleri, prezentasyon, doğal seyir ve yönetimaçısından farklılık gösterenüç farklı tümör tipini kapsamaktadır.1 İntrahepatikCCA'lar (iCCA'lar) ikinci dereceden kanalların ötesindeintrahepatik safrayollarından kaynaklanır. DistalekstrahepatikCCA'lar (dCCA'lar), papillaya kadar sistik kanal ile birleşim yerine kadar uzanan ortak hepatik kanaldan kaynaklanır. PerihilerCCA'lar (pCCA'lar) karaciğerindeki ikinci dereceden duktalbölümünden ve sistik kanalla birleştiği yere kadar uzanan büyükekstraselüler kanallardan kaynaklanır. CCA'lara ek olarak safrakesesi kanseri (GBC) ve bazı ampuller kanserler de safrayollarından kaynaklanır.

Bu bölümde iCCA'ların, pCCA'ların ve dCCA'ların ve GBC'nin sunumu, tanısı ve yönetimi ayrı ayrı açıklanmaktadır.

Periampullertümörler safrayollarının yanı sıra pankreas, duodenum veya ampuller dokulardan da kaynaklanabilir. Safrayolu kökenliperiampullertümörlerinprezentasyonu, değerlendirilmesi ve yönetimidigerperiampullertümör tipleri olan pankreas, duodenal veya ampullertümörler ile aynıdır. Çoğu durumda, köken doku tipi arasındaki ayrım belirsizdir veya yalnızca histopatolojik incelemede yapılabilir. Bu kanserler bu bölümdeaçıklanmamıştır.

Bir grup olarak, safrayolları kanserleri nadirdir. Yönetimleri; hepatobiliyer cerrahlar, hepatologlar, gastroenterologlar, tanısall ve girişimsel radyologlar, patoloğlar ve medikal ve radyasyon onkologlarınıçeren deneyimli bir ekip tarafından multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Gerekli uzmanlık yerel olarak mevcut değilse, ilgili deneyime sahip deneyimli merkezlere erken sevk düşünülmelidir.

SAFRAYOLLARI ANATOMİSİ

Safrayolları, safranın karaciğerdenbağırsağataşınmasından sorumludur. Safrakanallarının gelişimkarışık hücreler arası etkileşimler ve sinyalizasyon gerektirir. Notch sinyali, normal safrakanallarının oluşumuna yol açan hem biliyerfarklılaşma hem de morfogenezin kritik bir belirleyicisidir. KaraciğerprogenitörhücrelerindeNotch'un aktivasyonu biliyer kanal hücrelerinefarklılaşma ile sonuçlanırken, hepatiklobüldeNotch sinyalinin aktivasyonu ektopikbiliyerfarklılaşmayı ve kanal oluşumunuteşvik eder. Deneyisel olarak yetişkinfare hepatositlerinde zorlanan Notch sinyali, biliyer bir fenotipe yeniden programlanmalarına neden olur ve CCA oluşumuyasonuçlanabilir.

Karaciğerinde, hepatik arter ve portal ven dalları ile birlikte safrakanalları, karaciğerin her bir lobülüne yönlendirilen portal triadioluşturur. Yetişkin karaciğeri, kan akışı ve venöz drenajla belirlenen sekiz segmente bölünmüştür. Bu segmentler, cerrahi rezeksiyonu belirler ve yönlendirir. Sol ana hepatik kanal umbilikalfissürün tabanında karaciğerdençıkar ve sağ ana hepatik kanal V ve VI seg-

mentleri arasında karaciğerdençıkar. Kaudat lob çok sayıda küçük dal aracılığıyla doğrudan sol ana hepatik kanala drene olur.

Sağ ve sol hepatik kanalların birleşmesi hilumda gerçekleşir. Porta hepatissağdan sola doğru safrakanalı, portal ven ve hepatik arterden oluşur. Hilumda portal venposteriorda yer alır, sağ hepatik arter genellikle safrakanalı ile portal ven arasından geçer ve sistik arter safrakanalının anteriorundangeçer. Hilumda portal venin ve hepatik arterin safrakanalına yakınlığı, pCCA'dan erken damar tutulumuna veya tıkanıklığına yol açarak cerrahi rezeksiyon için seçenekleri etkiler. Arteriyel anomaliler yaygındır ve tanınmazsa porta hepatisiçindediseksiyon sırasında yanlışlıkla yaralanmaya yol açabilir.

Sistik kanal, sağ ve sol kanalların birleşme noktasına yakın veya daha ileride duodenum yakınında ortak kanala girebilir. Ayrıca, sistik kanal sağ hepatik kanala da girebilir. Distal safrakanalı, pankreas başının arkasında seyreder ve ardından Vaterampullasına giden ortak bir kanalda pankreatik kanala katılır.

Safrakanallarının lenf nodu drenajı; önce superiorpankreatikoduodenal, retroportal veya uygunhepatiknodlarıve ardından peri-pankreatik, çölyak ve interaortokaval lenfnodlarını içerir. Portal venebağlıvenöz dallar veya tümörleilişkili lenf nodlarının safrakanalına, portal vene, hepatik artere veya pankreas başınafiksasyonu nedeniyle porta hepatisteki lenf nodlarınınçıkarılması zor olabilir. Bununla birlikte, çok merkezli bir kohort çalışması, lenf düğümü metastazlarının varlığının hastanın hayatta kalımını önemli ölçüde olumsuz etkilediğini (hazardratio [HR], 2.21; P < .001) ve iCCA için lenf nodudiseksiyonunun sağkalım faydasını açıklayabileceğini bildirdi.

Primertümörün safrakesesi içindeki yeri ve portal ven, hepatik arter ve safrakanalının yakınlığı, bu tümörün cerrahi yönetiminde önemli faktörlerdir. Safrakesesi karaciğerinIVb ve V segmentlerine bağlıdır ve bu segmentler safrakesesinin fundus ve gövdesindekitümörlerde erken dönemde tutulabilir. Safrakesesi ince bir mukozal duvara, dar bir laminapropriyaya ve sadece tek bir kas tabakasına sahiptir. Bu tabaka bir kez delindiğinde, tümör ana lenfatik ve vasküler kanallara erişerek erken lenfatik ve hematojen yayılımaya yol açabilir. İnfundibulum veya sistik kanal tümörleri de ortak safrakanalını tıkayabilir ve portal veni tutabilir.

Safrakesesinin lenfatik drenajı önce sistik ve perikoledokaldüğümlieriçerir, ardından pankreasın posteriorundakidüğümlere, portal vene ve ortak hepatik artere uzanır. Son olarak, akış interaortokaval, çölyak ve superiomezenterik arter lenf düğümlerineulaşır. Pankreas başı ve portal veninposteriorundanodtaşıyanayağ dokusu erken dönemde tutulabilirken hiluma drenaj gerçekleşmez. Perikoledokaldüğümlierdeninteraortokavaldüğümlieredoğrudanbağlantılar olabilir ve bu da bölgesel lenf nodudiseksiyonu ile hastalığın yayılmasını kontrol etme yeteneğini sınırlar.

Üst karın bölgesi, omurilik, böbrekler, karaciğer, mide, duodenum ve ince bağırsak gibi radyasyona toleransı nispeten düşük olan birçok organı içerir. Risk altındaki bu organların toleransı, radyasyon tedavisinde kullanılan doza önemli sınırlamalar getirmektedir.

değişikliklerinin kadın cinsiyet, ilerlemiş hastalık ve genç yaş (≤ 40) ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. 146 Monoklonal antikorlar ve spesifik kinaz inhibitörleri de dahil olmak üzere şu anda kullanımda olan veya geliştirilmekte olan bir dizi *FGFR inhibitörü*, *FGFR* değişiklikleri, özellikle de *FGFR2* füzyonları olan hastalarda klinik aktivite göstermiştir ve bu ajanlardan ikisi şu anda CCA'lı hastalarda kullanım için FDA onaylıdır.

FGFR1-3'ün seçici, güçlü, oral bir inhibitörü olan Pemigatinib, *FGFR2* füzyonu veya başka bir yeniden düzenleme ile daha önce tedavi edilmiş, rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik kolanjiyokarsinom tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı ilk kinaz inhibitörüdür. Bu onay, tek-kollu, çok-kohortlu, faz 2 FIGHT- 202 çalışmasının %36 objektif yanıt oranı, 6,9 aylık medyan progresyonsuz sağkalım ve 21,1 aylık medyan genel sağkalım gösteren sonuçlarına dayanmaktadır. 147 Bir başka *FGFR1-3* selektif oral tirozin kinaz inhibitörü olan infigratinib, CCA hastaları için FDA tarafından onaylanan ikinci *FGFR2* inhibitörü olmuştur. Bu, *FGFR2* füzyonu veya yeniden düzenlemesi olan daha önce tedavi edilmiş, rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik kolanjiyokarsinomlu 108 hastanın dahil edildiği çok merkezli açık etiketli tek kollu bir çalışmanın sonuçlarına dayanıyordu. Objektif yanıt oranı %23 olup, 1 tam yanıt ve 24 kısmi yanıt elde edilmiştir. Medyan yanıt süresi 5 aydı. Yanıt veren 23 hastadan 8'i yanıtı 6 ay veya daha uzun sürmüştür. *FGFR2* füzyonları veya yeniden düzenlemeleri olan rezeke edilemeyen/metastatik CCA'da gemesitabin artı sisleptinekarşi birinci basamak pemigatinibin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren bir randomize faz 3 çalışması devam etmektedir (FIGHT-302, NCT03656536). Benzer şekilde, birinci basamak oral nonselektif *FGFR* inhibitörleri infigratinib (PROOF, NCT03773302) ve futibatinibin (FOENIX-CCA3, NCT04093362) *FGFR2* füzyonları veya yeniden düzenlenmeleri olan rezeke edilemeyen/metastatik CCA'da gemesitabin artı sisleptinekarşi etkinlik ve güvenliğini değerlendiren faz 3 çalışmalarını umut verici ön faz II verilerine dayanarak devam etmektedir 148-150.

IDH Mutasyon Hedeflemesi

IDH1/IDH2 mutasyonları iCCA'nın %10-%28'inde gözlenmiştir. 151, 152 Şimdi, faz 3 randomize ClarIDHy denemesinden elde edilen verilere dayanarak, FDA, *IDH1* mutasyonu olan yetişkinlerin önceden tedavi edilmiş, lokal olarak ileri veya metastatik kolanjiyokarsinomun tedavisi için seçici, küçük molekül bir inhibitör olan Ivosidenib'in kullanımını onaylamıştır.

Faz 3 ClarIDHy çalışmasında ivosidenib, *IDH1*-mutant kemoterapiye dirençli ilerlemiş CCA'lı 185 hastadan oluşan bir kohortta plasebo ile karşılaştırılmış ve progresyon üzerine plasebo dan ivosidenibe geçişe izin verilmiştir. 153 Plaseboya kıyasla ivosidenib ile medyan progresyonsuz sağkalım da iyileşme görüldükçe (mPFS: 2.7 mos vs 1.4 mos, HR 0.37, $P < 0.0001$), genel sağkalım faydası istatistiksel olarak anlamlı değildi (mOS: 10.8 mos vs 9.7 mos, HR 0.69, $P = 0.06$). Güncellenmiş sonuçlar, plaseboya kıyasla ivosidenib ile elde edilen ölüm riskinde %21'lik bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (mOS: 10,3 mos vs 7,5 mos, HR 0,79, $P = 0,093$). 154 Özellikle, çapraz düzeltilmiş mOS plasebo ile 5,1 mos olup, düzeltilmiş HR 0,49'dur ($P < .0001$). 154 *IDH1* ve *IDH2* hedeflemesinin sürekli klinik çalışmada değerlendirilmesi devam etmektedir.

Diğer Hedefler

Diğer hedeflenebilir değişiklikler arasında BRAF V600E mutasyonları 155 ve NTRK füzyonları 156 ve ayrıca HER-2 amplifikasyonları ve mutasyonları yer almaktadır. 157, 158 Özellikle GBC tümörlerinde, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)/neudeğişiklikleri, özellikle de amplifikasyonlar vakaların %19'una kadar ortaya çıkmaktadır ve bu tümörlerde HER2/neu hedeflenmiş tedavi ilk olarak önemli sonuçlar göstermiştir. Bu ve diğer değişikliklere sahip kolanjiyokarsinomun terapötik hedeflenmesine ilişkin veriler ortaya çıkmakta ve bu hastalığa sahip hastaların bakımı için seçenekleri iletmektedir.

KAYNAKLAR

- Patel T. Cholangiocarcinoma—controversies ve challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(4):189–200.
- Waseem D, Tushar P. Intrahepatic, perihilar ve distal cholangiocarcinoma: Management ve outcomes. *Ann Hepatol* 2017;16(1):133–139.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54(1):173–184.
- Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The antecedents of biliary cancer: A primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2009;100(1):178–180.
- Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic ve extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1221–1228.
- Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010;101(3):579–585.
- Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012;57(1):69–76.
- Li M, Li J, Li P, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis ve systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(10):1561–1568.
- Broomé U, Olsson R, Löf L, et al. Natural history ve prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38(4):610–615.
- Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54(5):1842–1852.
- Ono J, Sakoda K, Akita H. Surgical aspect of cystic dilatation of the bile duct. An anomalous junction of the pancreaticobiliary tract in adults. *Ann Surg* 1982;195(2):203–208.
- Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, et al. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 2013;70(7):508–510.
- Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 2005;128(3):620–626.
- El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, et al. Risk of hepatobiliary ve pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009;49(1):116–123.
- Lim JH. Cholangiocarcinoma: Morphologic classification according to growth pattern ve imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):819–827.
- Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, ve a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228(3):385–394.
- Sia D, Tovar V, Moeini A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Pathogenesis ve rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013;32(41):4861–4870.
- Aishima SI, Taguchi KI, Sugimachi K, et al. c-erbB-2 ve c-MET expression relates to cholangiocarcinogenesis ve progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology* 2002;40(3):269–278.
- Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (*IDH1*) ve *IDH2* in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012;17(1):72–79.
- Farshidfar F, Zheng S, Gingras M-C, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct *IDH*-mutant molecular profiles. *Cell Rep* 2017;18(11):2780–2794.
- Singhi AD, Mikiforova MN, Chennat J, et al. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection ve management of patients with malignant bile duct strictures. *Gut* 2020

- 69(1):52–61.
23. Patel T. Increasing incidence ve mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33(6):1353–1357.
 24. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
 25. McLean L, Patel T. Racial ve ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006;26(9):1047–1053.
 26. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(12):1144–1149.
 27. Choi BI, Han JK, Shin YM, et al. Peripheral cholangiocarcinoma: Comparison of MRI with CT. *Abdom Imaging* 1995;20(4):357–360.
 28. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Findings on spiral CT during arterial portography. *Eur J Radiol* 1994;19(1):37–42.
 29. Soyer P, Bluemke DA, Sibert A, et al. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 1995;20(2):126–130.
 30. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, et al. Cytokeratin 7 ve 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(6):870–876.
 31. Goere D, Waghholikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in sub-sets of biliary cancers: Laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic ve gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 2006;20(5):721–725.
 32. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg* 2012;147(12):1107–1113.
 33. Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, et al. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* 2002;17(3):851–861.
 34. Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol* 2017;35(4 Suppl): 225.
 35. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105(3):192–202.
 36. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl): 4006.
 37. Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3779–3786.
 38. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362(14):1273–1281.
 39. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical ve pathological features. *Am J Med* 1965;38:241–256.
 40. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56(1):40–47.
 41. Björnsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 ve CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1999;19(6):501–508.
 42. Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 ve carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology* 2003;50(53):1669–1674.
 43. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002;22(4):2311–2316.
 44. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum ve bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24(2):139–154.
 45. Wongkham S, Sheehan JK, Boonla C, et al. Serum MUC5AC mucin as a potential marker for cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2003;195(1):93–99.
 46. Blumgart LH, Stain SC. Surgical treatment of cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Res* 1994;69:75–96.
 47. Masselli G, Gualdi G. Hilar cholangiocarcinoma: MRI/MRCP in staging ve treatment planning. *Abdom Imaging* 2008;33(4):444–451.
 48. Lee MG, Park KB, Shin YM, et al. Preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma with contrast-enhanced three-dimensional fast imaging with steady-state precession magnetic resonance angiography: Comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *World J Surg* 2003;27(3):278–283.
 49. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KE, et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74(4):805–814.
 50. Itoi T, Osanai M, Igarashi Y, et al. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(11):934–938.
 51. Meining A, Chen YK, Pleskow D, et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: A multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 2011;74(5):961–968.
 52. Stavropoulos S, Larghi A, Verna E, et al. Intraductal ultrasound for the evaluation of patients with biliary strictures ve no abdominal mass on computed tomography. *Endoscopy* 2005;37(8):715–721.
 53. Verbeek PC, van Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors. *Surgery* 1992;112(5):866–871.
 54. de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (part 2). *Gastrointest Endosc* 2002;56(5):720–730.
 55. de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (part 1). *Gastrointest Endosc* 2002;56(4):552–561.
 56. Ferrari Júnior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, et al. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary ve pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1994;40(2 Pt 1):140–145.
 57. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, ve outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234(4):507–517.
 58. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215(1):31–38.
 59. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system ve a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;53(4):1363–1371.
 60. Ebata T, Kosuge T, Hirano S, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. *Br J Surg* 2014;101(2):79–88.
 61. Murad SD, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143(1):88–98.
 62. Hassoun Z, Gores GJ, Rosen CB. Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(4):909–921.
 63. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(10 Suppl 2):S65–S68.
 64. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: Analysis of a single-center experience ve review of the literature. *Liver Transpl* 2001;7(12):1023–1033.
 65. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Results in 207 patients. *Transplantation* 2000;69(8):1633–1637.
 66. Jonas S, Mittler J, Pascher A, et al. Extended indications in living-donor liver transplantation: Bile duct cancer. *Transplantation* 2005;80(1 Suppl):S101–S104.
 67. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1999;134(3):261–266.
 68. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, et al. Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):7024–7027.
 69. Liu F, Li Y, Wei Y, et al. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: Whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011;56(3):663–672.
 70. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236(1):17–27.
 71. Tabata M, Kawarada Y, Yokoi H, et al. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7(2):148–154.
 72. Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, et al. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: Optimizing resectability in hepatobiliary ve pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 1997;185(1):33–39.
 73. Ito K, Ito H, Allen PJ, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010;251(4):675–681.
 74. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, et al. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2001;25(10):1277–1283.
 75. Ohtani T, Shirai Y, Tsukada K, et al. Spread of gallbladder carcinoma: CT evaluation with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1996;21(3):195–201.
 76. Bengmark S, Ekberg H, Evander A, et al. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1988;207(2):120–125.
 77. Iwasaki Y, Okamura T, Ozaki A, et al. Surgical treatment for carcinoma at the confluence of the major hepatic ducts. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162(5):457–464.

78. Su CH, Tsay SH, Wu CC, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, ve survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223(4):384–394.
79. Otani K, Chijiwa K, Kai M, et al. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12(6):1033–1040.
80. Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, et al. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997;15(3):947–954.
81. Lee SW, Kim HJ, Park JH, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer ve cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010;45(5):560–566.
82. Hii MW, Gibson RN, Speer AG, et al. Role of radiology in the treatment of malignant hilar biliary strictures 2: 10 years of single-institution experience with percutaneous treatment. *Australas Radiol* 2003;47(4):393–403.
83. Jarnagin WR, Burke E, Powers C, et al. Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence. *Am J Surg* 1998;175(6):453–460.
84. Ortnr ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: A randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125(5):1355–1363.
85. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: Improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2426–2430.
86. Leggett CL, Gorospe EC, Murad MH, et al. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A comparative effectiveness systematic review ve meta-analyses. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012;9(3):189–195.
87. Ohnishi H, Asada M, Shichijo Y, et al. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1995;42(3): 265–268.
88. Leung J, Guiney M, Das R. Intraluminal brachytherapy in bile duct carcinomas. *Aust N Z J Surg* 1996;66(2):74–77.
89. Kuvshinov BW, Armstrong JG, Fong Y, et al. Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage ve radiotherapy. *Br J Surg* 1995; 82(11):1522–1525.
90. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995;221(6): 788–797.
91. Kopeck N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010;94(1):47–52.
92. Momm F, Schubert E, Henne K, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours. *Radiother Oncol* 2010;95(1):99–102.
93. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;73(1):149–153.
94. Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction: Results of long-term follow-up. *Endoscopy* 2008;40(4):340–342.
95. Park DH, Koo JE, Oh J, et al. EUS-guided biliary drainage with one-step placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction: A prospective feasibility study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2168–2174.
96. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, et al. EUS-guided pancreaticogastrostomy: Analysis of its efficacy to drain inaccessible pancreatic ducts. *Gastrointest Endosc* 2007;65(2):224–230.
97. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68(9):874–879.
98. Tio TL, Cheng J, Wijers OB, et al. Endosonographic TNM staging of extrahepatic bile duct cancer: Comparison with pathological staging. *Gastroenterology* 1991;100(5 Pt 1):1351–1361.
99. Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis ve staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33(5):1029–1035.
100. John TG, Greig JD, Crosbie JL, et al. Superior staging of liver tumors with laparoscopy ve laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* 1994;220(6):711–719.
101. Hong SM, Pawlik TM, Cho H, et al. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma. *Surgery* 2009;146(2):250–257.
102. Cheng Q, Luo X, Zhang B, et al. Distal bile duct carcinoma: Prognostic factors after curative surgery. A series of 112 cases. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3): 1212–1219.
103. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, et al. Pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: Prognostic impact of lymph node metastasis. *World J Surg* 2007;31(2):337–342.
104. Prat F, Chaput O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47(1):1–7.
105. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655–1660.
106. de Aretxabala XA, Roa IS, Burgos LA, et al. Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder. *Eur J Surg* 1997;163(6):419–426.
107. Nervi F, Duarte I, Gómez G, et al. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer* 1988;41(5):657–660.
108. Saika K, Matsuda T. Comparison of time trends in gallbladder cancer mortality (1990–2006) between countries based using the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(4):374–375.
109. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995;76(10): 1747–1756.
110. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ 3rd, et al. Gallstones, gallbladder cancer, ve other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107(1):30–35.
111. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, et al. Family history ve the risk of liver, gallbladder, ve pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(3):209–212.
112. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015;47(9):1003–1010.
113. Chijiwa K, Kimura H, Tanaka M. Malignant potential of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. The difference in risk between patients with ve without choledochal cyst. *Int Surg* 1995; 80(1):61–64.
114. Tokiwa K, Iwai N. Early mucosal changes of the gallbladder in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Gastroenterology* 1996;110(5):–1618.
115. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery* 2001;129(6):699–703.
116. Welton JC, Marr JS, Friedman SM. Association between hepatobiliary cancer ve typhoid carrier state. *Lancet* 1979;1(8120):791–794.
117. Mishra RR, Tewari M, Shukla HS. Helicobacter species ve pathogenesis of gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9(2):129–134.
118. Neugut AI, Wylie P, Brandt-Rauf PW. Occupational cancers of the gastrointestinal tract. II. Pancreas, liver, ve biliary tract. *Occup Med* 1987;2(1): 137–153.
119. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989;64(1):98–103.
120. Perpetuo MD, Valdivieso M, Heilbrun LK, et al. Natural history study of gallbladder cancer: A review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital ve Tumor Institute. *Cancer* 1978;42(1):330–335.
121. Okabayashi T, Sun ZL, Montgomey RA, et al. Surgical outcome of carcinosarcoma of the gall bladder: A review. *World J Gastroenterol* 2009;15(39): 4877–4882.
122. Albores-Saavedra J, Henson DE. Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 22: Tumors of the Gallbladder ve Extrahepatic Bile Ducts. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1986.
123. Roa I, Araya JC, Villaseca M, et al. Preneoplastic lesions ve gallbladder cancer: An estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 1996;111(1):232–236.
124. Wistuba II, Albores-Saavedra J. Genetic abnormalities involved in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6(3): 237–244.
125. Imai M, Hoshi T, Ogawa K. K-ras codon 12 mutations in biliary tract tumors detected by polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis. *Cancer* 1994;73(11):2727–2733.
126. Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y, et al. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct ve gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1680–1685.
127. Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, et al. Amplification ve overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, ve c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* 2005;206(3):356–365.
128. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: Lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004;4(9):695–706.
129. Kamisawa T, Tu Y, Kuwata G, et al. Biliary carcinoma risk in patients with pancreaticobiliary maljunction ve the degree of extrahepatic bile duct dilatation. *Hepatogastroenterology* 2006;53(72):816–818.
130. Akosa AB, Barker F, Desa L, et al. Cytologic diagnosis in the management of gallbladder carcinoma. *Acta Cytol* 1995;39(3):494–498.
131. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA, et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct ve gallbladder: Analysis of 53 cases. *Cytopathology* 2006;17(1):42–49.
132. Copher JC, Rogers JJ, Dalton ML. Trocar-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma of the gallbladder. Case report ve review of the literature. *Surg Endosc* 1995;9(3):348–350.
133. Toda K, Souda S, Yoshikawa Y, et al. Significance of laparoscopic exci-

- sional biopsy for polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc* 1995;5(4):267–271.
134. Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117(5):481–487.
 135. Wu SS, Lin KC, Soon MS, et al. Ultrasound-guided percutaneous transhepatic fine needle aspiration cytology study of gallbladder polypoid lesions. *Am J Gastroenterol* 1996;91(8):1591–1594.
 136. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, et al. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1995;19(5):758–763.
 137. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression ve survival in T2 gallbladder cancer: An international multicenter study. *Ann Surg* 2015;261(4):733–739.
 138. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: The results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984;71(5):371–375.
 139. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 1985;201(5): 545–553.
 140. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):167–175.
 141. Uno T, Itami J, Aruga M, et al. Primary carcinoma of the gallbladder: Role of external beam radiation therapy in patients with locally advanced tumor. *Strahlenther Onkol* 1996;172(9):496–500.
 142. Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, et al. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1991;15(3):357–366.
 143. Eckel F, Brunner T, Jelic S, et al. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6): vi40–vi44.
 144. Lamarca A, Hubner RA, Ryder WD, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: A systematic review. *Ann Oncol* 2014;25(12): 2328–2338.
 145. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. ABC-06: A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol* 2019;37:4003.
 146. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, et al. Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: A unique clinical phenotype. *JCO Precis Oncol* 2018;2: 1–12.
 147. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2020;21(5):671–684.
 148. Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 36:276-282, 2018.
 149. Bridgewater J, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Efficacy ve safety of futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/other rearrangements: Subgroup analyses of a phase II study (FOE- NIX-CCA2). Poster. European Society of Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress 2020;17–21. Abstract #4493. Available at <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/efficacy-and-safety-of-futibatinib-in-intrahepatic-cholangiocarcinoma-icca-harboring-fgfr2-fusions-oth-er-rearrangements-subgroup-analyses-of-a-p>.
 150. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. FOENIX-CCA2: A phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements. *J Clin Oncol* 2020;38(15):108.
 151. Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 ve 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012;43(10):1552–1558.
 152. Farshidfar F, Zheng S, Gingras M-C, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles. *Cell Rep* 2017;19(13):2878–2880.
 153. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796–807.
 154. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final results from ClarIDHy, a global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) versus placebo (PBO) in patients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA) ve an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 3):266. <http://bit.ly/2KobGOH>.
 155. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): A phase 2, openlabel, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1234–1243.
 156. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531–554.
 157. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab ve trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1290–1300.
 158. Harding JJ, Cleary JM, Quinn DI, et al. Targeting HER2 (ERBB2) mutation-positive advanced biliary tract cancers with neratinib: Results from the phase II SUMMIT 'basket' trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl_3):320.



Ronald Chamberlain, Nasrin Ghalyaie, ve Sachin Patil

Çeviren : Nilay Şengül

GİRİŞ

İnce bağırsak gastrointestinal (GI) uzunluğunun %75'ini ve toplam emici yüzeyinin %90'ını oluşturmaya rağmen ince bağırsak kanseri (SBC), kolorektal kanserden (CRC) 40 ila 60 kat daha az yaygındır ve tüm GI malignitelerinin yalnızca %4'ünü oluşturur.¹

Epidemioloji

Geçtiğimiz birkaç on yılda SBC vakasında keskin bir artış vardı; ancak yaşa göre düzeltilmiş oranlar, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 ve 2018 yılları arasında istikrarlı bir SBC insidansını (2,3 vaka/100.000) göstermektedir. Tam tersine, yaşa göre düzeltilmiş ölüm oranları aynı dönemde her yıl %2,1 oranında istikrarlı bir şekilde arttı. Amerikan Kanser Derneği, 2021'de 11.390 yeni SBC vakası olacağını ve 2.100 ölüm olacağını tahmin ediyor.² Erkek-kadın oranı 1,3:1 olup ortalama yaş 66'dır. Ailesel veya genetik yatkınlıkları olan SBC'li hastalar, sporadik vakalardan yaklaşık 10 yıl daha önce ortaya çıkar. SBC görülme sıklığı Afrika kökenli Amerikalılar arasında en yüksektir (Hispanik olmayan beyazlarda 100.000'de 5,1'e karşı 3,1).³ 40'tan fazla SBC histolojik alt tipi tanımlanmıştır; ancak karsinoidler (%37,4), adenokarsinomlar (%36,9), lenfomalar (%17,3) ve gastrointestinalstomal tümörler (GIST'ler; %8,4) baskındır.⁴ SBC histolojik varyantlarının GI yolu dağılımı büyük ölçüde değişir. SBC'lerin yaklaşık %50'si, adenokarsinomun baskın olduğu duodenumda meydana gelir; bunu, proksimaldelenfomanın daha yaygın olduğu jejunum (%30) ve ileum takip eder; karsinoidler tipik olarak daha distalde bulunur. SBC'li hastalar artmış CRC riski altındadır ve bunun tersi de doğrudur, bu da benzer nedensel mekanizmaları düşündürmektedir.^{5,6}

Patogenez ve Risk Faktörleri

İnce bağırsak neoplazmaları için önerilen risk faktörleri çeşitlidir, ancak bu neoplazmaların %64'ünün SBC olması dikkate değerdir. Önerilen risk faktörleri şunları içerir:

1. İleri yaş (ortalama yaş, ~66 yıl)
2. Aşağıda listelenenler de dahil olmak üzere spesifik kalıtsal sendromlar

Ailesel adenomatozispolipozis (FAP) sendromları: FAP, GI sistemi boyunca poliplerin gelişimi ile karakterize edilen otozomal dominant bir hastalıktır; Hastaların %50 ila %90'ında FAP SB polipleri vardır. FAP hastalarında yaşam boyu %100 KRK riski ve duodenum veya periampuller bölgede (genel popülasyonun 300 katı) ince bağırsak adenokarsinomu (SBA) gelişme riski %4 ila %12 arasındadır. CRC'ye benzer şekilde adenom-karsinom sekans aynı zamanda SB-C'de de iyi bir şekilde oluşturulmuştur.^{7,8}

Kalıtsal polipozis olmayan kolon kanseri (HNPCC): HNPCC, yaşam boyu %80 CRC riski ve yaşam boyu %1 ila %4 SBC riski (genel popülasyonun 100 katı) olan otozomal dominant bir hastalıktır. Özellikle MLH1 ve MSH2 mutasyonları olan hastaların %30 ila %70'inde ilk HNPCC sunumu SBC olabilir ve SB sürveyansındaki olabilir.^{9,10}

Peutz-Jeghers sendromu (PJS). PJS, yaşam boyu %57 gastrointestinal kanser riski taşıyan otozomal dominant bir hastalıktır (CRC ve ardından SBC, genel nüfusun 15 katı). Kanserler hem hamartomatöz poliplerden hem de adenomatöz poliplerden kaynaklanabilir.¹¹

MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP). MAP, ömür boyu CRC riski %43 ila %100 (zamanında gözetim olmadığında) ve duodenal kanser riski %4 olan otozomal resesif bir hastalıktır.¹²

Kistikfibroz (KF). KF, özellikle distal bağırsak tıkanıklığı olan KF hastalarında, SBC de dahil olmak üzere gastrointestinal sistem kanseri riskinin arttığı otozomal resesif bir hastalıktır.¹³

3. Crohn hastalığı (ÇH)

Crohn hastalığı, CRC riskinin 2 ila 3 kat ve SBC riskinin 60 kata kadar arttığı otoimmüninflatuar bir bağırsak hastalığıdır. ÇH hastalarında göreceli SBC riski %33,2'dir.¹⁴ ÇH ile ilişkili SBC erkeklerde, distalileumda, SB bypass döngülerinde ve darlıklarında ve asbest veya halojenli aromatik bileşikler gibi diğer kanserojenlere maruz kalan hastalarda daha sık görülür.¹⁵ ÇH ile ilişkili SBC'nin doğal seyri, inflamasyon-displazi-karsinom dizisini takip eder; ancak bazı fenotiplerde K-RAS mutasyonları ve p53 geninin aşırı ekspresyonu da belirtilmiştir.¹⁶

4. Çölyak hastalığı veya spru (CS)

Çölyak hastalığı, enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma (EATL) ve adenokarsinom riskinin artmasıyla ilişkili bir otoimmün bozukluktur. EATL, şiddetli veya dirençli CS'li hastaların %39'a kadarında görülür.¹⁷ CS, SBC'ninRR'sini 60 ila 80 kat artırır. CS ile ilişkili SBC, jejunumda daha fazla tercihle adenom karsinom dizisini takip eder.¹¹

5. İmmünosupresyon

İyatrojenik (terapötik) veya nakil sonrası immün baskılama, genelleştirilmiş bir homeostazis düzenleyicisidir ve bazı hastaları hem lenfomalara hem de sarkomlara yatkın hale getirir. Bu hastalarda gelişen SB lenfomalar ağırlıklı olarak B hücreli lenfomalardır. Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar öncelikle EpsteinBarrviral (EBV) enfeksiyonu sonrasındır ve tipik olarak B hücreli lenfomalardır.

6. Diğer maligniteler

Diğer primer malignitelerden etkilenen hastalar da SBC açısından yüksek risk altında olabilir. Buna önceden KRK, pankreas, periampuller, rahim, yumurtalık, prostat, tiroid, deri ve yumuşak doku kanseri olan hastalar dahildir. SBC hastalarının yaklaşık %30 ila %40'ında, birincil patolojik varlıkla ilişkili olabilen veya ortak genetik veya çevresel risk faktörlerini yansıtabilen eşzamanlı bir malignite vardır.⁶

7. Değiştirilebilir risk faktörleri.

Büyük popülasyona dayalı çalışmalar, artan SBC riskiyle ilişkili tutarsız değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlamıştır. Bunlar arasında tuz, kurutulmuş veya tutsülenmiş gıdaların (heterosiklik aminler açısından zengin gıdalar), kırmızı et ve rafine karbonhidrat alımının

KAYNAKLAR

- American Cancer Society. Cancer Facts ve Şekils 2017 Web site. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-Şekils/cancer-facts-Şekils-2017.html>. Accessed March 20, 2022.
- National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology ve End Results Program. Cancer stat facts: Small intestine cancer Web site. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>. Accessed March 20, 2022.
- Negri E, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine. *Int J Cancer* 1999;82(2):171–174.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, ve survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009;249(1):63–71.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.
- Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, et al. Associations between small intestine cancer ve other primary cancers: An international population-based study. *Int J Cancer* 2006;118(1):189–196.
- Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, et al. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996;39(4):384–387.
- Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Periampullary adenomas ve adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: Cumulative risks ve APC gene mutations. *Gastroenterology* 2001;121(5):1127–1135.
- Park JG, Kim DW, Hong CW, et al. Germ line mutations of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients with small bowel cancer: International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Collaborative Study. *Clin Cancer Res* 2006;12(11 Pt 1):3389–3393.
- Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: Clinical ve molecular characteristics. *Gastroenterology* 2005; 128(3):590–599.
- Shenoy S. Genetic risks ve familial associations of small bowel carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(6):509–519.
- Nielsen M, Lynch H, Infante E, et al. MUTYH-associated polyposis. *GeneReviews* Web site. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>. Accessed March 20, 2022.
- Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, et al. Cancer risk in cystic fibrosis: A 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(2):122–129.
- von Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(6):839–855.
- Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol* 2011;3(3):33–42.
- Svrcek M, Piton G, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: A pathological ve molecular study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(9):1584–1592.
- Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation ve long-term follow-up of refractory celiac disease: Comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136(1):81–90.
- Boffetta P, Hazeltin WD, Chen Y, et al. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking ve risk of cancer of the small intestine—a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Ann Oncol* 2012;23(7):1894–1898.
- Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, et al. Occupational risk factors for small bowel carcinoid tumor: A European population-based case-control study. *J Occup Environ Med* 2002;44(6):516–522.
- Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, et al. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 2010;199(6):797–803.
- Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, et al. Primary cancers of the small bowel: Analysis of prognostic factors ve results of surgical management. *Arch Surg* 2002;137(5):564–570; discussion 570–571.
- Hong SH, Koh YH, Rho SY, et al. Primary adenocarcinoma of the small intestine: Presentation, prognostic factors ve clinical outcome. *JPN J Clin Oncol* 2009;39(1):54–61.
- Besette JR, Maglinte DD, Kelvin FM, et al. Primary malignant tumors in the small bowel: A comparison of the small bowel enema ve conventional follow-through examination. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153(4):741–744.
- Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA, et al. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology* 2010;254(3):765–773.
- Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, et al. CT enterography with polyethylene glycol solution ve CT enteroclysis in small bowel disease. *Br J Radiol* 2011;84(998):112–119.
- Gore RM, Mehta UK, Berlin JW, et al. Diagnosis ve staging of small bowel tumours. *Cancer Imaging* 2006;6(1):209–212.
- Balthazar EJ, Noordhoorn M, Megibow AJ, et al. CT of small-bowel lymphoma in immunocompetent patients ve patients with AIDS: Comparison of findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(3):675–680.
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23(2):283–304, 456; quiz 532.
- Khan MU, Morse M, Coleman RE. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in the diagnosis ve therapy of carcinoid tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(4):441–454.
- Cronin CG, Scott J, Kambadakone A, et al. Utility of positron emission tomography/CT in the evaluation of small bowel pathology. *Br J Radiol* 2012; 85(1017):1211–1221.
- U.S. Food ve Drug Administration. FDA approves new diagnostic imaging agent to detect rare neuroendocrine tumors Web site. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm504524.htm>. Accessed March 20, 2022.
- Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. 68Ga-DOTATATE compared with 111In-DTPA-octreotide ve conventional imaging for pulmonary ve gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review ve meta-analysis. *J Nucl Med* 2016;57(6):872–878.
- Imaoka H, Higaki N, Kumagi T, et al. Characteristics of small bowel tumors detected by double balloon endoscopy. *Dig Dis Sci* 2011;56(8): 2366–2371.
- Liao Z, Gao R, Xu C, et al. Indications ve detection, completion, ve retention rates of small-bowel capsule endoscopy: A systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010;71(2):280–286.
- Aparicio T, Zaanen A, Mary F, et al. Small bowel adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45(3):447–457.
- Lu Y, Frobom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population based study in Sweden: Increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2012;36(3):e158–e163.
- Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, et al. Small bowel adenocarcinoma ve Crohn's disease: Any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol* 2014;20(33):11486–11495.
- Wangler ME, Chavan R, Hicks MJ, et al. Unusually early presentation of small-bowel adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(4):323–328.
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vignieu FD. The epidemiology ve pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 2009;19(1): 58–69.
- Huels DJ, Sansom OJ. Stem vs non-stem cell origin of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;113(1):1–5.
- Haan JC, Buffart TE, Eijk PP, et al. Small bowel adenocarcinoma copy number profiles are more closely related to colorectal than to gastric cancers. *Ann Oncol* 2012;23(2):367–374.
- Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1546–1553.
- Sellner F. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer* 1990;66(4):702–715.
- Zaaimi Y, Aparicio T, Laurent-Puig P, et al. Advanced small bowel adenocarcinoma: Molecular characteristics ve therapeutic perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(2):154–160.
- McGarrity TJ, Amos CI, ve Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 1993–2018.
- Jasperson KW, Patel SG, ve Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 1993–2018.
- Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(2):143–149.
- Overman MJ, Hu CY, Kopetz S, et al. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large ve small intestine: Insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1439–1445.
- Howe JR, Karnell LH, Menck HR, et al. The American College of Surgeons Commission on Cancer ve the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: Review of the National Cancer Data Base, 1985–1995. *Cancer* 1999;86(12):2693–2706.
- Lee HJ, Lee OJ, Jang KT, et al. Combined loss of E-cadherin ve aberrant beta-catenin protein expression correlates with a poor prognosis for small intestinal adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2013;139(2):167–176.
- Planck M, Ericson K, Piotrowska Z, et al. Microsatellite instability ve expression of MLH1 ve MSH2 in carcinomas of the small intestine. *Cancer* 2003;97(6):1551–1557.
- Wu TJ, Yeh CN, Chao TC, et al. Prognostic factors of primary small bowel adenocarcinoma: Univariate ve multivariate analysis. *World J Surg* 2006; 30(3):391–398; discussion 399.
- Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, et al. Extent of resection in the

- management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000;179(1):37–41.
54. Ugurlu MM, Asoglu O, Potter DD, et al. Adenocarcinomas of the jejunum ve ileum: A 25-year experience. *J Gastrointest Surg* 2005;9(8):1182–1188.
 55. Dabaja BS, Suki D, Pro B, et al. Adenocarcinoma of the small bowel: Presentation, prognostic factors, ve outcome of 217 patients. *Cancer* 2004; 101(3):518–526.
 56. Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: Clinicopathologic analysis ve implications for treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1928–1935.
 57. Young JJ, Mongoue-Tchokote S, Wieghard N, et al. Treatment ve survival of small-bowel adenocarcinoma in the United States: A comparison with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59(4):306–315.
 58. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer* 2016;122(5):693–701.
 59. Liu Y, Yonemura Y, Levine EA, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases from a small bowel adenocarcinoma: Multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(5):1184–1192.
 60. Puccini A, Battaglin F, Lenz HJ. Management of advanced small bowel cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(12):69.
 61. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal non-endocrine liver metastases: Analysis of 1,452 patients ve development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244(4):524–535.
 62. Rompéaux P, Gagnière J, Gornet JM, et al. Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(3):331–335.
 63. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012;23(5):561–566.
 64. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, et al. Bevacizumab combined with capecitabine ve oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of Vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer* 2017;123(6):1011–1017.
 65. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine ve oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel ve ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2598–2603.
 66. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, ve mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10(2):132–137.
 67. Kulke MH, Freed E, Chiang DY, et al. High-resolution analysis of genetic alterations in small bowel carcinoid tumors reveals areas of recurrent amplification ve loss. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47(7):591–603.
 68. Lamps LW. Small bowel, in Rosai ve Ackerman's Surgical Pathology. Goldblum JR. eds. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:568–616.
 69. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1):117–124.
 70. Modlin IM, Latic I, Zikusoka M, et al. Gastrointestinal carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(7): 572–582.
 71. Diebold AE, Boudreaux JP, Wang YZ, et al. Neurokinin A levels predict survival in patients with stage IV well differentiated small bowel neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 2012;152(6):1172–1176.
 72. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis ve management of neuroendocrine tumors: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, ve cecum. *Pancreas* 2010;39(6):753–766.
 73. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut ve hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451(4):757–762.
 74. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, et al. Survival ve prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011;98(11): 1617–1624.
 75. Makridis C, Rastad J, Oberg K, et al. Progression of metastases ve symptom improvement from laparotomy in midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20(7):900–906; discussion 907.
 76. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, et al. Carcinoids of the jejunum ve ileum: An immunohistochemical ve clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79(6):1086–1093.
 77. Soga J. Carcinoids ve their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22(4):517–530.
 78. Zhang J, Jia Z, Li Q, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis ve decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007;109(8):1478–1486.
 79. Dogeas E, Cameron JL, Wolfgang CL, et al. Duodenal ve ampullary carcinoid tumors: Size predicts necessity for lymphadenectomy. *J Gastrointest Surg* 2017;21(8):1262–1269.
 80. Hellman P, Lundström T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node ve liver metastases. *World J Surg* 2002;26(8):991–997.
 81. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: Does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000;190(4): 432–445.
 82. Nave H, Mössinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: A retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001;129(2):170–175.
 83. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, et al. Indications ve results of liver resection ve hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001;130(4):677–682; discussion 682–685.
 84. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29–37.
 85. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: A safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008;247(4):659–665.
 86. Eriksson J, Stålberg P, Nilsson A, et al. Surgery ve radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut ve foregut carcinoids ve endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32(5):930–938.
 87. Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, et al. Clinical ve imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: A 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(3):977–990.
 88. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47(4):460–466.
 89. Gomez D, Malik HZ, Al-Mukhtar A, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal ve pancreatic neuroendocrine tumours: Outcome ve prognostic predictors. *HPB (Oxford)* 2007;9(5):345–351.
 90. Glazer ES, Tseng JF, Al-Rafaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12(6):427–433.
 91. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: A multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3657–3665.
 92. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Progression ve survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery* 2011;149(2):209–220.
 93. Boutros C, Somasundar P, Garrean S, et al. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: Review of the literature ve critical analysis. *Surg Oncol* 2010;19(1):e22–e32.
 94. Gravante G, Ong SL, Metcalfe MS, et al. Hepatic microwave ablation: A review of the histological changes following thermal damage. *Liver Int* 2008;28(7):911–921.
 95. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization ve chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: The M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003;9(4):261–267.
 96. Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain ve hormonal symptoms. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(4):397–403.
 97. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary ve thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43(7):617–625.
 98. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol* 2013;30(1):28–38.
 99. Christante D, Pommier S, Givi B, et al. Hepatic artery chemoembolization with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery* 2008;144(6):885–893; discussion 893–894.
 100. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors ve islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994;120(4):302–309.
 101. Limouris GS, Chatziioannou A, Kontogeorgakos D, et al. Selective hepatic arterial infusion of In-111-DTPA-Phe1-octreotide in neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1827–1837.
 102. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Kam BL, et al. Treatment of patients who have endocrine gastroenteropancreatic tumors with radiolabeled somatostatin analogues. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):561–573; x.
 103. Raymond E, Hammel P, Dreyer C, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2012;7(2):117–125.
 104. Yao JC, Hoff PM. Molecular targeted therapy for neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):575–581; x.
 105. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neu-

- roen- docrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–523.
106. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022):968–977.
 107. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: Foregut, midgut, hindgut, ve unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):47–62.
 108. Anthony LB, Kang T, Shyr Y. Malignant carcinoid syndrome: Survival in the octreotide LAR era. *J Clin Oncol* 2005;23(16 suppl):4084–4084.
 109. Turowski GA, Basson MD. Primary malignant lymphoma of the intestine. *Am J Surg* 1995;169(4):433–441.
 110. Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract. *J Dig Dis* 2015;16(4):169–176.
 111. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, et al. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(5):429–442.
 112. Salem P, el-Hashimi L, Anaissie E, et al. Primary small intestinal lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East. *Cancer* 1987;59(9):1670–1676.
 113. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80–89.
 114. Al-toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease ve enteropathy-associated T cell lymphoma: Retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007;56(10):1373–1378.
 115. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: A clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997;89(6):2067–2078.
 116. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia ve lymphoma. *Blood* 2004;104(10):3009–3020.
 117. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: Results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119(5): 1191–1202.
 118. Koniaris LG, Drugas G, Katzman PJ, et al. Management of gastrointestinal lymphoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):127–141.
 119. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, et al. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: A model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006;107(8):3034–3044.
 120. Bender GN, Maglinte DD, McLarney JH, et al. Malignant melanoma: Patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging studies, ve clinical relevance. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2392–2400.
 121. Buckley JA, Fishman EK. CT evaluation of small bowel neoplasms: Spectrum of disease. *Radiographics* 1998;18(2):379–392.
 122. Cifuentes N, Pickren JW. Metastases from carcinoma of mammary gland: An autopsy study. *J Surg Oncol* 1979;11(3):193–205.
 123. McWilliams, RR, Foster, NR, Mahoney, MR, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, ve capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2017;123(18): 3494–3501.
 124. Horimatsu, T, Nakayama, N, Moriaki T, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017;22(5):905–912.
 125. Tsushima, T, Taguri, M, Honma, Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist* 2012;17(9):1163–1170.
 126. Zaanan, A, Gauthier, M, Malka, D, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, ve irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of firstline platinum-based chemotherapy: A multicenter AGEO study. *Cancer* 2011; 117(7):1422–1428.
 127. Zhang, L, Wang, Ling-Yun, Deng, Yan-Ming, et al. Efficacy of the FOLFOX/ CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: A three-center study from China. *J BUON* 2011;16(4):689–696.
 128. Zaanan, A, Costes, L, Gauthier, M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010;21(9): 1786–1793.
 129. Overman, MJ, Kopetz, S, Wen, S, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil ve a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008;113(8):2038–2045.
 130. Fishman, PN, Pond, GR, Moore, MJ, et al. Natural history ve chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: A retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol* 2006;29(3):225–231.
 131. Locher, C, Malka, D, Boige, V, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology* 2005;69(4):290–294.



Paolo G. Casali, Angelo Paolo Dei Tos, ve Alessandro Gronchi
Çeviren : Mehmet Cem Fidan

GİRİŞ

Gastrointestinalstomal tümörler (GİST'ler), gastrointestinal(Gİ) sistemin interstisyelCajal hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşan mezenkimalneoplazmlardır. İnterstisyelCajal hücreleri, otonom sinir stimülasyonu ile Gİ duvarın kas tabakası arasında bir arayüz sağlayarak Gİ motilitenin hız ayarlayıcıları (pacemaker) olarak görev yapar.¹GİST'ler, 1960'lardaki ilk tanımlanmalarından itibaren onlarca yıl boyunca düz kas neoplazmları içinde sınıflandırılmış olup, 1990'larda ayrı bir hastalık olarak tanımlanmış nadir görülen kanserlerdir.^{2,3} Tesadüfen, 2000 yılında, patogeneplerinde rol oynayan KIT ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü α (PDGFRA), yeni tirozinkinaz inhibitörleri (TKI'lar) tarafından hedeflenebilir hale gelmişlerdir.⁴⁻⁷ Bugün itibarıyla GİST'ler, medikal onkolojide solid kanserlerin tedavisindemoleküler hedefli ajanların hem potansiyellerini hem de sınırlarını gösteren gelişmiş bir model olarak hizmet etmektedir.

Klinik açıdan bakıldığında, GİST'ler lokalize olduğunda temel tedavi cerrahidir ve nüks riskine bağlı olarak adjuvan tedavi kullanılır. Görünüşe göre, TKI'larlaadjuvan tedavi, nükssetmeyi önlemekten ziyade, nükssetme olasılığı varsa bunu geciktirebilmektedir, ancak bazı genotiplerde veya daha uzun süreli tedavilerde kür oranının gerçekten artabileceği göz ardı edilemez. İlerlemiş hastalıkta, TKI'lar KIT mutantGİST'lerinprognozunu önemli ölçüde iyileştirmiş ve standart tedavi haline gelmiştir. Çoğu hastayı etkileyen ve genetik heterojenite ile belirgin, temel sınırlayıcı bir faktör olan, ikincil direnç ile karşı karşıyadırlar. GİST'lerin bazıları KIT veya PDGFRA genlerinde mutasyon barındırmaz ve bu nedenle eskiden vahşi tip (WT) olarak adlandırılırdı. Şimdi bunların farklı doğası daha iyi bilinmekte ve bir tümör ailesi olarak GİST'lerin karmaşıklığına katkıda bulunmaktadır. Mevcut TKI'lar ile tedaviye çok daha az uygundurlar, ancak ortalama olarak doğal davranışları daha az agresif olma eğilimindedir.

Kısacası, GİST'ler başlangıçta düşünüldüğünden daha karmaşıktır. Hedefe yönelik tedavi;prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir, ancak çoğu vakada hastalığı ortadan kaldırma konusundaki görünür yetersizliği (minimum rezidüel hastalık bile) ve ilerlemiş evrede sıklıkla yol açtığı ikincil direncin heterojenliği nedeniyle zorlanmaktadır. Yoğun translaşyonel ve klinik araştırmalar devam etmekte ve sürekli olarak yeni ajanlar geliştirilmektedir. Tüm bunlar ve hastalığın nadir görülmesi, GİST hastalarının tedavileri ve çalışmaları konusunda uzmanlaşmış kurumlara veya ağlara yönlendirilmesini kuvvetle tavsiye ettirmektedir.

İNSİDANS VE ETYOLOJİ

Gastrointestinalstomal tümörler nadir görülen kanserlerdir. İnsidanslarının yılda yaklaşık 100.000'de 1.5 olduğu (Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 5.000 yeni vaka) ileri sürülmektedir; ancak nispeten yakın zamanda klinikopatolojik bir antite olarak tanımlanmaları gerçeğinden kaynaklanan sınırlamalar vardır.^{8,9} Bu-

nunla birlikte, bazı küçük GİST'ler klinik olarak anlamsızdır ve genellikle tespit edilememektedir. Ayrıca mikroskopik gastrikGİST'ler, %10-25 oranında tesadüfen bulunabilir.^{10,11} Büyük çoğunluğunun klinik olarak aşikar hastalıklara yol açmamasının nedenleri bilinmemektedir; özellikle de çoğunun, tam gelişmiş hastalıklardaki KIT ve PDGFRA mutasyonlarını taşıdığı gerçeği göz önüne alındığında, bu protoonkogenlerdeki değişikliklerin ayrıcalıklı patogenetik mekanizma olmadığı anlamına gelir.¹² Bu nedenle, histolojik GİST'lerin görülme sıklığı, düşük sıklıkta kalan klinik vakalardan çok daha yüksek olabilir. Prevalans da düşüktür, ancak klinik olarak saptanan GİST'lerin yaklaşık yarısı cerrahi ile tedavi edilmektedir ve ilerlemiş GİST'lerin ortalama sağkalımıTKI'ların kullanımı ile iyileşmiştir.

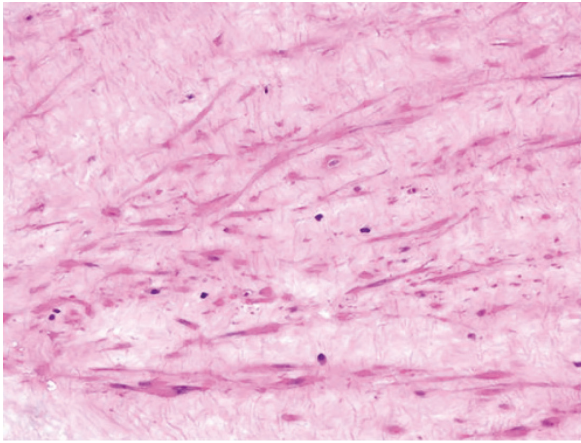
Gastrointestinalstomal tümörler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ortalama görülme yaşı 60 ile 65'tir. GİST'lerin küçük bir azınlığı çocukları ve ergenleri etkiler; bunların çoğu KIT ve PDGFRA için WT'tir ve bazıları kalıtsal sendromlar içinde yer alabilir. Genel olarak, GİST'ler erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülür. Süksinatdehidrogenaz (SDH) eksikliği olan GİST'ler tipik olarak genç kızlarda görülür.

KIT ve PDGFRA mutantGİST'lerinpatogenezi temelde aydınlatılmış olmasına rağmen, spesifik bir neden bilinmemektedir. SDH eksikliği olan GİST'ler için bazı predispozan durumlar vardır; bunlar arasında Carneytriadı (GİST, pulmoner kondromlar ve ekstra adrenal paragangliomalar), otozomal olarak kalıtılanCarney-Stratakis sendromu (GİST ve ailesel paragangliomalar) ve nörofibromatozis tip 1 (NF-1) yer alır.¹³⁻¹⁵ KIT veya PDGFRA germline mutasyonlarının neden olduğu kalıtsal sendromlar çok nadirdir ancak iyi tanınlanmamıştır.^{16,17}

ANATOMİ VE PATOLOJİ

GİST vakalarının yarısından fazlası mideden, %25'i ince bağırsaktan, yaklaşık %5'i rektumdan ve küçük bir kısmı da özefagustan kaynaklanmaktadır.⁷ Bazı GİST'ler; mezenter, omentum ve retroperitondan kaynaklanan ekstragastrointestinal olarak tanımlanmıştır; ancak, bunların gerçekten Gİ kökenlerinden ayrılan lezyonlar mı yoksa bilinmeyen bir primer tümörden kaynaklan metastazlar mı olduğu bilinmemektedir.

Morfolojik olarak GİST'ler;iğsi hücrelerden (vakaların üçte ikisinden fazlasında), epiteloid hücrelerden veya her ikisinden birden oluşabilir (Resim 39.1).¹⁸Epiteloid hücreli GİST'ler midede daha yaygındır ve PDGFRA mutant ve SDH eksikliği olanları içerir. Çok nadiren, de novo olarak veya TKI tedavisinden sonra yüksek dereceli sarkomatöz morfolojiye morfolojik ilerleme görülebilir.¹⁹ Bu fenomen dediferansiyasyon olarak adlandırılır ve KIT pozitifliği kaybının yanı sıra miyojenik veya epitelyal belirteçlerin heterolog ekspresyonu ile ilişkilendirilebilir. Bunun dışında, lezyonların mikroskopik görünümünde önemli bir klinik sonuç yoktur. Daha da önemlisi, malignGİST'ler ile klinik davranışları aslında benign olan diğerleri arasında bir ayrım yapmak için patolojik ipuçları yoktur. Bu nedenle, birçok GİST aslında benign hastalıklar gibi davranır,



Resim 39.9 İmatinib tedavisinden sonra gastrointestinal stromal tümör lezyonunda patolojik tümör yanıtı.

eder. Bu durum tümöral lezyonların sadece bir kısmını, örneğin periferini veya küçük bir bölümünü (nodül içindeki nodülde olduğu gibi) etkileyebilir.

PALYATİF BAKIM

Başlangıçta cerrahi ile tedavi edilemeyen GİST'lerin doğal seyrinde karaciğer ve peritonu içeren abdominal yayılım hakimdir. Karaciğer yetmezliği ve bağırsak ve idrar tıkanıklıkları bu nedenle başlıca palyatif zorluklardır. Bu durum seçilmiş hastalarda palyatif cerrahi ihtiyacını beraberinde getirebilir. Ekstraabdominal metastazlar, özellikle kemiğe olmak üzere, nadiren görülür ve palyatif ışınlama gerektirebilir. Yorgunluk gibi sistemik bir belirti, aneminin yanı sıra doğrudan TKI'ların neden olduğu asteniye eklenebilir. Aslında, dört sıra standart medikal tedavinin varlığı, rechallenge potansiyeli ve klinik çalışmalarda ya da diğer hastalıklar için geliştirilen TKI'lar arasında ilgi çekici birçok ajanın bulunması, GİST'li birçok hastanın hastalığın çok ileri evrelerinde bile moleküler hedefli tedavi ile tedavi edilmesine yol açmıştır. Bu anlamda, abdominal malignitelerin olağan palyatif zorlukları, hastalık alanında devrim yaratan TKI'ların kullanımıyla ortaya çıkan yeni palyatif zorluklarla bulunmaktadır.

Gerçekten de, GİST tedavisinin tüm aşamaları, medikal onkolojide yeni moleküler hedefli ajanların hala bir modelidir. Bu model, solid kanserlerdeki potansiyellerinin yanı sıra mevcut sınırlamalarına da ışık tutmaya devam etmektedir. Ayrıca, klinik metodolojinin bu ajanlardan nasıl derinden etkilendiğini, sadece tıbbi onkologlar için değil, aynı zamanda cerrahlardan palyatif hekimlere kadar multidisipliner kanser ekibinin tüm üyeleri için de göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152(5):1259–1269.
- Martin JF, Bazin P, Feroldi J, et al. Intramural myoid tumors of the stomach. Microscopic considerations on 6 cases. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1960;5: 484–497.
- Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962;15: 400–409.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577–580.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1052–1056.
- Rubin BP, Heinrich MC. Genotyping ve immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: an update. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(5): 392–399.
- von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(2):136–143.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, ve prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103(4):821–829.
- Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39–46.
- Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults ve frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31(1):113–120.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37(12): 1527–1535.
- Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, et al. Molecular ve clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1480–1491.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, ve extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, ve possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74(6):543–552.
- Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumors ve pulmonary chondromas (Carney triad), ve the dyad of paragangliomas ve gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics ve clinical implications. *J Intern Med* 2009;266(1):43–52.
- Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991;19(1):1–11.
- Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic ve molecular features in a kindred. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2735–2743.
- Postow MA, Robson ME. Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, ve therapeutic implications. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):16.
- Miettinen MM, Corless CL, Debiec-Rychter M, et al. Gastrointestinal stromal tumors. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue ve Bone. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013:164–167.
- Antonescu CR, Romeo S, Zhang L, et al. Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: a diagnostic pitfall: morphologic ve molecular characterization of 8 cases occurring either de novo or after imatinib therapy. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):385–392.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology ve prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70–83.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411–1419.
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development ve validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1045–1052.
- Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up ve development of a survival nomogram based on mitotic index ve size as continuous variables. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1646–1656.
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13(3):265–274.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11(8):728–734.
- West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDG-FRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165(1):107–113.
- Novelli M, Rossi S, Rodríguez-Justo M, et al. DOG1 ve CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2010;57(2):259–270.

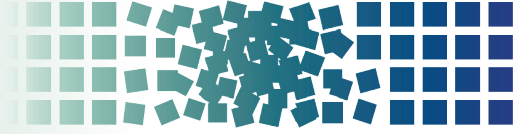
28. Doyle LA, Nelson D, Heinrich MC, et al. Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wildtype gastrointestinal stromal tumours: a comprehensive genotype-phenotype correlation study. *Histopathology* 2012;61(5):801–809.
29. Wagner AJ, Remillard SP, Zhang YX, et al. Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2013;26(2):289–294.
30. Ricci R, Dei Tos AP, Rindi G. GISTogram: a graphic presentation of the growing GIST complexity. *Virchows Arch* 2013;463(4):481–487.
31. Nannini M, Urbini M, Astolfi A, et al. The progressive fragmentation of the KIT/PDGFR wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Transl Med* 2017;15(1):113.
32. Pantaleo MA, Nannini M, Corless CL, et al. Quadruple wild-type (WT) GIST: defining the subset of GIST that lacks abnormalities of KIT, PDGFRA, SDH, or RAS signaling pathways. *Cancer Med* 2015;4(1):101–103.
33. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol* 2016;2(7):922–928.
34. Atiq MA, Davis JL, Hornick JL, et al. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, ve molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Mod Pathol* 2021;34(1):95–103.
35. Kinoshita K, Hirota S, Iozaki K, et al. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004;202(1):80–85.
36. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, et al. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet* 2006;15(6):1015–1023.
37. Gasparotto D, Rossi S, Polano M, et al. Quadruple-negative GIST is a sentinel for unrecognized neurofibromatosis type 1 syndrome. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):273–282.
38. Agaram NR, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve ve imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47(10):853–859.
39. Hostein I, Faur N, Primois C, et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 2010;133(1):141–148.
40. Brenca M, Rossi S, Polano M, et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol* 2016;238(4):543–549.
41. Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K, et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour—does it increase the risk for tumour cell seeding ve recurrence? *Eur J Cancer* 2016; 59:128–133.
42. Plumb AA, Kochhar R, Leahy M, et al. Patterns of recurrence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) following complete resection: implications for follow-up. *Clin Radiol* 2013;68(8):770–775.
43. D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P, et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer* 2017;78: 122–132.
44. Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
45. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010;97(12):1854–1859.
46. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour—the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(10):890–896.
47. Boye K, Berner JM, Hompland I, et al. Genotype ve risk of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2018;105(2):e169–e175.
48. Casali PG, Le Cesne A, Velasco AP, et al. Final analysis of the randomized trial on imatinib as an adjuvant in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), ve Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 2021;32(4):533–541.
49. Jati A, Tatli S, Morgan JA, et al. Imaging features of bone metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Diagn Interv Radiol* 2012;18(4): 391–396.
50. Kaemmer DA, Otto J, Lassay L, et al. The gist of literature on pediatric GIST: review of clinical presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(2):108–112.
51. Kim SY, Janeway K, Pappo A. Pediatric ve wild-type gastrointestinal stromal tumor: new therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol* 2010;22(4): 347–350.
52. Casali PG, Blay JJ, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(1):20–33.
53. Bruno M, Carucci P, Repici A, et al. The natural history of gastrointestinal subepithelial tumors arising from muscularis propria: an endoscopic ultra- sound survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(9):821–825.
54. Gill KR, Camellini L, Conigliaro R, et al. The natural history of upper gastro- intestinal subepithelial tumors: a multicenter endoscopic ultrasound survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(8):723–726.
55. Lim YJ, Son HJ, Lee JS, et al. Clinical course of subepithelial lesions detected on upper gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol* 2010;16(4): 439–444.
56. Karakousis GC, Singer S, Zheng J, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a sizematched comparison. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1599–1605.
57. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases ve literature's review. *J Gastrointest Surg* 2008;12(3): 561–568.
58. Bischof DA, Kim Y, Dodson R, et al. Open versus minimally invasive resection of gastric GIST: a multi-institutional analysis of short- ve long-term out- comes. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):2941–2948.
59. Ohtani H, Maeda K, Noda E, et al. Meta-analysis of laparoscopic ve open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33(11):5031–5041.
60. Frankel TL, Chang AE, Wong SL. Surgical options for localized ve advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2011;104(8):882–887.
61. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns ve prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51–58.
62. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors ve tumor recurrence. *J Am Coll Surg* 2012;215(1):53–59; discussion 59–60.
63. Zhi X, Jiang B, Yu J, et al. Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: a systematic review ve meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:21541.
64. Gronchi A, Bonvalot S, Poveda Velasco A, et al. Quality of surgery ve outcome in localized gastrointestinal stromal tumors treated within an International Intergroup Randomized clinical trial of adjuvant imatinib. *JAMA Surg* 2020;155(6):e200397.
65. Jakob J, Mussi C, Ronellenfitsch U, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical ve multimodality therapy in the era of imatinib. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):586–592.
66. Fiore M, Raut CP, Gronchi A. Are we allowed to limit surgical aggressiveness with small rectal gastrointestinal stromal tumors? *Ann Surg Oncol* 2017;24(5):1153–1156.
67. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(3):244–250.
68. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669): 1097–1104.
69. Benjamin RS, Casali PG. Adjuvant imatinib for GI stromal tumors: when ve for how long? *J Clin Oncol* 2016;34(3):215–218.
70. Blanke CD, DeMatteo RP. Duration of adjuvant therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors: where is goldilocks when we need her? *JAMA Oncol* 2016;2(6):721–722.
71. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy ve tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediateor high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(12):e184060.
72. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT ve PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(5):602–609.
73. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or meta- static gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1247–1253.
74. Vincenzi B, Napolitano A, Fiocco M, et al. Adjuvant imatinib in patients with GIST harboring exon 9 KIT mutations: results from a multi-institutional European retrospective study. *Clin Cancer Res* 2021 Oct 6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1665. Epub ahead of print.
75. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*

- 2008;14(14):4550–4555.
76. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35(7):739–745.
 77. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2937–2943.
 78. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary ve metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1074–1080.
 79. Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, et al. Radiologic assessment of earliest, best, ve plateau response of gastrointestinal stromal tumors to neoadjuvant imatinib prior to successful surgical resection. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):420–428.
 80. Weldon CB, Madenci AL, Boikos SA, et al. Surgical management of wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Pediatric ve Wildtype GIST clinic. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):523–528.
 81. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626–632.
 82. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free ve overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research ve Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, ve Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1713–1720.
 83. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Initial ve late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research ve Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5795–5804.
 84. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype ve clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer ve Leukemia Group B ve Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5360–5367.
 85. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: analysis of phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* 2017;3(7):944–952.
 86. Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):767–771.
 87. Rutkowski P, Magnan H, Chou AJ, et al. Treatment of gastrointestinal stromal tumours in paediatric ve young adult patients with sunitinib: a multicentre case series. *BMC Cancer* 2017;17(1):717.
 88. Ben-Ami E, Barysauskas CM, von Mehren M, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2016;27(9):1794–1799.
 89. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase I trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):935–946. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020;21(9):e418.
 90. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy ve safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer* 2021;145:132–142.
 91. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):942–949.
 92. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, et al. Influence of imatinib interruption ve rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol* 2013;24(4):1087–1093.
 93. Joensuu H, Trent JC, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* 2011;37(1):75–88.
 94. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245(3):347–352.
 95. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008;98(1):27–33.
 96. Raut CP, Wang Q, Manola J, et al. Cyto-reductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol* 2010;17(2):407–415.
 97. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/ metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010;21(2): 403–408.
 98. Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1772–1778.
 99. Bamboat ZM, DeMatteo RP. Metastasectomy for gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2014;109(1):23–27.
 100. Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(24): 7510–7518.
 101. Wang WL, Conley A, Reynoso D, et al. Mechanisms of resistance to imatinib ve sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(suppl 1):S15–S24.
 102. Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 2008;216(1):64–74.
 103. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1743–1749.
 104. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, et al. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 2005;235(3):892–898.
 105. Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ, et al. Cyto-reductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors treated with tyrosine kinase inhibitors: a 2-institutional analysis. *Ann Surg* 2018;268(2):296–302.
 106. Judson I, Ma P, Peng B, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. *EORTC Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group. Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(4):379–386.
 107. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3141–3147.
 108. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751–1757.
 109. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy ve safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329–1338.
 110. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary ve secondary kinase genotypes correlate with the biological ve clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33): 5352–5359.
 111. Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, et al. Correlation of KIT ve PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC Cancer* 2016;16:22.
 112. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1959–1968.
 113. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy ve safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib ve sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295–302.
 114. Grothey A, George S, van Cutsem E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing ve other strategies to support patient care. *Oncologist* 2014;19(6):669–680.
 115. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923–934.
 116. Zalcberg JR, Heinrich MC, George S, et al. Clinical benefit of ripretinib dose escalation after disease progression in advanced gastrointestinal stromal tumor: an analysis of the INVICTUS study. *Oncologist*. 2021;26(11): e2053–e2060.
 117. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after fail-

- ure of imatinib ve sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1175–1182.
118. Demetri GD, Jeffers M, Reichardt P, et al. Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-refractory GIST: correlating genotype with clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2013;31:10503.
 119. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib ve sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):632–641.
 120. Schöffski P, Mir O, Kasper B, et al. Activity ve safety of the multitarget tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib ve sunitinib: European Organisation for Research ve Treatment of Cancer phase II trial 1317 "CaboGIST". *Eur J Cancer*. 2020;134:62–74.
 121. Bertucci F, Finetti P, Mamessier E, et al. PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST. *Oncoimmunology* 2015;4(5): e1002729.
 122. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med* 2011;17(9):1094–1100.
 123. Benjamin RS, Debiec-Rychter M, Le Cesne A, et al. Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology ve tumor response assessment. *Semin Oncol* 2009;36(4):302–311.
 124. Dimitrakopoulou-Strauss A, Ronellenfisch U, Cheng C, et al. Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT ve MRI: a systematic review. *Clin Transl Imaging* 2017;5(3):183–197.
 125. Tirumani SH, Jagannathan JP, Krajewski KM, et al. Imatinib ve beyond in gastrointestinal stromal tumors: a radiologist's perspective. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(4):801–810.
 126. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST--PET ve PET/CT: a new paradigm for imaging. *Oncologist* 2008;13(suppl 2):8–13.
 127. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–247.
 128. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography ve positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25(13):1753–1759.

Bölüm 3 C. ALT GİSTÜMÖRLERİ

40 Kolon Kanseri



Paolo G. Casali, Angelo Paolo Dei Tos, ve Alessandro Gronchi
Çevirenler : Halil Göksel Güzel, Derya Kıvrak Salim

GİRİŞ

Bu hastalığın moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması, yeni terapötik yaklaşımlar ile beraber kolorektal kanser (KRK) yönetimini dramatik olarak değiştirmiştir. Bu bölümde ve bir sonraki bölümde (Bkz. Bölüm 41) kolon ve rektum kanserlerinde güncel bilgiler ve multidisipliner yaklaşım üzerinde durulacaktır.

MOLEKÜLER BİYOLOJİ

KRK, bir dizi somatik mutasyon ve epigenetik değişimin neticesinde oluşan DNA tamirindeki veya kromozomal stabilitedeki defektler aracılığı ile gelişir ve progresyon gösterir. Hayvanlarda intestinal kök hücrelerin (İKH) yerel spesifik popülasyonundan geliştiği bilinen birkaç kanser türünden birisidir. Moleküler defektlerin ve hücrel orijinin dual değerlendirilmesi yaygın somatik mutasyonlar, ailesel yatkınlık sendromları ve İKH'nin normal sinyalizasyon yolları üzerinde yapılan temel çalışmalarla aydınlatılmıştır.

KOLOREKTAL KANSER VE GENOMİK İNSTABİLİTENİN ÇOK ADIMLI MODELİ

Neredeyse tüm KRK vakaları benign bir öncül polip zemininde gelişir. Gatekeeper mutasyonlar sonucunda WNT sinyal yolağı aktifleşerek anormal proliferasyonu başlatır. Buna eklenen mutasyonlar aracılığıyla invazyon ve metastaz için zemin hazırlanır (ŞEK. 40.1A). Bir cm büzeri içindeki polipler, 10 yılda yaklaşık %15'lik invaziv kansere dönüşme oranı ile en yüksek riske sahip lezyonlardır. Amerika Birleşik Devletlerinde 70 yaşa kadar polip prevalansı yaklaşık %50'dir. Bu oran yaşam boyu %5 olan KRK görülme riskine kıyasla oldukça yüksektir. Bunun sebebi, poliplerin çok azının invaziv hale gelmesi ve maligniteyi tetikleyen aberasyonların çok uzun bir süreçte gelişmesidir. Yine de, adenomların endoskopik rezeksiyonu KRK insidansını ve mortalitesini azaltır. Hiperplastik poliplerde kanser riski düşüktür ancak yine de KRK'lerin %8'i karakteristik nükleer morfolojiye ve serrated histolojiye sahip, çok az displazi içeren veya hiç displazi içermeyen adenomlar zemininde gelişmektedir.² Bu tip KRK'ler daha yüksek mikrosatellit instabilitesi (MSI-hi), daha sık BRAF mutasyonu, CpG adacı metilleyici fenotipi (CIMP) ve kötü prognozlu farklı bir alt tipi temsil ediyor olabilir (ŞEK. 40.1B).

Hem kalıtsal KRK sendromları hem de sporadik tümörler KRK'den korunmada sağlam bir DNA tamir sürecinin önemini ortaya koymaktadır. Stereotipik yollarla oluşan genetik instabilitenin sonucu olarak binlerce somatik DNA aberasyonu ortaya çıkar (Bkz. Fig. 40.1). KRK'lerin yaklaşık %80'inde önemli düzeyde oluşan kromozomal instabilite (CIN): kromozomal eklemler, kayıplar, translokasyonlar sonucu gelişen gen amplifikasyonları, delesyonları ve rearanjmanları oluşur. BUB1 gibi faktörlerinin de rol aldığı homolog kromozomların ayrışma defekti, CIN oluşumunun altında yatan neden olabilir. Fakat direkt etkisi olan çok az ilişkili gen gösterilebilmiştir. Örneğin; CIN'ye sahip KRK'lerin genomları

boyunca 5'-CpG-3' lokalizasyonlarında C:G'den ziyade T:A transizyonun yaygınlıkla mevcuttur ve 5'-TpC-3' dinükleotidlerinde meme kanserine kıyasla daha az mutasyon vardır.³ KRK başına ortalama 17 gende, delesyon veya 12'den fazla kopyaya amplifikasyon görülür ki; bu delesyonların heterozigot kaybı (LOH) ile sonuçlanır. Çoğu vakada komşu genlerle birlikte yığılmış olarak ERBB2, MYC, KRAS, MYB, IGF2, CCND1 ve CDK8 gibi onkogenlerde amplifikasyon veya overekspresyon görülebilir fakat kopya sayısındaki değişikliklerin yarıya yakını diğer kanserlerde bulunur. Bu nedenle KRK'ler, bazıları bu kansere spesifik olan, bazıları ise pek çok kanserde ortak olan replikatif yolak bozukluklarını ve doku homeostazisi bozukluğunu iyi yansıtır. Spesifik sitogenetik anomaliler kötü klinik sonuçlar ve hastalık özellikleri ile ilişkilidir. Son dönem kanıtlarla, sürücü genel genetik alterasyonların ötesinde, CIN'insitozole çok fazla DNA dökülmesine sebep olduğu, böylece non-kanonik nükleer faktör-kappa B (NF-κB) sinyal yolağını aktive ederek metastazi indüklediğini ileri sürülmüştür.⁵

Geriye kalan yaklaşık %15 KRK öploid yapıda olsada, nükleotid tekrar alanları komşuluğunda binlerce insersiyon ve delesyon (indeller) veya nokta mutasyonları içerirler. Defektif DNA mismatch onarımı (MMR; Bkz. Fig. 40.1B) sisteminin bir sonucu olarak ortaya çıkan bu durum MSI-hi olarak adlandırılır.⁶ Bu tümörlerin üçte biri, bir sonraki metinde daha detaylı vurgulanacak olan Lynch sendromu neticesinde ortaya çıkar. MSI-hi tümörler genelde çıkan kolondan köken alırlar, BRAFV600E mutasyonu daha siktir, adjuvan 5-florourasile direnç ve diğer tümörlere kıyasla programlı hücrel ölüm proteini 1 (PD-1) blokajı yapan immünoterapi ajanlarına daha iyi yanıt ile ilişkilidirler.⁷ CIN olan KRK'de görülen aneuploidi, MSI-hi olanlara kıyasla hastalığın aynı evresinde daha kötü prognoza neden olur.⁸ Bazı araştırmacılar CIMP-pozitif serrated KRK'leri farklı kategoride ele almaktadır ancak bu tümörlerin moleküler klinik ve patolojik özellikleri MSI-hi tümörler ile birebir benzediği için İnsan Genom Atlası (TCGA) ve diğer bazı gruplar tarafından bu iki tümör tipi 'hipermutasyonlu' olarak tek bir ortak havuzda incelenmektedir.⁹

Sporadik KRK vakalarının yaklaşık %3'ü hipermutasyonlu olduğu halde MSI içermeyen grupta yer almaktadır; Bunların önemli bir kısmında POLE geni eksonukleaz domaininde somatik mutasyon vardır.⁹ Bununla beraber nadir soylarda KRK gelişimi için yüksek riskli olan ve herediter dominant kalıtılan DNA sentezi esnasında ana sarmalda ve kesintili sarmalda düzeltmeler yapan, eksonukleaz ε ve δ genleri olan POLE ve POLD1 genlerinde germline mutasyonlar saptanmıştır. Bu tümörlerde de her ne kadar binlerce mutasyon saptansa da mikrosatellit stabildir ve polimeraz düzenleme ilişkili polipozis (polymerase proofreading-associated polyposis) (PPAP), mutasyon yaratan 3. farklı bir KRK mekanizmasını temsil eder.

KOLOREKTAL KANSERDE MUTASYONEL VE EPIJENETİK ÖZELLİKLER

Genom instabilitesinin farklı yollarına rağmen, kolon kanserinde ve rektal kanserde mutasyon profilleri benzerdir. APC, CTNNB1,

açılan bu ilacın antikanser etkilerinin altında yatan mekanizmalar gereklidir.⁵³⁹

Diğer Yeni Temsilciler

CRC'de erken değerlendirmeden geçen ajanların sayısı, bu bölümde tam bir tartışmaya izin vermeyecek kadar fazladır. Çoğu, şu anda mevcut araçların varyasyonlarıdır ve onay almada başarılı olursa, alanı önemli ölçüde hareket ettirmesi pek olası değildir. Şu anda, benzersiz bir etki mekanizmasına sahip hiçbir yeni ajanın, CRC'de anlamlı aktiviteye sahip olduğu tespit edilmemiştir. Ayrıca, bu noktada bunların tümü yalnızca araştırma amaçlıdır ve şu anda CRC'nin standart tedavisinde bir rolü yoktur.

MOLEKÜLER ÖNGÖRÜ BELİRTEÇLERİ

Artık çok sayıda aktif maddenin mevcudiyeti ile, etkinlik olasılığı artmış veya toksisite olasılığı azalmış olan belirli bir ilacı veya ilaç kombinasyonunu prospektif olarak seçme yeteneği klinik olarak faydalı olacaktır. Bu tür rasyonel seçim araçları henüz mevcut değil. Araştırma yollarından biri, 5-FU'ya direnç belirteçlerinin, metabolik yol bilgisine dayalı olarak aydınlatılması olmuştur. Çalışmalar, bir tümör numunesinde ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçüldüğü üzere yüksek TS, DPD,540 veya timidin fos-

forilaz düzeylerinin, infüzyonel bir 5-FU rejimine yanıt vermede başarısızlığı öngördüğünü göstermiştir.^{219,541,542} Bu gözlemler ilgi çekicidir ancak belirli bir hastada 5-FU kullanımını dışlamak için yetersizdir ve rutin uygulanmadan önce büyük ölçekli prospektif çalışmalarda doğrulanmaları gerekir. Şu anda, bu belirteçlerin standart uygulamada kullanılmasının bir rolü yoktur. Diğerleri, yanıt veya toksisitenin bir göstergesi olarak genomik analizi araştırmışlardır.^{223,543} Bu yaklaşımlar ümit verici görünse de, henüz onaylanmamıştır ve standart bakımın bir parçası olarak değerlendirilmemelidir. Diğer mutasyonlardan veya MSI'dan bağımsız olduğu düşünülen yakın zamanda bildirilen bir direnç mekanizması, tümör baskılayıcı gen TFAP2E'yi (transkripsiyon faktörü AP-2 epsilon) ve bunun aşağı akış hedefi DKK4'ü (dickkopf homolog 4 proteini) içerir. KRK'li 220 hastanın analizinde Ebert ve ark.⁵⁴⁴, TFAP2E'nin hipermetilasyonunun protein ekspresyonunda azalmaya yol açtığını ve 5-FU bazlı kemoterapiye yanıtızlıkla önemli ölçüde ilişkili olduğunu, oysa hipometilasyonun altı kat daha yüksek yanıt olasılığı verdiğini buldu. Ayrıca, in vitro TFAP2E hipermetilasyonu DKK4'ün aşırı ekspresyonuna yol açtı, bu da irinotekan ve oksaliplatine değil, 5-FU'ya karşı artan kemorez direnci ile ilişkilendirildi. Yazarlar, gelecekteki çalışmaların bu kemo direnci yolunun üstesinden gelmek için spesifik DKK4 hedeflemesine odaklandığını öne sürmektedir.⁵⁴⁴

KAYNAKLAR

- Jones S, Chen WD, Parmigiani G, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(11):4283–4288.
- East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: Classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):25–46.
- Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006;314(5797):268–274.
- Leary RJ, Lin JC, Cummins J, et al. Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):16224–16229.
- Bakhoun SF, Ngo B, Laughney AM, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature* 2018;553(7689):467–472.
- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363(6429):558–561.
- Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: A prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131(5):1400–1407.
- Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006;131(3):729–737.
- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–337.
- Seshagiri S, Stawiski EW, Durinck S, et al. Recurrent R-spondin fusions in colon cancer. *Nature* 2012;488(7413):660–664.
- Guda K, Veigl ML, Varadan V, et al. Novel recurrently mutated genes in African American colon cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(4):1149–1154.
- Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(15):8681–8686.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1408–1417.
- Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101(3):465–472.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409–413.
- Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, et al. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 1985;228(4696):187–190.
- Feinberg AP, Gehrke CW, Kuo KC, et al. Reduced genomic 5-methylcytosine content in human colonic neoplasia. *Cancer Res* 1988;48(5):1159–1161.
- Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, et al. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nat Genet* 2004; 36(4):417–422.
- Xu Y, Hu B, Choi AJ, et al. Unique DNA methylome profiles in CpG island methylator phenotype colon cancers. *Genome Res* 2012;22(2):283–291.
- Slattery ML, Fitzpatrick FA. Convergence of hormones, inflammation, and energy-related factors: A novel pathway of cancer etiology. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2(11):922–930.
- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22(2):292–298.
- Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22(2):299–306.
- Bullman S, Pedamallu CS, Sciskala E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017;358(6369):1443–1448.
- Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327(6120):293–297.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525–532.
- Sansom OJ, Meniel V, Wilkins JA, et al. Loss of Apc allows phenotypic manifestation of the transforming properties of an endogenous K-ras oncogene in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(38):14122–14127.
- Feng Y, Bommer GT, Zhao J, et al. Mutant KRAS promotes hyperplasia and alters differentiation in the colon epithelium but does not expand the presumptive stem cell pool. *Gastroenterology* 2011;141(3):1003–1013.e10.
- Ebi H, Corcoran RB, Singh A, et al. Receptor tyrosine kinases exert dominant control over PI3K signaling in human KRAS mutant colorectal cancers. *J Clin Invest* 2011;121(11):4311–4321.
- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(1):11–22.
- Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418(6901):934.
- Tanaka H, Deng G, Matsuzaki K, et al. BRAF mutation, CpG island methylator phenotype and microsatellite instability occur more frequently and concordantly in mucinous than non-mucinous colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006;118(11):2765–2771.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–954.
- Rad R, Cadiñanos J, Rad L, et al. A genetic progression model of BRAF(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for therapeutic intervention. *Cancer Cell* 2013;24(1):15–29.
- Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012;2(3):227–235.
- Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer

- to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483(7387):100–103.
36. Motta R, Cabezas-Camarero S, Torres-Mattos C, et al. Immunotherapy in microsatellite instability metastatic colorectal cancer: Current status and future perspectives. *J Clin Transl Res*. 2021;7(4):511–522.
 37. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893–1907.
 38. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>; accessed 2-14-2022.
 39. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans affairs cooperative study group 380. *N Engl J Med* 2000;343(3):162–168.
 40. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 2011;213(3):352–361.
 41. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, et al. Colorectal cancer in young patients: Characteristics and outcome. *Am Surg* 1994;60(8):607–612.
 42. Wolf AMD, Fonhtam ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):250–281.
 43. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 2018;124(14):2964–2973.
 44. Brown MO, Lanier AP, Becker TM. Colorectal cancer incidence and survival among Alaska Natives, 1969–1993. *Int J Epidemiol* 1998;27(3):388–396.
 45. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33–64.
 46. Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42(6):741–752.
 47. Staszewski J, Haenszel W. Cancer mortality among the Polish-born in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1965;35(2):291–297.
 48. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(11):915–926.
 49. McMichael AJ, Giles GG. Cancer in migrants to Australia: Extending the descriptive epidemiological data. *Cancer Res* 1988;48(3):751–756.
 50. Kune S, Kune GA, Watson L. The Melbourne colorectal cancer study: Incidence findings by age, sex, site, migrants and religion. *Int J Epidemiol* 1986; 15(4):483–493.
 51. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17(1):79–83.
 52. Rozen P, Shomrat R, Strul H, et al. Prevalence of the I1307K APC gene variant in Israeli Jews of differing ethnic origin and risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 1999;116(1):54–57.
 53. Weber TK, Chin HM, Rodriguez-Bigas M, et al. Novel hMLH1 and hMSH2 germline mutations in African Americans with colorectal cancer. *JAMA* 1999;281(24):2316–2320.
 54. Nelson RL, Persky V, Turyk M. Time trends in distal colorectal cancer subsite location related to age and how it affects choice of screening modality. *J Surg Oncol* 1998;69(4):235–238.
 55. Nelson RL, Dollear T, Freels S, et al. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;80(2):193–197.
 56. Yothers G, Sargent DJ, Wolmark N, et al. Outcomes among black patients with stage II and III colon cancer receiving chemotherapy: An analysis of ACCENT adjuvant trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(20):1498–1506.
 57. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):6–29.
 58. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40(4):483–493.
 59. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1998;85(2):246–248.
 60. Kempainen M, Raiha I, Sourander L. A marked increase in the incidence of colorectal cancer over two decades in southwest Finland. *J Clin Epidemiol* 1997;50(2):147–151.
 61. Ji BT, Devesa SS, Chow WH, et al. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972–1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):661–666.
 62. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: Different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998;58(8):1713–1718.
 63. Fink D, Nebel S, Norris PS, et al. The effect of different chemotherapeutic agents on the enrichment of DNA mismatch repair-deficient tumour cells. *Br J Cancer* 1998;77(5):703–708.
 64. Karnes WE Jr, Shattuck-Brandt R, Burgart LJ, et al. Reduced COX-2 protein in colorectal cancer with defective mismatch repair. *Cancer Res* 1998;58(23):5473–5477.
 65. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331(25):1669–1674.
 66. Pariente A, Milan C, Lafon J, et al. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: A case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux et Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998;115(1):7–12.
 67. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35(6):523–529.
 68. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334(2):82–87.
 69. Ponz de Leon M, Scapoli C, Zanghieri G, et al. Genetic transmission of colorectal cancer: Exploratory data analysis from a population based registry. *J Med Genet* 1992;29(8):531–538.
 70. Harris MJ, Coggan M, Langton L, et al. Polymorphism of the Pi class glutathione S-transferase in normal populations and cancer patients. *Pharmacogenetics* 1998;8(1):27–31.
 71. Welfare M, Monesola Adekun A, Bassendine MF, et al. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(4 Pt 1):289–292.
 72. Chen J, Giovannucci E, Hankinson SE, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56(21):4862–4864.
 73. Butler LM, Millikan RC, Sinha R, et al. Modification by N-acetyltransferase 1 genotype on the association between dietary heterocyclic amines and colon cancer in a multiethnic study. *Mutat Res* 2008;638(1–2):162–174.
 74. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, et al. Hereditary breast cancer study group. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from a follow-up study. *Br J Cancer* 2014;110(2):530–534.
 75. Oh M, McBride A, Yun S, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(11):1178–1189.
 76. Hartz A, He T, Ross JJ. Risk factors for colon cancer in 150,912 postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012;23(10):1599–1605.
 77. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998;148(8):761–774.
 78. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer—beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57(1):75–80.
 79. Renehan AG, Flood A, Adams KF, et al. Body mass index at different adult ages, weight change, and colorectal cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Cohort. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1130–1140.
 80. Potter JD. Colorectal cancer: Molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(11):916–932.
 81. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323(24):1664–1672.
 82. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: Detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70:516S–524S.
 83. Probst-Hensch NM, Sinha R, Longnecker MP, et al. Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8(2):175–183.
 84. Parr CL, Hjartaker A, Lund E, et al. Meat intake, cooking methods and risk of proximal colon, distal colon and rectal cancer: The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) cohort study. *Int J Cancer* 2013;133(5):1153–1163.
 85. Egeberg R, Olsen A, Christensen J, et al. Associations between red meat and risks for colon and rectal cancer depend on the type of red meat consumed. *J Nutr* 2013;143(4):464–472.
 86. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2773–2782.
 87. Li G, Ma D, Xiang Y, et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013;16(2):346–357.
 88. Sinha R, Cross AJ, Daniel CR, et al. Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):374–381.
 89. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum* 1993;36(11):1071–1082.
 90. Howe GR, Benito E, Castelleto R, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: Evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(24):1887–1896.
 91. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into can-

- cer ve nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012;7(6):e39361.
92. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber ve the risk of colorectal cancer ve adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340(3): 169–176.
 93. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(16):1149–1155.
 94. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000;342(16):1156–1162.
 95. Wargovich MJ. New dietary anticarcinogens ve prevention of gastrointestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1988;31(1):72–75.
 96. Zhou ZY, Wan XY, Cao JW. *PLoS One* 2013;8(12):e83588.
 97. Bamia C, Lajou P, Buckland G, et al. Mediterranean diet ve colorectal cancer risk: Results from a European cohort. *Eur J Epidemiol* 2013;28(4): 317–328.
 98. Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, et al. Dietary inflammatory index ve inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study. *Genes Nutr* 2015;10(1): 447.
 99. Tabung FK, Steck SE, Ma Y, et al. The association between dietary inflammatory index ve risk of colorectal cancer among postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2015; 26(3):399–408.
 100. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, et al. Calcium ve colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(17): 1307–1315.
 101. Galas A, Augustyniak M, Sochacka-Tatara E. Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case-control study in Central Europe. *Nutr J* 2013;12:134.
 102. Chen GC, Pang Z, Liu QF. Magnesium intake ve risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(11):1182–1186.
 103. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D ve risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3775–3782.
 104. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium ve Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
 105. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity ve survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3527–3534.
 106. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity ve leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol* 2013;31(17):876–885.
 107. Seitz HK, Simanowski UA, Garzon FT, et al. Possible role of acetaldehyde in ethanol-related rectal cocarcinogenesis in the rat. *Gastroenterology* 1990;98(2):406–413.
 108. Gong J, Hutter C, Baron JA, et al. A pooled analysis of smoking ve colorectal cancer: Timing of exposure ve interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(11):1974–1985.
 109. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen CE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer ve rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106(11):1911–1921, quiz 1922.
 110. Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus ve the incidence of colorectal cancer: An updated systematic review ve meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012;57(6):1576–1585.
 111. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin ve the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333(10):609–614.
 112. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use ve reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325(23):1593–1596.
 113. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use ve reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82(12):2326–2333.
 114. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence ve mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376(9754):1741–1750.
 115. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, ve colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367(17):1596–1606.
 116. Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4297–4305.
 117. Singh S, Singh AG, Murad MH, et al. Bisphosphonates are associated with reduced risk of colorectal cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):232–239.e1.
 118. Liu Y, Tang W, Wang J, et al. Association between statin use ve colorectal cancer risk: A meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control* 2014; 25(2):237–249.
 119. Toriola AT, Cheng TY, Neuhauser ML, et al. Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers. *Int J Cancer* 2013;132(11):2648–2658.
 120. Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Leptin ve soluble leptin receptor in risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer ve Nutrition cohort. *Cancer Res* 2012;72(20):5328–5337.
 121. Chi F, Wu R, Zeng YC, et al. Circulation insulin-like growth factor peptides ve colorectal cancer risk: An updated systematic review ve meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40(5):3583–3590.
 122. Chen L, Li L, Wang Y, et al. Circulating C-peptide level is a predictive factor for colorectal neoplasia: Evidence from the meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control* 2013;24(10):1837–1847.
 123. Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. Human papillomavirus infection ve colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15(8):e420–e428.
 124. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* ve colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014;20(4):859–867.
 125. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis ve nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331(25):1694–1702.
 126. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(13):839–847.
 127. Sprio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: An attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993;75(5):951–957.
 128. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;329(27):1982–1987.
 129. Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process ve content of informed consent. *JAMA* 1997;277(18):1467–1474.
 130. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Genetics ve clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138(7):560–570.
 131. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: The syndrome, the genes, ve historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(15): 1114–1125.
 132. Weber TK, Conlon W, Petrelli NJ, et al. Genomic DNA-based hMSH2 ve hMLH1 mutation screening in 32 Eastern United States hereditary nonpolyposis colorectal cancer pedigrees. *Cancer Res* 1997;57(17):3798–3803.
 133. Burt RW. Familial risk ve colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25(4):793–803.
 134. Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA, et al. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum* 1996;39(8):906–911.
 135. Chen Y, Liu ZY, Li RX, et al. Structural studies of initial lymphatics adjacent to gastric ve colonic malignant neoplasms. *Lymphology* 1999;32(2):70–74.
 136. Colquhoun PH, Wexner SD. Surgical management of colon cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(5):414–419.
 137. Shatari T, Fujita M, Nozawa K, et al. Vascular anatomy for right colon lymphadenectomy. *Surg Radiol Anat* 2003;25(2):86–88.
 138. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993;13(4):355–363.
 139. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, ve clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3039–3045.
 140. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen ve liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34(9):794–797.
 141. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, et al. Preoperative ve postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11(4):635–654.
 142. Shibasaki S, Takahashi N, Homma S, et al. Use of transabdominal ultrasonography to preoperatively determine T-stage of proven colon cancers. *Abdom Imaging* 2015;40(6):1441–1450.
 143. Nollau P, Moser C, Weinland G, et al. Detection of K-ras mutations in stools of patients with colorectal cancer by mutant-enriched PCR. *Int J Cancer* 1996;66(3):332–336.
 144. Eguchi S, Kohara N, Komuta K, et al. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. *Cancer* 1996;77:1707–1710.
 145. Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, et al. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(10):1313–1318.
 146. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349(23):2191–2200.
 147. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: A meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21(18):1747–1763.
 148. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography ve colonoscopy for detection—systematic review ve meta-analysis. *Radiology* 2011;259(2):393–405.
 149. Sweet A, Lee D, Gairy K, et al. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: Costs, healthcare resources ve health outcomes. *Appl Health Econ Health Policy* 2011;9(1):51–64.
 150. Boone D, Halligan S, Taylor SA. Evidence review ve status update on computed tomography colonography. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(5):486–494.
 151. Flor N, Mezzanzanica M, Rigamonti P, et al. Contrast-enhanced computed

- tomography colonography in preoperative distinction between T1-T2 ve T3-T4 staging of colon cancer. *Acad Radiol* 2013;20(5):590–595.
152. Negreanu L, Babiu R, Bengus A, et al. World J Gastrointest Endosc 2013; 5(11):559–567.
 153. Rondonotti E, Borghi C, Mandelli G, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(8):1303–1310.
 154. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002:247–265.
 155. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. Berlin: Springer; 2010.
 156. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: An analysis of 5,988 patients. In: American Society of Clinical Oncology. Thirty-Ninth Annual Meeting of the ASCO. Chicago, IL: American Society of Clinical Oncology; 2003.
 157. Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th edition criteria for colon cancer: Do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg* 2013;217(2):181–190.
 158. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979–994.
 159. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42(2):143–154, discussion 154–158.
 160. Wong JH, Severino R, Honnebiel MB, et al. Number of nodes examined ve staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2896–2900.
 161. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4): 1222–1230.
 162. Kuo YH, Lee KF, Chin CC, et al. Does body mass index impact the number of LNs harvested ve influence long-term survival rate in patients with stage III colon cancer? *Int J Colorectal Dis* 2012;27(12):1625–1635.
 163. Morikawa T, Tanaka N, Kuchiba A, et al. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections: Data from US nationwide prospective cohort studies. *Arch Surg* 2012;147(8):715–723.
 164. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanson AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):213–218.
 165. Lykke J, Roikjaer O, Jess P, et al. The relation between lymph node status ve survival in Stage I-III colon cancer: Results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2013;15(5):559–565.
 166. Greenberg R, Itah R, Ghinea R, et al. Metastatic lymph node ratio (LNR) as a prognostic variable in colorectal cancer patients undergoing laparoscopic resection. *Tech Coloproctol* 2011;15(3):273–279.
 167. Moug SJ, McColl G, Lloyd SM, et al. Comparison of positive lymph node ratio with an inflammation-based prognostic score in colorectal cancer. *Br J Surg* 2011;98(2):282–286.
 168. Hong KD, Lee SI, Moon HY. Lymph node ratio as determined by the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system predicts survival in stage III colon cancer. *J Surg Oncol* 2011;103(5):406–410.
 169. Gao P, Song YX, Wang ZN, et al. Integrated ratio of metastatic to examined lymph nodes ve number of metastatic lymph nodes into the AJCC staging system for colon cancer. *PLoS One* 2012;7(4):e35021.
 170. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, et al. Micrometastases ve survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(4):223–228.
 171. Liefers GJ, Tollenaar RA, Cleton-Jansen AM. Molecular detection of minimal residual disease in colorectal ve breast cancer. *Histopathology* 1999; 34(5):385–390.
 172. Sirop S, Kanaan M, Korant A, et al. Detection ve prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011;103(6):534–537.
 173. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994;172(2):183–187.
 174. Faerden AE, Sjo OH, Bukholm IR, et al. Lymph node micrometastases ve isolated tumor cells influence survival in stage I ve II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54(2):200–206.
 175. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–399.
 176. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: Technical issues ve results with vital blue dye mapping ve radioguided surgery. *J Surg Oncol* 2000;74(1):61–68.
 177. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer ve its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):120–124.
 178. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, et al. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(6):550–554.
 179. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, et al. Colorectal carcinoma nodal staging, Frequency ve nature of cytokeratin-positive cells in sentinel ve nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(6):673–679.
 180. Viehl CT, Guller U, Cecini R, et al. Sentinel lymph node procedure leads to up-staging of patients with resectable colon cancer: Results of the Swiss prospective, multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1959–1965.
 181. Saha S, Johnston J, Korant A, et al. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer ve its impact on staging ve extent of operation. *Am J Surg* 2013;205(3):302–305, discussion 305–306.
 182. Warner EE, Evans SR. The sentinel node biopsy ve colon cancer revisited. *Cancer J* 2002;8(6):435–437.
 183. Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1996;183(2):105–112.
 184. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon ve rectum. *Dis Colon Rectum* 1995;38(11):1189–1192.
 185. de Bruine AP, Wiggers T, Beek C, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: Incidence, hormone profile ve prognostic relevance. *Int J Cancer* 1993;54(5):765–771.
 186. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. Medullary adenocarcinoma of the colon: Clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol* 1999;30(7): 843–848.
 187. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003;349(3):209–210.
 188. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection ve familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22): 5248–5257.
 189. Boland CR, Sato J, Saito K, et al. Genetic instability ve chromosomal aberrations in colorectal cancer: A review of the current models. *Cancer Detect Prev* 1998;22(5):377–382.
 190. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260(5109):816–819.
 191. Jass JR, Do KA, Simms LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998;42(5):673–679.
 192. Jass JR. Diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Histopathology* 1998;32(6):491–497.
 193. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability ve clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69–77.
 194. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344(16): 1196–1206.
 195. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency ve in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1999;117(1):123–131.
 196. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3664–3672.
 197. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, et al. Predictive ve prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: Results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2012;18(3):890–900.
 198. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability ve BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1151–1156.
 199. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment ve RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11): 1023–1034.
 200. Kim CH, Huh JW, Kim HR, et al. CpG island methylator phenotype is an independent predictor of survival after curative resection for colorectal cancer: A prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(8): 1469–1474.
 201. Vedeld HM, Merok M, Jeanmougin M, et al. CpG island methylator phenotype identifies high risk patients among microsatellite stable BRAF mutated colorectal cancers. *Int J Cancer* 2017;141(5):967–976.
 202. Fearon E, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990;247(4938):49–56.
 203. Mehlen P, Rabizadeh S, Snipas SJ, et al. The DCC gene product induces apoptosis by a mechanism requiring receptor proteolysis. *Nature* 1998;395(6704): 801–804.
 204. Sarshekeh AM, Advani S, Overman MJ, et al. Association of SMAD4 mutation with patient demographics, tumor characteristics, ve clinical outcomes in colorectal cancer. *PLoS One* 2017;12(3):e0173345.
 205. Chiang SF, Hung HY, Tang R, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *Int J Colorectal Dis* 2012;27(10):1347–1357.
 206. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(3):323–328.
 207. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node- negative colon cancer patients: A multivari-

- ate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185(1):55–59.
208. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986;203:115–122.
 209. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, ve end results—Medicare data. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4401–4409.
 210. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):433–440.
 211. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis ve survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013;119(8):1528–1536.
 212. Alipour S, Kennecke HF, Woods R, et al. Body mass index ve body surface area ve their associations with outcomes in stage II ve III colon cancer. *J Gastrointest Cancer* 2013;44(2):203–210.
 213. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, et al. Impact of diabetes mellitus ve insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30(1):53–59.
 214. van de Poll-Franse LV, Haak HR, Coebergh JW, et al. Disease-specific mortality among stage I-III colorectal cancer patients with diabetes: A large population-based analysis. *Diabetologia* 2012;55(8):2163–2172.
 215. Cheung WY, Shi Q, O'Connell M, et al. The predictive ve prognostic value of sex in early-stage colon cancer: A pooled analysis of 33,345 patients from the ACCENT database. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(3):179–187.
 216. Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations between cigarette smoking status ve colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2016–2023.
 217. Donohue J, Williams S, Cha S, et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: A Mayo/North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1671–1678.
 218. Singh PP, Lemanu DP, Taylor MH, et al. Association between preoperative glucocorticoids ve long-term survival ve cancer recurrence after colectomy: Follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2014;113(Suppl 1):i68–i73.
 219. Leichman CG, Lens HJ, Leichman L, et al. Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response ve resistance to protracted-infusion fluorouracil ve weekly leu-covorin. *J Clin Oncol* 1997;15(10):3223–3229.
 220. Ahnen DJ, Feigl P, Quan G, et al. Ki-ras mutation ve p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer: A Southwest Oncology Group study. *Cancer Res* 1998;58(6):1149–1158.
 221. Hong L, Han Y, Zhang H, et al. High expression of epidermal growth factor receptor might predict poor survival in patients with colon cancer: A meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013;17(4):348–351.
 222. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1382–1388.
 223. McLeod HL. Individualized cancer therapy: Molecular approaches to the prediction of tumor response. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2(1):113–119.
 224. Winawer SJ. Follow-up after polypectomy. *World J Surg* 1991;15(1):25–28.
 225. Lee MG, Hanchard B. Management of colonic polyps by colonoscopic polypectomy. *West Indian Med J* 1991;40(2):81–85.
 226. Huang EH, Forde KA. Surgical implications of colonoscopy. *Semin Laparosc Surg* 2003;10(1):13–18.
 227. Libutti SK, Forde KA. Surgical considerations III: Bowel anastomosis. In Cohen A, Winawer S, eds. *Cancer of the Colon, Rectum ve Anus*. New York McGraw Hill; 1995: 445–456.
 228. Guenaga KE, Matos D, Jorgensen PW, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD001544.
 229. Makino M, Hisamitsu K, Sugamura K, et al. Randomized comparison of two preoperative methods for preparation of the colon: Oral administration of a solution of polyethylene glycol plus electrolytes ve total parenteral nutrition. *Hepatogastroenterology* 1998;45(19):90–94.
 230. Chen CE, Lin JK, Leu SY, et al. Evaluation of rapid colon preparation with Golytely. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1989;44(1):45–56.
 231. Lewis RT, Goodall RG, Marien B, et al. Is neomycin necessary for bowel preparation in surgery of the colon? Oral neomycin plus erythromycin versus erythromycin-metronidazole. *Can J Surg* 1989;32(4):265–270.
 232. Ram E, Sherman Y, Weil R, et al. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg* 2005;140(3):285–288.
 233. Jung B, Lannerstad O, Pahlman L, et al. Preoperative mechanical preparation of the colon: The patient's experience. *BMC Surg* 2007;7:5.
 234. Matsuda A, Kishi T, Musso G, et al. The effect of intraoperative rectal washout on local recurrence after rectal cancer surgery: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(3):856–863.
 235. McGinnis LS. Surgical treatment options for colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:2147–2150.
 236. Garcia-Olmo D, Ontanon J, Garcia-Olmo DC, et al. Experimental evidence does not support use of the "no-touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1449–1456, discussion 1454–1456.
 237. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Handsewn ileal pouch-anal anastomosis on the dentate line after total proctectomy: Technique to avoid incomplete mucosectomy ve the need for long-term follow-up of the anal transition zone. *Dis Colon Rectum* 2001;44:43–50, discussion 50–51.
 238. Young CJ, Solomon MJ, Evers AA, et al. Evolution of the pelvic pouch procedure at one institution: The first 100 cases. *Aust N Z J Surg* 1999;69(6):438–442.
 239. Poppen B, Svenberg T, Bark T, et al. Colectomy-proctomucosectomy with S-pouch: Operative procedures, complications, ve functional outcome in 69 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35(1):40–47.
 240. Storli KE, Sondenaa K, Furnes B, et al. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. *Tech Coloproctol* 2014;18(6):557–564.
 241. Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe ve effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(1):89–97.
 242. Gao Z, Wang C, Cui Y, Shen Z, et al. Efficacy ve Safety of Complete Mesocolic Excision in Patients With Colon Cancer: Three-year Results From a Prospective, Nonrandomized, Double-blind, Controlled Trial. *Ann Surg* 2020; 271(3):519–526.
 243. Khot UP, Lang AW, Murali K, et al. Systematic review of the efficacy ve safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89:1096–1102.
 244. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, et al. Pooled analysis of the efficacy ve safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2051–2057.
 245. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase II clinical study on stent therapy for unresectable malignant colorectal obstruction (JIVROSG-0206). *Am J Clin Oncol* 2012;35(1):73–76.
 246. Lee HJ, Hong SP, Cheon JH, et al. Long-term outcome of palliative therapy for malignant colorectal obstruction in patients with unresectable metastatic colorectal cancers: Endoscopic stenting versus surgery. *Gastrointest Endosc* 2011;73(3):535–542.
 247. Branger F, Thibaudau E, Mucci-Hennekinne S, et al. Management of acute malignant large-bowel obstruction with self-expanding metal stent. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(12):1481–1485.
 248. White SI, Abdool SI, Frenkel B, et al. Management of malignant left-sided large bowel obstruction: A comparison between colonic stents ve surgery. *ANZ J Surg* 2011;81(4):257–260.
 249. Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, et al. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: A randomized controlled trial. *Arch Surg* 2009;144(12):1127–1132.
 250. Pirllet IA, Slim K, Kwiatkowski F, et al. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011;25(6):1814–1821.
 251. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(4):344–352.
 252. Sabbagh C, Brower F, Diouf M, et al. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg* 2013;258(1):107–115.
 253. Verstockt B, Van Driessche A, De Man M, et al. Ten-year survival after endoscopic stent placement as a bridge to surgery in obstructing colon cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;87(3):705–713.e2.
 254. Cao Y, Gu J, Deng S, et al. Long-term tumour outcomes of self-expanding metal stents as 'bridge to surgery' for the treatment of colorectal cancer with malignant obstruction: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019;34(11):1827–1838.
 255. Mora-López L, Hidalgo M, Falcó J, et al. Long-term outcomes of colonic stent as a "bridge to surgery" for left-sided malignant large-bowel obstruction. *Surg Oncol* 2020;35:399–405.
 256. Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, et al. Decompressing Stoma as a Bridge to Elective Surgery is an Effective Strategy for Left-sided Obstructive Colon Cancer: A National, Propensity-score Matched Study. *Ann Surg* 2020;272(5):738–743.
 257. Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, et al. Comparison of decompressing stoma vs stent as a bridge to surgery for left-sided obstructive colon cancer. *JAMA Surg* 2020;155(3):206–215.
 258. Jain SR, Yaow CYL, Ng CH, et al. Comparison of colonic stents, stomas ve resection for obstructive left colon cancer: A meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2020;24(11):1121–1136.

259. Boeding JRE, Ramphal W, Rijken AM, et al. A systematic review comparing emergency resection vs staged treatment for curable obstructing right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28(7):3545–3555.
260. Ishibe A, Watanabe J, Suwa Y, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of diverting stoma followed by neoadjuvant chemotherapy using mFOLFOX6 for obstructive colon cancer: YCOG 1305 (PROBE study). *Ann Surg* 2020; Epub ahead of print.
261. Lichten JB, Reid JJ, Zahalsky MP, et al. Laparoscopic cholecystectomy in the new millennium. *Surg Endosc* 2001;15(8):867–872.
262. Theodoridis TD, Bontis JN. Laparoscopy vs oncology: Where do we stand today? *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:282–291.
263. Hartley JE, Monson JR. The role of laparoscopy in the multimodality treatment of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:1019–1033.
264. Mori T, Abe N, Sugiyama M, et al. Laparoscopic hepatobiliary and pancreatic surgery: An overview. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:710–722.
265. Grover AC, Skarulis M, Alexander HR, et al. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery* 2005;138:1003–1008, discussion 1008.
266. Goletti O, Celona G, Monzani F, et al. Laparoscopic treatment of pancreatic insulinoma. *Surg Endosc* 2003;17(9):1499.
267. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A, et al. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis Colon Rectum* 2003;46(5):601–611.
268. Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ, et al. Case-matched comparison of clinical and financial outcome after laparoscopic or open colorectal surgery. *Ann Surg* 2003;238(1):67–72.
269. Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, et al. Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of 3 years. *Surg Endosc* 2002;16(8):1158–1161.
270. Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, et al. Results of laparoscopic versus open resections for non-early rectal cancer in patients with a minimum follow-up of four years. *Hepatogastroenterology* 2002;49(47):1185–1190.
271. Cobb WS, Lokey JS, Schwab DP, et al. Hand-assisted laparoscopic colectomy: A single-institution experience. *Am Surg* 2003;69(7):578–580.
272. Lauter DM, Lau ST, Lanzafame K. Combined laparoscopic-assisted right hemicolectomy and low anterior resection for synchronous colorectal carcinomas. *Surg Endosc* 2003;17:1498.
273. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: A randomized trial. *JAMA* 2002;287:321–328.
274. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050–2059.
275. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICO Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3061–3068.
276. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICO trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(1):75–82.
277. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. COLOR (Colon cancer Laparoscopic or Open Resection) study group. Ten-year outcomes of a randomized trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2017;31(6):2607–2615.
278. McNally ME, Moore BT, Brown KM. Single-incision laparoscopic colectomy for malignant disease. *Surg Endosc* 2011;25(11):3559–3565.
279. Gash KJ, Goede AC, Chambers W, et al. Laparoscopic single-site surgery is feasible in complex colorectal resections and could enable day case colectomy. *Surg Endosc* 2011;25(3):835–840.
280. Katsuno G, Fukunaga M, Nagakari K, et al. Single-incision laparoscopic colectomy for colon cancer: Early experience with 31 cases. *Dis Colon Rectum* 2011;54:705–710.
281. Chen WT, Chang SC, Chiang HC, et al. Single-incision laparoscopic versus conventional laparoscopic right hemicolectomy: A comparison of short-term surgical results. *Surg Endosc* 2011;25:1887–1892.
282. Yun JA, Yun SH, Park YA, et al. Single-incision laparoscopic right colectomy compared with conventional laparoscopy for malignancy: Assessment of perioperative and short-term oncologic outcomes. *Surg Endosc* 2013;27:2122–2130.
283. deSouza AL, Prasad LM, Park JJ, et al. Robotic assistance in right hemicolectomy: Is there a role? *Dis Colon Rectum* 2010;53(7):1000–1006.
284. Luca F, Ghezzi TL, Valvo M, et al. Surgical and pathological outcomes after right hemicolectomy: Case-matched study comparing robotic and open surgery. *Int J Med Robot* 2011;7(3):298–303.
285. Kang BM, Kim HJ, Kye BH, et al. Multicenter, randomized single-port versus multiport laparoscopic surgery (SIMPLE) trial in colon cancer: An interim analysis. *Surg Endosc* 2018;32(3):1540–1549.
286. Diana M, Perretta S, Wall J, et al. Transvaginal specimen extraction in colorectal surgery: Current state of the art. *Colorectal Dis* 2011;13(6):e104–e111.
287. Park JS, Choi GS, Kim HJ, et al. Natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopically assisted right hemicolectomy. *Br J Surg* 2011;98(5):710–715.
288. Rieder E, Spaul GO, Khajanchee YS, et al. A natural orifice transrectal approach for oncologic resection of the rectosigmoid: An experimental study and comparison with conventional laparoscopy. *Surg Endosc* 2011;25(10):3357–3363.
289. Chang SC, Chen HC, Chen YC, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic anterior resections for cancer with natural orifice versus conventional specimen extraction: A case-control study. *Dis Colon Rectum* 2020;63(8):1071–1079.
290. He J, Yao HB, Wang CJ, et al. Meta-analysis of laparoscopic anterior resection with natural orifice specimen extraction (NOSE-LAR) versus abdominal incision specimen extraction (AISE-LAR) for sigmoid or rectal tumors. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):215.
291. Zhu Z, Wang KJ, Orangio GR, et al. Clinical efficacy and quality of life after transrectal natural orifice specimen extraction for the treatment of middle and upper rectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2020;11(2):260–268.
292. Zhou ZQ, Wang K, Du T, et al. Transrectal natural orifice specimen extraction (NOSE) with oncological safety: A prospective and randomized trial. *J Surg Res* 2020;254:16–22.
293. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000;24(9):1052–1055.
294. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988;259(24):3571–3578.
295. Libutti S, Saltz L, Tepper J. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles and Practice of Oncology* 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, & Wilkins; 2008:1261–1264.
296. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939–944.
297. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: Results from NSABP protocol C0-1. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(1):30–36.
298. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896–2903.
299. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671–8678.
300. Kerr DJ, Gray R, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: Non-randomised comparison of weekly versus four-weekly schedules—less pain, same gain. QUASAR Colorectal Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2000;11(8):947–955.
301. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9215):1588–1596.
302. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295–300.
303. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–2704.
304. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2059–2064.
305. Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al. ACTS-CC study group. S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: A randomized phase III study (ACTS-CC trial). *Ann Oncol* 2014;25(9):1743–1749.
306. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–3116.
307. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176–4187.
308. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: Updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768–3774.
309. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. *Cancer* 2012;118:5614–5622.

310. Uwah AN, Ackier J, Leighton JC Jr, et al. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11: 275-279.
311. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2600-2606.
312. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3353-3360.
313. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471.
314. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3733-3740.
315. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): Final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1620-1629. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30527-1.
316. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-345.
317. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-1047.
318. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000;343:905-914.
319. Sargent DJ, Niedzwiecki D, O'Connell MJ, et al. Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(2):144-145, author reply 146.
320. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3456-3461.
321. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20(4):674-680.
322. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125.
323. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *J Clin Oncol* 2009;27:4001.
324. Bertagnoli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1814-1821.
325. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(3):359-364.
326. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1225-1233.
327. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1543-1557.
328. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: A randomized trial. *JAMA* 2012;307(13):1383-1393.
329. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(19): 3999-4005.
330. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1356-1363.
331. McKenzie S, Nelson R, Mailey B, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer. *Cancer* 2011;117:5493-5499.
332. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011;29:3381-3388.
333. Wu X, Zhang J, He X, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: A systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2012;16:646-655.
334. Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, et al.; SACURA Study Group. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. *Eur J Cancer* 2018;96:54-63.
335. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:213-221.
336. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1:104-109.
337. Willet CG, Tepper JE, Cohen AM. Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985;3(3):379-384.
338. Sato H, Maeda K, Sugihara K, et al. High-risk stage II colon cancer after curative resection. *J Surg Oncol* 2011;104(1):45-52.
339. Huang B, Feng Y, Zhu L, et al. Smaller tumor size is associated with poor survival in stage II colon cancer: An analysis of 7,719 patients in the SEER database. *Int J Surg* 2016;33(Pt A):157-163.
340. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, et al. Perineural invasion is a major prognostic and predictive factor of response to adjuvant chemotherapy in stage I-II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(4):1077-1084.
341. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):247-257.
342. Kim GP, Colangelo H, Wiedan HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: A National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25(7):767-772.
343. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4008.
344. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(11):863-875.
345. Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009;27:4000.
346. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(2):266-273.
347. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(3): 466-474.
348. Chakrabarti S, Xie H, Urrutia R, et al. The promise of circulating tumor DNA (ctDNA) in the management of early-stage colon cancer: A critical review. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2808.
349. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(12):1710-1717.
350. Taieb J, Benhaim L, Puig PL, et al. Decision for adjuvant treatment in stage II colon cancer based on circulating tumor DNA: The CIRCULATE-PRODIGE 70 trial. *Dig Liver Dis* 2020;52(7):730-733.
351. Schraa SJ, van Rooijen KL, van der Kruijsen DEW, et al. Circulating tumor DNA guided adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer (MED-OCC-CREATE): Study protocol for a trial within a cohort study. *BMC Cancer* 2020;20(1):790.
352. Ogino S, Nishio K, Irahara N, et al. Prognostic significance and molecular associations of 18q loss of heterozygosity: A cohort study of microsatellite stable colorectal cancers. *J Clin Oncol* 2009;27:4591-4598.
353. Sharif S, O'Connell MJ. Gene signatures in stage II colon cancer: A clinical review. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012;8:225-231.
354. Hornberger J, Lyman GH, Chien R, et al. A multigene prognostic assay for selection of adjuvant chemotherapy in patients with T3, stage II colon cancer: Impact on quality-adjusted life expectancy and costs. *Value Health* 2012;15:1014-1021.
355. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: Validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1775-1781.
356. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) or FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4512-4519.
357. Reimers MS, Kuppen PJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon

- cancer recurrence score as a predictor of recurrence risk in stage II ve III rectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(11):dju269.
358. Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-Gene recurrence score assay stratifies the recurrence risk in stage II/III colon cancer with surgery alone: The SUNRISE study. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2906–2913.
 359. Maak M, Simon I, Nitsche U, et al. Independent validation of a prognostic genomic signature (ColoPrint) for patients with stage II colon cancer. *Ann Surg* 2013;257:1053–1058.
 360. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development ve independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4620–4626.
 361. Zhang JX, Song W, Chen ZH, et al. Prognostic ve predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: A microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1295–1306.
 362. Shivapurkar N, Weiner LM, Marshall JL, et al. Recurrence of early stage colon cancer predicted by expression pattern of circulating microRNAs. *PLoS One* 2014;9(1):e84686.
 363. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408–3419.
 364. Zhang X, Chen H, Lu Y, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by ω -3 PUFAs: A double-blind randomized study of patients receiving oxaliplatin combined with capecitabine for colon cancer. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(50):e23564.
 365. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1049–1055.
 366. Czakowski PM, Gill S, Kennecke HF, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: Does timing matter? *Dis Colon Rectum* 2011;54(9): 1082–1089.
 367. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, ve C adenocarcinoma of the colon with portal vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990;8:1466–1475.
 368. Long term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Lancet* 1995;345:349–352.
 369. Weber W, Laffer U, Metzger U. Adjuvant portal liver infusion with 5-fluorouracil ve mitomycin in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1993;13(5C): 1839–1840.
 370. Chang W, Wei Y, Ren L, et al. Randomized controlled trial of intraportal chemotherapy combined with adjuvant chemotherapy (mFOLFOX6) for stage II ve III colon cancer. *Ann Surg* 2016;263(3):434–439.
 371. Sammartino P, Sibio S, Biacchi D, et al. Prevention of peritoneal metastases from colon cancer in high-risk patients: Preliminary results of surgery plus prophylactic HIPEC. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:141585.
 372. Klaver CE, Musters GD, Bemelman WA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer* 2015;15:428.
 373. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastro- enterol Hepatol* 2019;4(10):761–770.
 374. Melero JT, Ortega FG, Gonzalez AM, et al. Prognostic factor analysis of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with peritoneal carcinomatosis of colon cancer origin treated with cytoreductive surgery plus an intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure (CRS + HIPEC). *Surgery* 2016;159(3):728–735.
 375. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with mitomycin C versus oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2014;110(7):779–785.
 376. Kimura T, McKolanis JR, Dzubinski LA, et al. MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: A cancer immunoprevention feasibility study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:48–26.
 377. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: The pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–1160.
 378. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. for PRODIGE 22 investigators/collaborators. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II ve III colon cancers: A phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 2020;271(4):637–645.
 379. Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(2):242–249.
 380. Norgaard A, Dam C, Jakobsen A, et al. Selection of colon cancer patients for neoadjuvant chemotherapy by preoperative CT scan. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(2):202–208.
 381. Nerad E, Lambregts DM, Kersten EL, et al. MRI for local staging of colon cancer: Can MRI become the optimal staging modality for patients with colon cancer? *Dis Colon Rectum* 2017;60(4):385–392.
 382. Malmstrom ML, Gogenur I, Riis LB, et al. Endoscopic ultrasonography ve computed tomography scanning for preoperative staging of colonic cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(6):813–820.
 383. Horvat N, Raj A, Liu S, et al. CT colonography in preoperative staging of colon cancer: Evaluation of FOxTROT inclusion criteria for neoadjuvant therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212(1):94–102.
 384. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy ve polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904–910.
 385. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837–853.
 386. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328(19):1365–1371.
 387. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, et al. Postsurgical surveillance of colon cancer: Preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, ve colonoscopy. *Ann Surg* 1998;228(1): 59–63.
 388. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277(11):915–919.
 389. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658– 662.
 390. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, ve secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4465–4470.
 391. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Lievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219(2):174–182.
 392. Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993;36(11):1063–1068.
 393. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast ve colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2843–2877.
 394. Martin EW Jr, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310–317.
 395. Balz JB, Martin EW, Minton JP. CEA as an early indicator for second-look procedure in colorectal carcinoma. *Rev Surg* 1977;34(1):1–4.
 396. Bruinvels DJ, de Brauw LM, Lievit J, et al. Attitudes towards detection ve management of hepatic metastases of colorectal origin: A second look. *HPB Surg* 1994;8(2):115–122.
 397. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), ve blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):779–786.
 398. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 1974;34:1278–1292.
 399. Ito K, Hibi K, Ando H, et al. Usefulness of analytical CEA doubling time ve half-life time for overlooked synchronous metastases in colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:54–58.
 400. Takenoshita S, Hashizume T, Asao T, et al. Immunoscintigraphy using 99mTc-labeled anti-CEA monoclonal antibody for patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 1995;15:471–475.
 401. Moffat FL Jr, Pinsky CM, Hammershaime L, et al. Clinical utility of external immunoscintigraphy with the IMMU-4 technetium-99m Fab' antibody fragment in patients undergoing surgery for carcinoma of the colon ve rectum: Results of a pivotal, phase III trial. The Immunomedics Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2295–2305.
 402. Beatty JD, Hyams DM, Morton BA, et al. Impact of radiolabeled antibody imaging on management of colon cancer. *Am J Surg* 1989;157:13–19.
 403. Swanson RS. Is an FDG-PET scan the new imaging standard for colon cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8:752–753.
 404. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512–8519.
 405. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, ve chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114(1):7–14.
 406. Makela J, Laitinen S, Kairaluoma MI. Early results of follow-up after radical resection for colorectal cancer. Preliminary results of a prospective

- randomized trial. *Surg Oncol* 1992;1(2):157-161.
407. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-626.
 408. Benson AB 3rd, Desch CE, Flynn PJ, et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3586-3588.
 409. Inadomi JM, Sonnenberg A. The impact of colorectal cancer screening on life expectancy. *Gastrointest Endosc* 2000;51(5):517-523.
 410. Fornasarig M, Valentini M, Poletti M, et al. Evaluation of the risk for metachronous colorectal neoplasms following intestinal polypectomy: A clinical, endoscopic ve pathological study. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1565-1572.
 411. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review ve meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813.
 412. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829-1835.
 413. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475-3484.
 414. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27: 3379-3384.
 415. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer ve an intact asymptomatic colon cancer: Definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228.
 416. Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, et al. Predictors of postoperative mortality, morbidity, ve long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:535-544.
 417. Li ZM, Peng YF, Du CZ, et al. Colon cancer with unresectable synchronous metastases: The AAAP scoring system for predicting the outcome after primary tumour resection. *Colorectal Dis* 2016;18(3):255-263.
 418. Kim CW, Baek JH, Choi GS, et al. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:34.
 419. Giannis D, Sideris G, Kakos CD, et al. The role of liver transplantation for colorectal liver metastases: A systematic review ve pooled analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2020;34(4):100570.
 420. Smedman TM, Line PD, Hagness M, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases in patients ve donors with extended criteria (SECA-II arm D study). *BJs Open*. 2020;4(3):467-477.
 421. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only colorectal metastases. *Ann Surg* 2020;271(2):212-218.
 422. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957;179:663-666.
 423. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: Results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
 424. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-432.
 425. Kohn CH, Schoffski P, Wilke H, et al. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: Results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(2):418-426.
 426. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45(4):291-297.
 427. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1337-1345.
 428. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282-2292.
 429. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097-4106.
 430. Pizzolato JE, Saltz LB. The camptothecins. *Lancet* 2003;361(9376): 2235-2242.
 431. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, et al. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991;51(16):4187-4191.
 432. Saltz L, Kanowitz J, Kemeny NE, et al. A phase I clinical ve pharmacologic trial of irinotecan, 5-fluorouracil, ve leucovorin in pateints with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2959-2967.
 433. Andre T, Louvet C, Maindault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin ve bolus ve continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-1347.
 434. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786.
 435. Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:299-303.
 436. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al. Oxaliplatin: A review of preclinical ve clinical studies. *Ann Oncol* 1998;9:1053-1071.
 437. Libutti S, Saltz L, Tepper J. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles ve Practice of Oncology* 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, & Wilkins; 2011:1266-1268.
 438. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136-147.
 439. Bertheault-Cvitkovic F, Jami A, Ithzaki M, et al. Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, ve leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2950-2958.
 440. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, ve folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997;350(9079): 681-686.
 441. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin ve fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin ve fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.
 442. Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, ve oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin ve fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999;17:3560-3568.
 443. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin ve 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(2):214-219.
 444. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A Phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstr LBA4.
 445. Moehler M, Hoffman T, Hildner K, et al. Weekly oxaliplatin, high-dose folinic acid ve 24h-5-fluorouracil (FUFOX) as salvage therapy in metastatic colorectal cancer patients pretreated with irinotecan ve folinic acid/5-fluorouracil regimens. *Z Gastroenterol* 2002;40(12):957-964.
 446. de Gramont A, Figier A, Seymour M, et al. Leucovorin ve fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-2947.
 447. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin ve fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan ve fluorouracil-leucovorin: Interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-2069.
 448. Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin ve 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35:1338-1342.
 449. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
 450. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo (PL)-controlled, double-blind study of intravenous calcium/magnesium (CaMg) to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT), N08CB: An alliance for clinical trials in oncology study. *J Clin Oncol* 2013;31(28): 3501-3508.
 451. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOL-FIRI vs FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Grupo Oncologico Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4866-4875.
 452. Goldberg RM. N9741: A phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2(2):81.
 453. Miller L, Emanuel D, Elfiring G, et al. 60-day, all-cause mortality with first-line irinotecan/fluorouracil/leucovorin (IFL) or fluorouracil/leucovorin (FL) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol*

- 2002; 21:129a.
454. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30.
 455. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMO1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3): 394–400.
 456. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3224–3229.
 457. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3510.
 458. Hochster H, Chachoua A, Speyer J, et al. Oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and low-dose leucovorin as first-line therapy for patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2703–2707.
 459. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670–1676.
 460. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–2012.
 461. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: A multi-centre randomised trial. *Lancet* 2003;361:457–464.
 462. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727–5733.
 463. Perez-Staub N, Chibaudel B, Figer A, et al. Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4037–4038.
 464. Yeoh C, Chau I, Cunningham D, et al. Impact of 5-fluorouracil rechallenge on subsequent response and survival in advanced colorectal cancer: Pooled analysis from three consecutive randomized controlled trials. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3(2):102–107.
 465. Lal K, Norman AR, Ross PJ, et al. A phase II, randomized, multicentre, trial of irinotecan until disease progression (PD) versus 8 cycles, in advanced colorectal cancer (CRC) resistant to fluoropyrimidines. In: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL: American Society of Clinical Oncology; 2003.
 466. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135–142.
 467. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):143–152.
 468. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391–400.
 469. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581–611.
 470. Kabbani F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–65.
 471. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–2342.
 472. Kabbani FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16): 3706–3712.
 473. Seymour MT. Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan), use and sequencing (MRC FOCUS): A 2135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:3518.
 474. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–1544.
 475. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–2019.
 476. Skillings JA, Johnson DH, Miller K, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:3019.
 477. Ganapathi AM, Westmoreland T, Tyler D, et al. Bevacizumab-associated fistula formation in postoperative colorectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2012;214(4):582–588, discussion 588–590.
 478. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2014;371(17): 1609–1617.
 479. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.
 480. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomised trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–3506.
 481. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: Targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7(10):2958–2970.
 482. Real FX, Rettig WJ, Chesa PG, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in human cultured cells and tissues: Relationship to cell lineage and stage of differentiation. *Cancer Res* 1986;46:4726–4731.
 483. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990; 265(14):7709–7712.
 484. Thomas SM, Grandis JR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation. *Cancer Treat Rev* 2004;30:255–268.
 485. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 2001;20:7.
 486. Saltz LB, Meropol NJ, Poehner PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1201–1208.
 487. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040–2048.
 488. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19(1): 92–98.
 489. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007;110: 980–988.
 490. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–1664.
 491. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374–379.
 492. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3230–3237.
 493. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–1634.
 494. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757–1765.
 495. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30(29):3570–3577.
 496. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753–762.
 497. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2091–2096.
 498. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol* 2012;30: 2956–2962.

499. Lin YL, Liao JY, Yu SC, et al. KRAS mutation is a predictor of oxaliplatin sensitivity in colon cancer cells. *PLoS One* 2012;7(11):e50701.
500. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab ve lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): A proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6): 738–746.
501. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, ve leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS ve BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011–2019.
502. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, ve oxaliplatin with ve without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663–671.
503. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103–2114.
504. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, ve oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755–1762.
505. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, ve oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–4705.
506. Peeters M, Price T, Hotko Y, et al. 14LBA Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *EJC Supplements* 2009;7:10.
507. Venook AP, Niedzwiecki D, Heinz-Josef L, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32, no. 15_suppl.
508. Scope A, Agero AL, Duszka SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline ve topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5390–5396.
509. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: Is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23(22):5235–5246.
510. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee ve North Carolina ve the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3644–3648.
511. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis ve IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358: 1109–1117.
512. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, et al. Cetuximab therapy ve symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(16):1221–1224.
513. Lenz HJ, Mayer RJ, Gold PJ, et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan ve oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2004;22:3510.
514. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803–1810.
515. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status ve response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(7): 2205–2213.
516. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of first line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with K-ras wild type advanced or metastatic colorectal cancer, a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(23):2392–2401.
517. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised open label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065–1075.
518. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, ve irinotecan compared with cetuximab ve bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: The BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557–4561.
519. Segal NH, Reidy-Lagunes D, Capanu M, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory colorectal cancer (CRC) patients who have progressed on a bevacizumab-containing regimen (The BOND 2.5 Study). *J Clin Oncol* 2009;27:4087.
520. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, ve cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563–572.
521. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, ve panitumumab compared with chemotherapy ve bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):672–680.
522. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, ve Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(17):1632–1643.
523. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):4039.
524. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11–19.
525. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182–1191.
526. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8): 773–779.
527. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207–2218.
528. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol* 2022;40(2):161–170.
529. Oza A, Townsley C, Siu L, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;78:50.
530. Dorigschaw O, Kegel T, Jordan K, et al. ZD 1839 (Iressa)-based treatment as last-line therapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22.
531. Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4793–4799.
532. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–312.
533. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20): 1909–1919.
534. Blanke CD. Celecoxib with chemotherapy in colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002;16(4 Suppl 3):17–21.
535. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use ve survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009;302(6):649–658.
536. Ali R, Toh HC, Chia WK, et al. The utility of aspirin in Dukes C ve High Risk Dukes B colorectal cancer—the ASCOLT study: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011;12:261.
537. Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al. Use of aspirin post-diagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer* 2012;106(9):1564–1570.
538. Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4297–4305.
539. Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, ve survival after a diagnosis of colon cancer. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(5):732–739.
540. Schrag D, Garewal HS, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment: Chemotherapy sensitivity ve resistance assays. *J Clin Oncol* 2004;22:3631–3638.
541. Metzger R, Danenberg K, Leichman CG, et al. High basal level gene expression of thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor) in colorectal tumors is associated with nonresponse to 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1998;4(10):2371–2376.
542. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, ve thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1322–1327.
543. Iqbal S, Lenz HJ. Targeted therapy ve pharmacogenomic programs. *Cancer* 2003;97(8 Suppl):2076–2082.
544. Ebert MP, Tanzer M, Balluff B, et al. TFAP2E-DKK4 ve chemoresistance in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2012;366(1):44–53.

41

Rektum Kanseri

Steven K. Libutti, Christopher G. Willett, Leonard B. Saltz, ve Rebecca A. Levine

Çevirenler : Esmâ Uğuztemur, Derya Kıvrak Salim

GİRİŞ

Rektum ve kolon kanseri ile ilgili epidemiyolojik bilgiler ve tedavide sistemik yaklaşım Bölüm 40 da verildi. Bu bölüm rektum kanserinde özellikle radyasyon, kombine tedavi modaliteleri ve sfinkter koruyucu cerrahi üzerine odaklanacaktır.

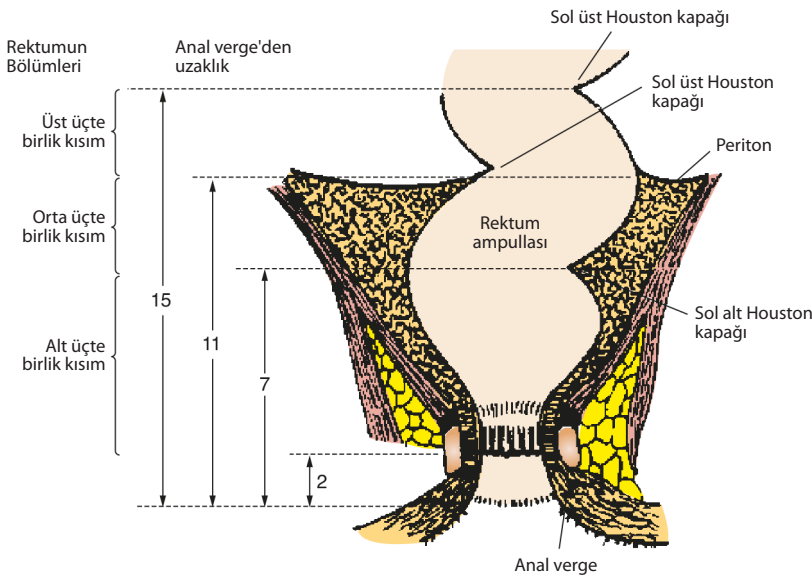
ANATOMİ

Rektumun anatomisi kafa karıştırıcı olabilir, çünkü belirleyici noktaların farklı tanımlamaları vardır. Üst kısımda rektumun kas yapısında da değişiklikler olur. Kalın bağırsak ve periton örtüsü ile olan ilişkisinde kabaca çıkarılır. Rektumun alt kısmında, mukozal değişiklikler anal sfinkter ile kabaca aynı yerde meydana gelir.

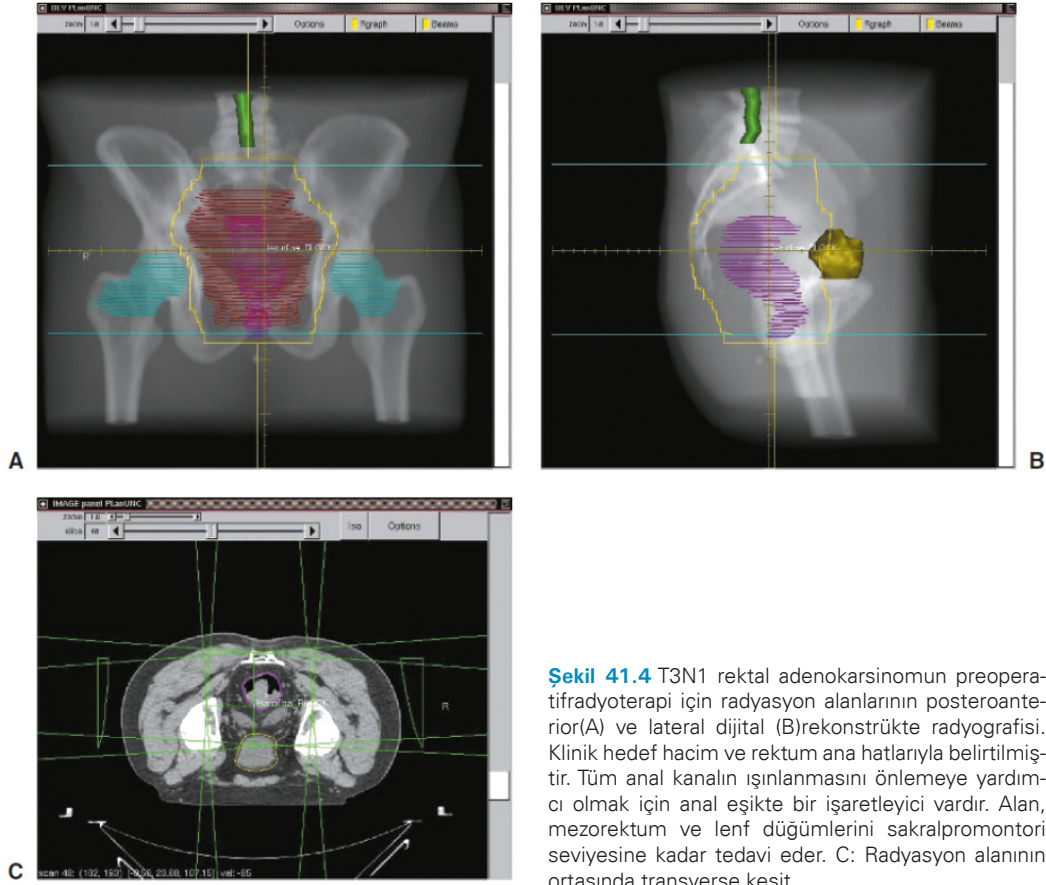
Rektum anatomisi üç bölüme ayrılmıştır (Şekil 41-1). Alt bölüm anal vedgeden yaklaşık olarak 3-6 cm arasındaki alandır. Orta rektum 5-6 cm ile 8-10 cm arasındayken üst rektum anal vergeden 8-10 cm ile 12-15 cm arasında uzanır. Kalın bağırsağın retroperitoneal kısmı anal vedgeden 12 cm üst limite ulaşır. Bazı hastalarda, özellikle yaşlı kadınlarda, kalın bağırsağın peritonlaşmış kısmı bu tanımların çok daha altında yer almaktadır. Rektum ile sigmoid kolon arasındaki sınırın belirlenmesi adjuvan tedaviyi belirlemede önemlidir. Rektum, cerrahi olarak kalın bağırsağın kısmen retroperitoneal alanı olarak tanımlanır.

Dışarıdan rektumun üst kısmı uzunlamasına yayılan bir kas tabakası olarak tanımlanabilir. Rektumun üst 1/3'ü periton tarafından anterior ve lateral yüzeylerde sarılı iken retroperitoneal posterioru seroza ile kaplı değildir. Retrovezikal veya retrouterinpošta rektum tamamen ekstra-/retroperitoneal hale gelir. Rektum alt üçte ikisinde sakrumun eğrisini takip eder. Levator ani seviyesinde anal kanala giriş yapar. Anorektal halka levator kaslarının puborektal as-kısının seviyesidir.

Rektal tümörlerin lokasyonu genellikle anal vedgeden veya dentat (pektinat veya mukokutanöz) çizgi veya anorektal halka ile tümörün alt kısmı arasındaki uzaklığıyla belirlenir. Bu referans noktalarının hepsi farklı bireyler için farklıdır. Ayrıca, bu ölçümler yöntemle bağlı olarak da farklılık gösterir. Flexible endoskopi ile genellikle bu mesafenin (tümör ile analvedge veya diğer landmarklar arasındaki mesafenin) olduğundan daha fazla ölçülmesi klinik olarak önem arz edebilir. Sfinkter korucuyu cerrahi açıdan belirleyici olması nedeniyle sfinkter kasına olan mesafe anal vedgeye olandan daha önemlidir. Kolon kanseri ile kıyaslandığında rektumun büyük kısmının peritonla kaplı olmaması primer cerrahi tedavi sonrası lokal nüks riskinin yüksek olmasının en önemli nedenidir. Mezorektum total mezorektal eksizyonda genişliği belirleyen yapıdır ve veperirektal yağlı doku ve perirektallenf nodlarının çoğunu içerir.



Şekil 41.1 Rektumun üst, orta ve alt üçte birlik bölümlere ayrılması



Şekil 41.4 T3N1 rektal adenokarsinomun preoperatif radyoterapi için radyasyon alanlarının posteroanterior(A) ve lateral dijital (B)rekonstrükte radyografisi. Klinik hedef hacim ve rektum ana hatlarıyla belirtilmiştir. Tüm anal kanalın ışınlanmasını önlemeye yardımcı olmak için anal eşikte bir işaretleyici vardır. Alan, mezorektum ve lenf düğümlerini sakralpromontori seviyesine kadar tedavi eder. C: Radyasyon alanının ortasında transverse kesit.

gibi kemiksel anatomik işaretlerin konumlarının anal sfinkter, anal verge, dentat hattı veya rektum kanseri ile tutarlı bir ilişkisi yoktur. Radyasyon onkoloğu, radyopak belirteçler ve rektal kontrast kullanılarak bu yapıların yerini mümkün olan en iyi şekilde belirlemeli, ardından tümörün yeterli distal kapsama alanı ile anal sfinkter ve

perinenin ışınlanmasını en aza indirme (akut toksisite) arasındaki dengeyi belirlemelidir. Anteroposterior veya posteroanterior alanlar için lateral sınırlar, yumuşak doku uzantısı için olası bir bölge olan pelvik yan duvarı tedavi edecek şekilde genişletilmelidir. Lateral alanlar benzer bir superior ve inferior marja sahip olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Havenga K, Enker WE, McDermott K, et al. Male ve female sexual ve urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996;182(6):495–502.
- Havenga K, DeRuiter MC, Enker WE, et al. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(3):384–388.
- Mancini R, Cosimelli M, Filippini A, et al. Nerve-sparing surgery in rectal cancer: Feasibility and functional results. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(1):35–40.
- McNamara DA, Parc R. Methods ve results of sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Cancer Control* 2003;10(3):212–218.
- Wibe A, Eriksen MT, Syse A, et al. Total mesorectal excision for rectal cancer—What can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003;5(5):471–477.
- Hanna NN, Guillem J, Dosoretz A, et al. Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2002;195(4):506–512.
- Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344(16):1196–1206.
- Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002:247–265.
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979–994.
- Topova L, Hellmich G, Puffer E, et al. Prognostic value of tumor response to neoadjuvant therapy in rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2011;54(4):401–411.
- de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence ve could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1590–1598.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review ve meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(7):918–928.
- Jang NY, Kang SB, Kim DW, et al. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54(2):245–252.
- Kim CW, Yu CS, Yang SS, et al. Clinical significance of pre-treatment post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy ve curative resection. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3271–3277.
- Song S, Hong JC, McDonnell SE, et al. Combined modality therapy for rectal cancer: The relative value of posttreatment versus pretreatment CEA as a prognostic marker for disease recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19(8):2471–2476.
- Ayez N, Alberda WJ, Burger JW, et al. Is restaging with chest ve abdominal CT scan after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer necessary? *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):155–160.
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T ve N substage on survival ve disease relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:386–396.
- Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: An analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1778–1784.

19. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(1):157-163.
20. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time ve a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106(2):209-216.
21. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, et al. Number of nodes examined ve staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-2900.
22. Doll D, Gertler R, Maak M, et al. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009;33(2):340-347.
23. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, ve impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008;32(1):45-50.
24. Wang H, Safar B, Wexner S, et al. Lymph node harvest after proctectomy for invasive rectal adenocarcinoma following neoadjuvant therapy: Does the same standard apply? *Dis Colon Rectum* 2009;52(4):549-557.
25. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: It means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3398-3406.
26. Klos CL, Bordeianou LG, Sylla P, et al. The prognostic value of lymph node ratio after neoadjuvant chemoradiation ve rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54(2):171-175.
27. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, et al. Lymph node ratio is a powerful prognostic index in patients with stage III distal rectal cancer: A Japanese multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:891-896.
28. Kang J, Hur H, Min BS, et al. Prognostic impact of the lymph node ratio in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation. *J Surg Oncol* 2011;104(1):53-58.
29. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumour spread ve surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996-999.
30. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-711.
31. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, et al. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, ve magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42(6):770-775.
32. Beynon J. An evaluation of the role of rectal endosonography in rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71(2):131-139.
33. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002;45(1):10-15.
34. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: Prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):779.
35. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227:371-377.
36. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: Thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999;211(1):215-222.
37. Shihab OC, Taylor F, Salerno G, et al. MRI predictive factors for long-term outcomes of low rectal tumors. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3278-3284.
38. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-3760.
39. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, ve III rectal cancer best managed by surgery alone: A prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011;253:711-719.
40. Shihab OC, How P, West N, et al. Can a novel MRI staging system for low rectal cancer aid surgical planning? *Dis Colon Rectum* 2011;54(10):1260-1264.
41. Hunter CJ, Garant A, Vuong T, et al. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging ve treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1199-1205.
42. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: Is thinner collimation better? *Radiology* 2002;225(1):137-142.
43. Semelka RC, Schlund JF, Molina PL, et al. Malignant liver lesions: Comparison of spiral CT arterial portography ve MR imaging for diagnostic accuracy, cost, ve effect on patient management. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(1):39-43.
44. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41(7):1177-1189.
45. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: Correlation with histopathologic ve CT findings. *Radiology* 1998;206:755-760.
46. Cipe G, Ergul N, Hasbahceci M, et al. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: Does it affect clinical management? *World J Surg Oncol* 2013;11:49.
47. Canter RJ, Williams NN. Surgical treatment of colon ve rectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:907-926.
48. Saraste D, Gunnarsson U, Janson M. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(5):1104-1108.
49. Wu ZY, Zhao G, Chen Z, et al. Oncological outcomes of transanal local excision for high risk T(1) rectal cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4(4):84-88.
50. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, et al. Local excision of distal rectal cancer: An update of Cancer ve Leukemia Group B 8984. *Dis Colon Rectum* 2008;51(8):1185-1191, discussion 1191-1194.
51. Garcia-Aguilar J, Renfro L, Chow O, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy ve local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1537-1546.
52. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2012;99:1211-1218.
53. Stipa F, Picchio M, Burza A, et al. Long-term outcome of local excision after preoperative chemoradiation for ypT0 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57(11):1245-1252.
54. Noh JM, Park W, Kim JS, et al. Outcome of local excision following preoperative chemoradiotherapy for clinically T2 distal rectal cancer: a multicenter retrospective study (KROG 12-06). *Cancer Res Treat* 2014;46(3):243-249.
55. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): A prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10093):469-479.
56. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):465-474.
57. Borstlap WA, Coeymans TJ, Tanis PJ, et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo) radiotherapy or completion surgery. *Br J Surg* 2016;103(9):1105-1116.
58. Borstlap WA, Tanis PJ, Koedam TW, et al. A multi-centred randomised trial of radical surgery versus adjuvant chemoradiotherapy after local excision for early rectal cancer. *BMC Cancer* 2016;16:513.
59. Pucciarelli S, Giandomenico F, De Paoli A, et al. Bowel function ve quality of life after local excision or total mesorectal excision following chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2017;104(1):138-147.
60. Sgourakis G, Lanitis S, Gockel I, et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 ve T2 rectal cancers: A meta-analysis ve meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg* 2011;77:761-772.
61. Wu Y, Wu YY, Li S, et al. TEM ve conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2011;58:364-368.
62. Lezoche G, Guerrieri M, Baldarelli M, et al. Transanal endoscopic microsurgery for 135 patients with small nonadvanced low rectal cancer (iT1-iT2, iN0): Short- ve long-term results. *Surg Endosc* 2011;25:1222-1229.
63. Ramirez JM, Aquilella V, Valencia J, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Long-term oncologic results. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:437-443.
64. Allaix ME, Rebecchi F, Giaccone C, et al. Long-term functional results ve quality of life after transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg* 2011;98:1635-1643.
65. Ganai S, Kanumuri P, Rao RS, et al. Local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal polyps ve early cancers. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):547-556.
66. Kwakye G, Curran T, Uegami S, et al. Locally excised T1 rectal cancers: Need for specialized surveillance protocols. *Dis Colon Rectum* 2019;62(9):1055-1062.
67. Herzog U, von Flue M, Tondelli P, et al. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1993;36(2):127-134.
68. Libutti SK, Forde KA. Surgical considerations III: Bowel anastomosis. In Cohen A, Weaver S, eds. *Cancer of the Colon, Rectum ve Anus*. New York, NY: McGraw Hill; 1995:445-456.
69. Yu HC, Peng H, He XS, et al. Comparison of short- ve long-term outcome after extralevator abdominoperineal excision ve standard abdominoperineal excision for rectal cancer: a systematic review ve meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(2):183-191.
70. Huang A, Zhao H, Ling T, et al. Oncological superiority of extralevator abdominoperineal resection over conventional abdominoperineal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(3):321-327.
71. Stelzner S, Hellmich G, Sims A, et al. Long-term outcome of extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) for low rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(10):1729-1737.
72. Bianco F, Romano G, Tsarkov P, et al. International Rectal Cancer Study Group. Extralevator vs vs nonextralevator abdominoperineal excision for rectal cancer: the RELAPe randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2017;19(2):148-157.
73. Ota DM, Jacobs L, Kvushinoff B. Rectal cancer: The sphincter-sparing approach. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):983-993.
74. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision ve preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10: 80-85.
75. Fitzgerald TL, Brinkley J, Zervos EE. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: Oncologic implications of close, but negative mar-

- gins. *J Am Coll Surg* 2011;213:589–595.
76. Kuvshinov B, Maghfoor I, Miedema B, et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: Are < 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):163–169.
 77. Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, et al. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of < 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: A systematic review ve commentary. *Colorectal Dis* 2013;15(4):e166–e174.
 78. Turet E, Poupardin B, McNamara D, et al. Ultralow anterior resection with intersphincteric dissection—What is the limit of safe sphincter preservation? *Colorectal Dis* 2003;5:454–457.
 79. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(5):603–612.
 80. Denost Q, Laurent C, Capdepon M, et al. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54(8):963–968.
 81. Barisic G, Markovic V, Popovic M, et al. Function after intersphincteric resection for low rectal cancer ve its influence on quality of life. *Colorectal Dis* 2011;13(6):638–643.
 82. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM, et al. Evaluation of preoperative ve postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):888–894.
 83. Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, et al. Lymph node involvement ve tumor depth in rectal cancers: An analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40(12):1472–1476.
 84. Willett CG. Sphincter preservation in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:399–405.
 85. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335–346.
 86. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 2001;345:638–646.
 87. Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, et al. Total mesorectal excision ve low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer ve prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg* 2001;136:216–220.
 88. Zhou ZG, Wang Z, Yu YY, et al. Laparoscopic total mesorectal excision of low rectal cancer with preservation of anal sphincter: A report of 82 cases. *World J Gastroenterol* 2003;9:1477–1481.
 89. Tsang WW, Chung CC, Li MK. Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction for mid ve low rectal cancers. *Br J Surg* 2003;90(7):867–871.
 90. Morino M, Parini U, Giraudo G, et al. Laparoscopic total mesorectal excision: A consecutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003;237(3):335–342.
 91. Cheung HY, Ng KH, Leung AL, et al. Laparoscopic sphincter-preserving total mesorectal excision: 10-year report. *Colorectal Dis* 2011;13(6): 627–631.
 92. Lam HD, Stefano M, Tran-Ba T, et al. Laparoscopic versus open techniques in rectal cancer surgery: A retrospective analysis of 121 sphincter-saving procedures in a single institution. *Surg Endosc* 2011;25(2):454–462.
 93. Sartori CA, Dal Pazzo A, Franzato B, et al. Laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: Experience of a single center with a series of 174 patients. *Surg Endosc* 2011;25(2):508–514.
 94. Cone MM, Lu KC, Herzig DO, et al. Laparoscopic proctectomy after neoadjuvant therapy: Safety ve long-term follow-up. *Surg Endosc* 2011;25:1902–1906.
 95. Li S, Chi P, Lin H, et al. Long-term outcomes of laparoscopic surgery versus open resection for middle ve lower rectal cancer: An NTCLCS study. *Surg Endosc* 2011;25:3175–3182.
 96. Greenblatt DY, Rajamanickam V, Pugely AJ, et al. Short-term outcomes after laparoscopic-assisted proctectomy for rectal cancer: Results from the ACS NSQIP. *J Am Coll Surg* 2011;212:844–854.
 97. Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: Results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 2013;27(1):295–302.
 98. Westerholm J, Garcia-Osogobio S, Farrokhyar F, et al. Midterm outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Innov* 2012;19(1):81–88.
 99. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(14):1324–1332.
 100. Gehrman J, Björholt I, Angenete E, et al. Health economic analysis of costs of laparoscopic ve open surgery for rectal cancer within a randomized trial (COLOR II). *Surg Endosc* 2017;31(3):1225–1234.
 101. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. Disease-free survival ve local recurrence for laparoscopic resection compared with open resection of stage II to III rectal cancer: Follow-up results of the ACOSOG Z6051 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269(4):589–595.
 102. Stevenson ARL, Solomon MJ, Brown CSB, et al. Disease-Free Survival ve Local Recurrence after Laparoscopic-Assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer: The Australasian Laparoscopic Cancer of the Rectum Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* 2019;269(4):596–602.
 103. deSouza AL, Prasad LM, Marecik SJ, et al. Total mesorectal excision for rectal cancer: The potential advantage of robotic assistance. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1611–1617.
 104. Koh DC, Tsang CB, Kim SH. A new application of the four-arm standard da Vinci[®] surgical system: Totally robotic-assisted left-sided colon or rectal resection. *Surg Endosc* 2011;25:1945–1952.
 105. Leong QM, Son DN, Cho JS, et al. Robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: Technique ve short-term outcome for 29 consecutive patients. *Surg Endosc* 2011;25(9):2987–2992.
 106. Bertani E, Chiappa A, Biffi R, et al. Assessing appropriateness for elective colorectal cancer surgery: Clinical, oncological, ve quality-of-life short-term outcomes employing different treatment approaches. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(10):1317–1327.
 107. Baek JH, Pastor C, Pigazzi A. Robotic ve laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: A case-matched study. *Surg Endosc* 2011;25(2): 521–525.
 108. Kwak JM, Kim SH, Kim J, et al. Robotic vs laparoscopic resection of rectal cancer: Short-term outcomes of a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:151–156.
 109. Biffi R, Luca F, Pozzi S, et al. Operative blood loss ve use of blood products after full robotic ve conventional low anterior resection with total mesorectal excision for treatment of rectal cancer. *J Robot Surg* 2011;5(2):101–107.
 110. Yang Y, Wang F, Zhang P, et al. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(12):3727–3736.
 111. Trastulli S, Farinella E, Cirocchi R, et al. Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: Systematic review ve meta-analysis of short-term outcome. *Colorectal Dis* 2012;14(4):e134–e156.
 112. Memon S, Heriot AG, Murphy DG, et al. Robotic versus laparoscopic proctectomy for rectal cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7): 2095–2101.
 113. Scarpinata R, Aly EH. Does robotic rectal cancer surgery offer improved early postoperative outcomes? *Dis Colon Rectum* 2013;56(2):253–262.
 114. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(16):1569–1580.
 115. Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg* 2015;261(2):221–227.
 116. Denost Q, Adam JP, Rullier A, et al. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. *Ann Surg* 2014;260(6):993–999.
 117. Pontallier A, Denost Q, Van Geluwe B, et al. Potential sexual function improvement by using transanal mesorectal approach for laparoscopic low rectal cancer excision. *Surg Endosc* 2016;30(11):4924–4933.
 118. Denost Q, Loughlin P, Chevalier R, et al. Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux^{*} randomized trial. *Surg Endosc* 2018;32(3):1486–1494.
 119. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. COLOR III: A multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid ve low rectal cancer. *Surg Endosc* 2016;30(8):3210–3215.
 120. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal total mesorectal excision: International registry results of the first 720 cases. *Ann Surg* 2017;266(1):111–117.
 121. Harnsberger CR, Alavi K, Davids JS, et al. CO₂ embolism can complicate transanal total mesorectal excision. *Tech Coloproctol* 2018;22(11):881–885.
 122. Dickson EA, Penna M, Cunningham C, et al. Carbon dioxide embolism associated with transanal total mesorectal excision surgery: A report from the international registries. *Dis Colon Rectum* 2019;62(7):794–801.
 123. Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. *Br J Surg* 2019;106(9):1120–1121.
 124. Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TA, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway. *Br J Surg* 2020; 107(1):121–130.
 125. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Incidence ve risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: Results from the International TaTME Registry. *Ann Surg* 2019;269(4):700–711.
 126. Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, et al. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? *Ann Surg* 2012;255(6):1129–1134.
 127. Akiyoshi T, Ueno M, Matsueda K, et al. Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(1):189–196.
 128. Wang P, Zhou S, Zhou H, et al. Evaluating predictive factors for determining the presence of lateral pelvic node metastasis in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2019;21(7):791–796.
 129. Mukherjee A. Total pelvic exenteration for advanced rectal cancer. *S D J Med* 1999;52:153–156.
 130. Mohan HM, Evans MD, Larkin JO, et al. Multivisceral resection in colorectal cancer: A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2929–2936.
 131. Pereira P, Ghouti L, Blanche J. Surgical treatment of extraluminal pelvic recurrence from rectal cancer: Oncological management ve resection techniques. *J Visc Surg* 2013;150(2):97–107.
 132. Chew MH, Brown WE, Masysa L, et al. Clinical, MRI, ve PET-CT criteria

- used by surgeons to determine suitability for pelvic exenteration surgery for recurrent rectal cancers: A Delphi study. *Dis Colon Rectum* 2013;56(6):717–725.
133. Ripley RT, Gajdos C, Reppert AE, et al. Sequential radiofrequency ablation ve surgical debulking for unresectable colorectal carcinoma: Thermo-surgical ablation. *J Surg Oncol* 2013;107(2):144–147.
 134. Pusceddu C, Sotgia B, Melis L, et al. Painful pelvic recurrence of rectal cancer: Percutaneous radiofrequency ablation treatment. *Abdom Imaging* 2013;38(6):1225–1233.
 135. Monzon L, Wasan H, Leen E, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound sonography is feasible as a new therapeutic option for advanced recurrent rectal cancer: Report on the first case worldwide. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93(6):e119–e121.
 136. Mendenhall MW, Million RR, Pfaff PW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum ve rectosigmoid treated with surgery alone: Implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(7):877–885.
 137. Walz B, Lindstrom ER, Butcher HR Jr., et al. Natural history of patients after abdominal-perineal resection implications for radiation therapy. *Cancer* 1977;39(6):2437–2442.
 138. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53(6):1354–1362.
 139. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following “curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 1974;34(4):1278–1292.
 140. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1990;66(1):49–55.
 141. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52(7):1317–1329.
 142. Martling A, Holm T, Johansson H, et al. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: Long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92(4):896–902.
 143. Heald RJ. The ‘Holy Plane’ of rectal surgery. *J Royal Soc Med* 1988;81(9): 503–508.
 144. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998;133:894–899.
 145. Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O, et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:375–379.
 146. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–582.
 147. Saltz L, Raben D, Minsky BD, et al. Rectal cancer: Presentation with metastatic ve locally advanced disease. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000;215:1491–1499.
 148. Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, et al. Rectal cancer: Local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001;44(3):374–379.
 149. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 ve NCIC-CTG C016): A multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–820.
 150. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980–987.
 151. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312(23): 1465–1472.
 152. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709–715.
 153. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(1):21–29.
 154. Wolmark N, Wiewand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):388–396.
 155. Balslev IB, Pedersen M, Teglbjaerg PS, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes’ B ve C carcinoma of the rectum ve rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986;58(1):22–28.
 156. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996;348(9042):1610–1614.
 157. O’Connell MJ, Martenson JA, Wiewand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502–507.
 158. Schrag D, Weiser M, Goodman K, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: A pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513–518.
 159. Marsh R, Chu NM, Vauthier JN, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion ve radiation therapy. *Cancer* 1996;78(2):215–225.
 160. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291–1304.
 161. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(8):1008–1015.
 162. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–1740.
 163. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926–1933.
 164. Roh MS, Colangelo LH, O’Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124–5130.
 165. Hyams D, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of National Surgical Breast ve Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40(2):131–139.
 166. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmeier A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–1223.
 167. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–3833.
 168. Latkauskas T, Pauzas H, Kairevici L, et al. Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2016; 16(1):927–933.
 169. Pach R, Kulig J, Richter P, et al. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer—Treatment results at 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(5):801–807.
 170. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy ve surgery in rectal cancer: A meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263(3):458–464.
 171. Lefèvre JH, Mineur L, Cacanado M, et al. Does a longer waiting period after neoadjuvant radio-chemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three years’ follow-up results of the Greccar-6 randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2019;270(5):747–754.
 172. You KY, Huang R, Zhang LN, et al. Tailored selection of the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy ve surgery for locally advanced rectal cancer: analysis based on the pathologic stage or chemoradiation response. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(4):719–728.
 173. Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, et al. Effect of increasing radiation dose on pathologic complete response in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Acta Oncol* 2016;55(12): 1392–1399.
 174. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, et al. Effect of preoperative radio(chemo) therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: A systematic review ve meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1816–1828.
 175. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–1123.
 176. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: Do all patients require postoperative pelvic irradiation ve chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167–173.
 177. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, et al. Colorectal adenocarcinoma: Quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum* 1994;37(4):373–377.
 178. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. Impact of surgical ve pathologic variables in rectal cancer: A United States community ve cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19:3895–3902.
 179. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93–96.
 180. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, et al. Circulating lymphocyte is an important determinant of the effectiveness of preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer. *BMC Cancer* 2011;11:64.
 181. Qiu HZ, Wu B, Xiao Y, et al. Combination of differentiation ve T stage can predict unresponsiveness to neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13(12):1353–1360.
 182. Nishioka M, Shimada M, Kurita N, et al. Gene expression profile can predict pathological response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2011;8(2):87–92.
 183. Guedj N, Bretagnol F, Rautou PE, et al. Predictors of tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2011;42:1702–1709.
 184. Grimminger PP, Danenberg P, Dellas K, et al. Biomarkers for cetuximab-based neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(10):3469–3477.
 185. Yasuda K, Nirei T, Sunami E, et al. Density of CD4(+) ve CD8(+) T lymphocytes in biopsy samples can be a predictor of pathological response to chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer. *Radiat Oncol* 2011;6:49.
 186. Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally ad-

- vanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):483–491.
187. Edden Y, Wexner SD, Berho M. The use of molecular markers as a method to predict the response to neoadjuvant therapy for advanced stage rectal adenocarcinoma. *Colorectal Dis* 2012;14(5):555–561.
 188. Casado E, Garcia VM, Sanchez JJ, et al. A combined strategy of SAGE ve quantitative PCR provides a 13-gene signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response ve outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4145–4154.
 189. Shin US, Yu CS, Kim JH, et al. Mucinous rectal cancer: Effectiveness of preoperative chemoradiotherapy ve prognosis. *Ann Surg Oncol* 2011;18(8):2232–2239.
 190. Chen Z, Liu Z, Li W, et al. Chromosomal copy number alterations are associated with tumor response to chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(9):689–699.
 191. Duldulao MP, Lee W, Nelson RA, et al. Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2166–2171.
 192. Clancy C, Burke JP, Coffey JC. KRAS mutation does not predict the efficacy of neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;22(2):105–111.
 193. Meng X, Wang R, Huang Z, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 expression in locally advanced rectal cancer: Association with response to neoadjuvant therapy ve prognosis. *Cancer Sci* 2014;105(7):818–824.
 194. Hur H, Tulina I, Cho MS, et al. Biomarker-based scoring system for prediction of tumor response after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59(12):1174–1182.
 195. Suzuki T, Sadahiro S, Tanaka A, et al. Biopsy specimens obtained 7 days after starting chemoradiotherapy (CRT) provide reliable predictors of response to CRT for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1232–1238.
 196. Kim IY, You SH, Kim YW. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response ve survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg* 2014;14:94.
 197. Rogers AC, Gibbons D, Hanly AM, et al. Prognostic significance of tumor budding in rectal cancer biopsies before neoadjuvant therapy. *Mod Pathol* 2014;27(1):156–162.
 198. Zhang Y, Wang Y, Liu X, et al. Worse prognosis in young patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(35):e21304.
 199. Zhang Y, Yan L, Wu Y, et al. Worse treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in young patients with locally advanced rectal cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1):854.
 200. Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, et al. Recurrence rates ve prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation ve total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3666–3672.
 201. Kiran RP, Kirat HT, Burgess AN, et al. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1206–1212.
 202. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy ve surgery for patients with rectal cancer: a systematic review ve meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(2):200–207.
 203. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation ve resection: a pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer* 2015; 137(1):212–220.
 204. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–717, discussion 717–718.
 205. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633–4640.
 206. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012;256:965–972.
 207. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: A phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, ve total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* 2015;15:767.
 208. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391(10139):2537–2545.
 209. São Julião GP, Karagkounis G, Fernandez LM, et al. Conditional survival in patients with rectal cancer ve complete clinical response managed by watch ve wait after chemoradiation: Recurrence risk over time. *Ann Surg* 2020;272(1):138–144.
 210. Miller JA, Wang H, Chang DT, et al. Cost-effectiveness ve quality-adjusted survival of watch ve wait after complete response to chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(8):792–801.
 211. Hupkens BJP, Breukink SO, Stoot JHMB, et al. Oncological outcomes ve hospital costs of the treatment in patients with rectal cancer: Watch-and-wait policy ve standard surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 2020;63(5): 598–605.
 212. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine ve oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation ve total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668–674.
 213. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery ve adjuvant capecitabine plus oxiplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy ve surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859–865.
 214. Cercek A, Roxburgh CSD, Strobom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180071.
 215. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Timing of rectal cancer response to chemoradiation consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–966.
 216. Marco MR, Zhou L, Patil S, et al. Timing of rectal cancer response to chemoradiation consortium. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of a multicenter phase II trial. *Dis Colon Rectum* 2018;61(10):1146–1155.
 217. Riesco-Martinez MC, Fernandez-Martos C, Gravalos-Castro C, et al. Impact of total neoadjuvant therapy vs. standard chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review ve meta-analysis of randomized trials. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3655.
 218. Liu S, Jiang T, Xiao L, et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1555–e1566.
 219. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance ve tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy ve surgery for high-risk rectal cancer—Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020;147:75–83.
 220. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, ve optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29–42.
 221. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX ve preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–715.
 222. Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, et al. Baseline T classification predicts early tumor regrowth after nonoperative management in distal rectal cancer after extended neoadjuvant chemoradiation ve initial complete clinical response. *Dis Colon Rectum* 2017;60(6):586–594.
 223. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: The impact of radiation therapy dose-escalation ve consolidation chemotherapy. *Ann Surg* 2019;269(1):102–107.
 224. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: Long-term results of the CAO/ARO/ AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022;8(1):e215445.
 225. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical ve endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1692–1698.
 226. Smith FM, Chang KH, Sheahan K, et al. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2012;99(7):993–1001.
 227. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET nor CT can distinguish between a pathological complete response ve an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A prospective study. *Ann Surg* 2013;258:289–295.
 228. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography ve clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: Long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer* 2012;118:3501–3511.
 229. Intven M, Reerink O, Philippens ME. Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer: Pathological response prediction after neoadjuvant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2013;189(2):117–122.
 230. Lambregts DM, Maas M, Bakers FC, et al. Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2011;54(12):1521–1528.
 231. Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV, et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after

- downsizing: Can they rule out persisting cancer? *Colorectal Dis* 2012;14(6): 714–720.
232. Dululao MP, Lee W, Streja L, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56(2):142–149.
 233. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: Are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum* 2012;55(12):1206–1212.
 234. Tranchart H, Lefevre JH, Syrcer M, et al. What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1551–1559.
 235. Park IJ, You YN, Skibber JM, et al. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013;56(2):135–141.
 236. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Final report of INT 0114—Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis by treatment, stage ve gender. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:123a.
 237. Smalley S, Benedetti J, Williamson S, et al. Intergroup 0144—Phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before ve after XRT vs bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before ve after XRT + bolus 5-FU + LV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:251.
 238. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine ve oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011;29:3503.
 239. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):579–588.
 240. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results from the X-ACT trial with analysis by age ve preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23(5):1190–1197.
 241. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine ve oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: Surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1927–1934.
 242. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638–1644.
 243. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4558–4565.
 244. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with ve without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27:CRA4008.
 245. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): Long-term results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3111–3123.
 246. Mitchell EP. Irinotecan in preoperative combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(12):56–59.
 247. Kalofonos HP, Bamias A, Kouttras A, et al. A randomised phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy comparing irinotecan, 5FU ve leucovorin to 5FU ve leucovorin in patients with rectal cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Eur J Cancer* 2008;44(12):1693–1700.
 248. Wong SJ, Winter K, Meropol NJ, et al. RTOG 0247: A randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine ve irinotecan versus capecitabine ve oxaliplatin with concurrent radiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4021.
 249. Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–578.
 250. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10(2):145–147.
 251. Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, ve capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: A multicenter phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:677–683.
 252. Pinto C, Di Fabio F, Maiello E, et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, ve concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol* 2011;22:2424–2430.
 253. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, ve preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30(14):1620–1627.
 254. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab ve chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(1):45–52.
 255. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: The AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16(5):614–620.
 256. Velenik V, Ocvirk J, Music M, et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, ve bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: Results of an open-label phase II study. *Radiat Oncol* 2011;6:105.
 257. Mace AG, Gantt GA, Skacel M, et al. Statin therapy is associated with improved pathologic response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56(11):1217–1227.
 258. Restivo A, Cocco IM, Casula G, et al. Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Br J Cancer* 2015;113(8):1133–1139.
 259. Minsky B, Cohen AM, Kemeny N, et al. Pre-operative combined 5-FU, low dose leucovorin, ve sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):821–827.
 260. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, et al. Preoperative irradiation for unresectable rectal ve rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 1983;52(5):814–818.
 261. Emami B, Pilepich M, Willett C, et al. Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(8):1295–1299.
 262. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687–3694.
 263. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: Intraoperative electron ve external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):601–614.
 264. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, et al. The impact of 5-fluorouracil ve intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal ve rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228(2):194–200.
 265. Tepper JE, Wood WC, Cohen AM. Treatment of locally advanced rectal cancer with external beam radiation, surgical resection, ve intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1437–1444.
 266. Harrison LB, Minsky BD, Enker WE, et al. High dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) as part of the management strategy for locally advanced primary ve recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(2):325–330.
 267. Chuong MD, Fernandez DC, Shridhar R, et al. High-dose-rate endorectal brachytherapy for locally advanced rectal cancer in previously irradiated patients. *Brachytherapy* 2013;12(5):457–462.
 268. Morimoto M, Isohashi E, Yoshioka Y, et al. Salvage high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent rectal cancer: long-term follow-up results. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2):312–318.
 269. Wang C, Schulz M. The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid ve rectum. *Radiology* 1962;79:1–5.
 270. Overgaard M, Overgaard J. Dose-response relationship for radiation therapy of recurrent, residual, ve primarily inoperable colorectal cancer. *Radiother Oncol* 1984;1:217–225.
 271. Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS, et al. Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:255–259.
 272. PelvEx Collaborative. Factors affecting outcomes following pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2018;105(6):650–657.
 273. Milne T, Solomon MJ, Lee P, et al. Assessing the impact of a sacral resection on morbidity ve survival after extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2013;258(6):1007–1013.
 274. Sasikumar A, Bhan C, Jenkins JT, et al. Systematic review of pelvic exenteration with en bloc sacrectomy for recurrent rectal adenocarcinoma: r0 resection predicts disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2017;60(3):346–352.
 275. Lee DJ, Sagar PM, Sadacharam G, et al. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? *World J Gastroenterol* 2017;23(23):4170–4180.
 276. Frykholm GJ, Isacson U, Nygard K, et al. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma—Aspects of acute adverse effects ve radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1039–1048.
 277. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial ve an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):564–572.
 278. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy ve radiotherapy for resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42(3):403–418.
 279. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel ve reduction of acute ve late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(9):1565–1573.



Brian G. Czito, Kayla Weiss Miranda, Christina Huang, Matthew F. Kalady, ve Cathy Eng

Çeviren : Mustafa Özgür Arıcı

GİRİŞ

Anal kanal karsinomu, insidansı giderek artmaya devam eden nadir görülen bir malignitedir. Anal kanser gelişimi, büyük ölçüde insan papilloma virüsü (HPV) ile ilişkili multifokal bir süreçtir. Bu hastalığa yönelik tedavi yaklaşımı son yıllarda önemli ölçüde gelişmiştir ve abdominoperineal rezeksiyon (APR; yüksek pelvik nüks oranlarıyla ilişkili kalıcı kolostomi yerleştirilmesini gerektirir) ile radikal cerrahiden, 5-florourasil (5-FU) ve mitomisin C (MMC) ile definitif kemoradyoterapinin kullanıldığı cerrahi olmayan bir yaklaşıma geçilerek, çoğu hastada anorektal fonksiyonun başarılı bir şekilde korunmasına yol açan organ koruyucu tedavi için bir model oluşturmuştur. Anal kanserin metastatik yayılma eğiliminin düşük olması nedeniyle gastrointestinal (GI) maligniteler arasında nispeten benzersiz olması, bu hastalığa yaklaşımda lokorejyonel kontrolü çok önemli bir son nokta haline getirmektedir. Son otuz yılda, yayınlanan randomize çalışmalar, 5-FU ve MMC ile kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye, eşzamanlı 5-FU ile radyoterapiye ve tek başına indüksiyon sisleptin/5-FU ve ardından aynı rejimi kullanarak eşzamanlı radyoterapiye üstünlüğünü göstermiştir. Buna ek olarak, randomize çalışmalar, MMC yerine sisleptin kullanıldığında ne radyasyon dozu artışı ne de üstünlük için kesin bir fayda gösterememiştir. Kemoradyoterapi ile tedavi önemli akut ve kronik toksisite oranları ile ilişkilidir ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin bu oranları azalttığı gösterilmiştir. Güncel araştırmalar arasında seçici radyasyon dozunun azaltılması (erken evre hastalar) ve artırılması (daha ileri evre hastalar) yer almaktadır. Ek araştırma alanları arasında, daha ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sonuçları iyileştirme çabalarında epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve immünoterapi / HPV bazlı aşılarda dahil olmak üzere yeni sitotoksik ve inhibitör hedefli ajanların kullanımı ve bu hastalığın moleküler etiyolojisi ve direncinin daha iyi anlaşılması yer almaktadır. Bu bölümde anal kanal ve perianal ciltte ortaya çıkan tümörler ile anal kanal adenokarsinomu ve melanomunun arka planı, epidemiyolojisi, tanısı, multidisipliner tedavisi ve sonuçlarına genel bir bakış sunulmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Anal kanser, tüm GI kanserler arasında en az yaygın olanıdır. Anal kanserlerin tüm kalın bağırsak malignitelerinin %1 ila %2'sini oluşturduğu bildirilmiştir. 2021 Amerikan Kanser Derneği (ACS) istatistiklerine göre, yaklaşık 9.090 erkek ve kadına (sırasıyla her 100.000 kişiye erkeklerin kadınlara oranı yaklaşık 1:2) anal kanser teşhisi konulacağı ve anal kanser teşhisi konulanların 1.430'unun (veya yaklaşık %16'sının) hastalıkları nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir.¹ Anal, anal kanal ve anorektal kanserler için ortalama tanı yaşı 63'tür.¹ Bu veriler, 2015-2019 yılları arasında tüm ırklar arasında en yüksek insidans oranının Beyaz kadınlarda (100.000'de 2,5), en düşük insidans oranının ise Asyalı erkek ve kadınlarda (100.000'de 0,5) görüldüğünü göstermektedir (Şekil 42.1). Bu periyotta ortalama ölüm yaşı 67'dir. Afro-Amerikan erkeklerin ve beyaz kadınların tüm ırklar arasında en yüksek ölüm oranına sahip olduğu (her biri

100.000'de 0,4), öte yandan hem Asyalı erkekler hem de kadınların en düşük ölüm oranına sahip olduğu tahmin edilmektedir (0,1 Her biri 100.000) (bkz. Şekil 42.1). Ulusal anüs skuamöz hücreli karsinomu (SCCA) insidans eğilimlerini tanıdaki evre, doğum yılı ve mortaliteye göre sistematik olarak karşılaştıran ilk güncel çalışmada yazarlar, 2000-2016 yılları arasında tüm ABD kanser kayıtlarından elde edilen verileri analiz ederek 68.809 vaka ve 12.111 ölüm tespit etmiştir. Genel insidans bu süre zarfında yılda %2,7 oranında artmış, 50 yaş ve üzeri yaş gruplarında daha belirgin bir etki görülmüştür. Buna ek olarak, 1947'de doğan yetişkinlerle karşılaştırıldığında yakın zamanda doğmuş siyahi erkeklerde (1986 civarı) kanser riski yaklaşık beş kat daha yüksektir. Bu durum büyük olasılıkla cinsel yolla bulaşan HPV ve HIV enfeksiyonlarında artış ile anal kanser insidansı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Büyük bir vaka kontrol serisinde, artan cinsel partner sayısı hem erkeklerde hem de kadınlarda anal kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (oddsratio ≥ 10 cinsel partneri olan kadınlar için 4,5 ve erkekler için 2,5). Bu çalışma ayrıca anal siğil öyküsünün, kadınlarda, tıpkı anal ilişki gibi, daha yüksek anal kanser gelişme riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun daha yaygın tarama ve daha erken teşhis ile açıklanması en dramatik artışlar ilerlemiş hastalıkta görüldüğünden olası değildir (uzak evre SCCA insidansı üçe ve bölgesel SCCA insidansı neredeyse iki katına çıkmıştır). Buna ek olarak, ölüm oranları yılda %3,1 artarak 50'li ve 60'lı yaşlardaki bireyler için iki katından fazlasına çıkmıştır. Bu bulgular, SCCA'nın hala nadir görülen bir malignite olmasına rağmen, kanser insidansı ve mortalitesinin hızlı büyüyen nedenlerinden biri olduğunu ve önleme ve küratif tedavi stratejilerine çok daha fazla ulusal odaklanmayı gerektirdiğini göstermektedir.²

İnsan Papilloma Virüsü Enfeksiyonu

SCCA vakalarının neredeyse %90'ında yüksek riskli HPV16 tespit edilmiştir.³ Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, HPV16'nın anal karsinomlarda servikal karsinoma göre daha sık (%75) ve HPV18'in daha az (%10) bulunduğu göstermektedir. Ayrıca, anal kanserlerin yaklaşık %80'i birden fazla HPV genotipi göstermektedir.⁴ Günümüzde ağırlıklı olarak HPV ile ilişkili bir kanser olarak kabul edilen anal kanser, homoseksüel erkeklerde heteroseksüel erkeklerle kıyasla 15 kat daha yüksek bir insidansa sahiptir. Çoğu olguda, HPV ile anal enfeksiyonu cinsel yolla bulaşır ve kadınlarda anal ilişki öyküsü ve erkeklerde homoseksüel aktivite öyküsü olan hastalarda kanser riski artar.⁵ Servikal veya vulvar HPV enfeksiyonu anal HPV enfeksiyonu riskini artırdığından, yüksek dereceli servikal veya vulvar displazisi olan kadınların anal kanser geliştirmeye daha yatkın olduğu da gösterilmiştir.

HIV Enfeksiyonu

HIV'li hastalarda anal kanser riski genel popülasyona kıyasla yaklaşık 19 kat daha fazladır.⁶ Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi (HA-ART), HIV'li hastaların daha uzun yaşamasına ve ilişkili malignite-

invaziv hastalığa progresyon görülmesine rağmen, tedavi edilmemiş Paget hastalığı olan hastaların %40'ına kadar invaziv kanserler bildirilmiştir. Vakaların %7 ila %24'ünde tubo-ovaryan adenokarsinom ile ilişki ve %12 ila %14'ünde GI kanserleri görülmüştür.⁴⁵ Bu nedenle, altta yatan eş zamanlı maligniteleri ekarte etmek için uygun görüntüleme ve fiber optik endoskopi çalışmaları önerilir.

Anorektal Bölge Melanomu

Anorektal melanom, tüm malignmelanomların yaklaşık %1'ini ve anorektal bölge tümörlerinin %0,5'ini oluşturan nadir bir hastalıktır. Semptomlar oldukça belirsizdir ve kanama en sık görülen şikayettir.¹⁷² Gros görünüm küçük, pigmente bir lezyondan ülsere bir kitleye kadar değişir. Anal kanal melanomları genellikle pigmente lezyonlardır, ancak vakaların %29 kadarında amelanotik olabilirler. SEER veri tabanı incelemesinde 5 yıllık OS %2,5 olarak bildirilmiştir,¹⁷³ ancak bazı serilerde %20'ye kadar sağkalım bildirilmiştir.¹⁷² Cerrahi, optimal yaklaşım konusunda tartışmalarla birlikte tedavinin temel taşıdır. Geleneksel olarak, cerrahlar radikal lenf nodu diseksiyonu ile APR kullanarak daha radikal bir yaklaşım benimsemiştir. Ancak bu yaklaşım, OS'yi iyileştirmeksizin önemli morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Kiran ve ark.¹⁷⁴ 1982 ve 2002 yılları arasında SEER veri tabanından 109 anorektal melanom hastasını incelemiş ve APR veya lokal rezeksiyon ile tedavi edilen hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. İsveç Ulusal Kanser Kayıtları'ndan 1960 ve 1999 yılları arasında 251 hastanın retrospektif olarak incelenmesi de benzer bulgular ortaya koymuştur.¹⁷⁵ Anal melanom hastalarında APR ile geniş lokal eksizyonu karşılaştıran bir sistematik derleme, tedavi yaklaşımından bağımsız olarak benzer medyan sağkalım süreleri bildirmiştir (APR için 21 ay, n = 369; lokal eksizyon için 20 ay, n = 324). Benzer şekilde, tedavi yaklaşımı

5 yıllık sağkalımı önemli ölçüde etkilememiştir (APR için %14 ve lokal eksizyon için %15).¹⁷⁶

Lokale hastalık için daha agresif tedaviyi savunan ve belirli alt gruplarda daha iyi onkolojik sonuçlar elde edildiğini savunan bazı merkezler vardır. Daha eski bir Memorial Sloan Kettering deneyiminde, APR sonrası uzun süreli sağkalımla ilişkili faktörler arasında kadın cinsiyet, negatif lenf nodları ve <2,5 cm tümör boyutu yer almış ve bu özelliklere sahip hastaların alt grubunda APR'nin düşünülebileceği sonucuna varılmıştır.¹⁷² Anorektal melanomlu 79 hastanın dahil edildiği bir Japon çalışmasında, APR ile tedavi edilen hastalar için 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %34,8 ve %28,8 (medyan sağkalım 22 ay) olarak bildirilmiştir.¹⁷⁷ Bu nedenle, bu çalışmanın yazarları evre 0 melanomlu hastalar için lokal eksizyon önerirken, evre I kanserleri veya T1 tümörleri olanlar lenf nodu diseksiyonu ile birlikte APR yapılmasını tavsiye etmiştir. Ballo ve ark.¹⁷⁸ MD Anderson Kanser Merkezi'nde sfinkter koruyucu eksizyon ve beş fraksiyonda 30 Gy verilen hipofraksiyone bir rejim kullanılarak adjuvan radyasyon tedavisi ile tedavi edilen 23 hastayı bildirmiştir. Dokuz hasta sistemik tedavi almıştır. Beş yıllık aktüeryal OS, DFS, uzak metastazsız sağkalım, lokal nodal kontrol ve bölgesel nodal kontrol oranları sırasıyla %31, %37, %35, %74 ve %84 olup, sadece lokal eksizyon kullanan çeşitli raporlarla karşılaştırıldığında olumludur. Melanom için immünoterapinin tanımlanması, anorektal melanom tedavisinde kullanımı için bir miktar umut vermiştir. Prospektif çalışmalar, hastalığın genel olarak nadir görülmesi nedeniyle zordur. Taylor ve ark.¹⁷⁹ 2004-2015 yılları arasında anorektal melanom tedavisine yönelik trendler ve sonuçlar için NCDB'yi incelemiştir. Tüm hastaların toplam %16,9'u immünoterapi almıştır ve 2004 yılında %7,2 olan kullanım oranı 2015 yılında %21,3'e yükselmiştir. İmmünoterapi alan hastaların 2 yıllık OS'si anlamlı derecede iyileşmiştir.

KAYNAKLAR

- National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Anal Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>. Accessed June 4, 2022.
- Deshmukh A, Suk R, Shiels M, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001–2015. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(8):829–838.
- Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, et al. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health* 2012;9(6):504–508.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection ve associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review ve meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(5):487–500.
- Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337(19):1350–1358.
- Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36(1):68.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, et al. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(20):1591–1598.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, ve sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101(2): 270–280.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59–67.
- Beaugerie L, Carrat F, Nahon J, et al. High risk of anal ve rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):892–899.
- Berry JM, Jay N, Cranston RD, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer* 2014;134(5):1147–1155.
- Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, et al. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol* 2011;48(2):136–145.
- Clarke M, Wentzensen N. Strategies for screening ve early detection of anal cancers: A narrative ve systematic review ve meta-analysis of cytology, HPV testing, ve other biomarkers. *Cancer Cytopathol* 2018;126(7):447–460.
- Wang Y, Wang Y, Gaisa M, et al. Negative predictive value of human papillomavirus testing: Implications for anal cancer screening in people living with HIV/AIDS. *J Oncol* 2020;2020:6352315.
- Liu Y, Sigel K, Gaisa M, et al. Human papillomavirus genotypes predict progression of anal low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Infect Dis* 2018;218(11):1746–1752.
- Viciano P, Milanes-Guisado Y, Fontillon M, et al. High-risk human papilloma virus testing improves diagnostic performance to predict moderate-to-high-grade anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in low-to-absent cytological abnormalities. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2185–2192.
- Hillman RJ, Cuming T, Darragh T. 2016 IANS international guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20(4):283–291.
- Tong WW, Jin F, McHugh LC, et al. Progression to ve spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected ve uninfected men. *AIDS* 2013;27(14):2233–2243.
- Jin F, Grulich AE, Poynten IM, et al. The performance of anal cytology as a screening test for anal HSILs in homosexual men. *Cancer Cytopathol* 2016;124(6):415–424.
- Goddard SL, Templeton D, Petoumenos K, et al. Association of anal symptoms with anal high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) among men who have sex with men: Baseline data from the study of the prevention of anal cancer (SPANAC). *Cancer Epidemiol* 2019;58:12–16.
- Cvejic E, Poynten IM, Kelly PJ, et al. Psychological ve utility-based quality of life impact of screening test results for anal precancerous lesions in gay ve bisexual men: Baseline findings from the study of the prevention of anal cancer. *Sex Transm Infect* 2020;96(3):177–183.
- Fox PA, Nathan M, Francis N, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 2010;24(15):2331–2335.
- Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, et al. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12): CD009244.
- Goldstone SE, Lensing SY, Stier E, et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in adults with human immunodeficiency virus infection: An AIDS malignancy consortium Trial. *Clin Infect Dis* 2019;68(7):1204–1212.

25. National Cancer Institute, The EMMES Corporation, University of Arkansas, et al. Topical or ablative treatment in preventing anal cancer in patients with HIV ve anal high-grade squamous intraepithelial lesions (ANCHOR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135419>. Updated June 1, 2018. Accessed June 8, 2018.
26. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24): 2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2201048.
27. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19): 1915–1927.
28. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 ve 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161–2170.
29. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459–1466.
30. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection ve anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17): 1576–1585.
31. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, et al. Long-term outcomes of adding HPV vaccine to the anal intraepithelial neoplasia treatment regimen in HIV-positive men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015;61(10):1527–1535.
32. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection ve intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8): 711–723.
33. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity ve safety of the 9-valent ve quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34(35):4205–4212.
34. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, ve safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: A randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390(10108): 2143–2159.
35. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. FDA News Release, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>. Accessed June 4, 2022.
36. Urbute A, Rasmussen CL, Belmonte F, et al. Prognostic significance of HPV DNA ve p16INK4a in anal cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2020;29(4):703–710.
37. Darragh T, Colgan T, Thomas Cox J, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background ve consensus recommendations from the College of American Pathologists ve the American Society for Colposcopy ve Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(1):76–115.
38. Roberts JM, Poynten IM, Molano M, et al. Human papillomavirus genotypes in anal high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL): Anal intraepithelial neoplasia grades 2 (AIN2) ve 3 (AIN3) are different. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2020;29(10):2078–2083.
39. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92(9):1133–1136.
40. Glynne-Jones R, Renehan A. Current treatment of anal squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(6):1315–1350.
41. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection ve high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, ve age: A collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV* 2021;8(9):e531–e543.
42. Karita HC, Waterboer T, Magaret A, et al. Humoral response to HPV16 proteins in persons with anal high-grade squamous intraepithelial lesion or anal cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2020;29(11):2255–2260.
43. Machalek DA, Grulich AE, Hillman RJ, et al. The study of the prevention of anal cancer (SPANC): Design ve methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:946.
44. Tong WW, Shepherd K, Garland S, et al. Human papillomavirus 16-specific T-cell responses ve spontaneous regression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *J Infect Dis* 2015;211(3):405–415.
45. Wietfeldt ED, Thiele J. Malignancies of the anal margin ve perianal skin. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(2):127–135.
46. Tehranian S, Treglia G, Krag DN, et al. Sentinel node mapping in anal canal cancer: Systematic review ve meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(3):321–328.
47. Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, et al. Positron emission tomography/computed tomography in the staging ve treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):134–141.
48. Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer—Is it worth doing? *Clin Radiol* 2012;67(6):535–540.
49. Vercellino L, Montravers F, de Parades V, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging ve the follow-up of anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(2):201–210.
50. Day FL, Link E, Ngan S, et al. FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemoradiotherapy. *Br J Cancer* 2011; 105(4):498–504.
51. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Br J Radiol* 2017;90(1080):20170370. doi:10.1259/bjr.20170370.
52. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: The Intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010;116(17):4007–4013.
53. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy ve chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer Radiotherapy ve Gas-trointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2040–2049.
54. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence ve survival in anal cancer: Generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer* 2013;119(4):748–755.
55. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors ve patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3):794–800.
56. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil ve radiotherapy, ve of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2527–2539.
57. Lampejo T, Kavanagh D, Clark J, et al. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: A systematic review. *Br J Cancer* 2010;103(12): 1858–1869.
58. Wong CS, Tsao MS, Sharma V, et al. Prognostic role of p53 protein expression in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):309–314.
59. Ajani JA, Wang X, Izzo JG, et al. Molecular biomarkers correlate with disease-free survival in patients with anal canal carcinoma treated with chemo-radiation. *Dig Dis Sci* 2010;55(4):1098–1105.
60. Nilsson PJ, Lenander C, Rubio C, et al. Prognostic significance of cyclin A in epidermoid anal cancer. *Oncol Rep* 2006;16(3):443–449.
61. Toh E, Wilson J, Sebag-Montefiore D, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio as a simple ve novel biomarker for prediction of locoregional recurrence after chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis* 2014;16(3):O90–O97.
62. Roldán Urgoiti GB, Gustafson K, Klimowicz AC, et al. The prognostic value of HPV status ve p16 expression in patients with carcinoma of the anal canal. *PLoS One* 2014;9(10):e108790.
63. Ravenda PS, Magni E, Botteri E, et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74(5):1033–1038.
64. Steele SR, Varma MG, Melton GB, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012;55(7):735–749.
65. Alfa-Wali M, Dalla Pria A, Nelson M, et al. Surgical excision alone for stage T1 anal verge cancers in people living with HIV. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(6):813–816.
66. National Institutes of Health. Surgery in Treating Patients with Early Stage Anal Canal or Perianal Cancer ve HIV Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437851?cond=anal+cancer+hiv&draw=6&rank=26>. Accessed February 4, 2022.
67. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical ve pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54(1):114–125.
68. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17(3): 354–356.
69. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, et al. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981;24(2):73–75.
70. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al. Combined preoperative radiation ve chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51(10):1826–1829.
71. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 1985; 78(2):211–215.
72. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, ve mitomycin. UKC-CCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348(9034):1049–1054.
73. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102(7): 1123–1128.
74. Health Research Authority. PLATO--Personalising Anal cancer radio-therapy dose. Research Summary. 2022. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summary/research-summary/plato-personalising-anal-cancer-radiotherapy-dose>. Accessed June 4, 2022.
75. Miller E, Bazan J. De-escalation of therapy for patients with early-stage squamous cell carcinoma of the anus. *Cancers* 2021;13(9):2099.
76. ClinicalTrials.gov. Lower-dose Chemoradiation in Treating Patients with Early-stage Anal Cancer, the DECREASE study. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166318>. Accessed June 4, 2022.
77. Buckstein M, Arens Y, Wisnivesky J, et al. A population-based cohort

- analysis of chemoradiation versus radiation alone for definitive treatment of stage I anal cancer in older patients. *Dis Colon Rectum* 2018;61(7):787–794.
78. Parzen JS, Vayntraub A, Squires B, et al. A population-based analysis of chemoradiation versus radiation alone in the definitive treatment of patients with stage I–II squamous cell carcinoma of the anus. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12(2):831.
 79. Youssef I, Osborn V, Lee A, et al. Survival benefits ve predictors of use of chemoradiation compared with radiation alone for early stage (T1–T2N0) anal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(4):616.
 80. Almaazmi H, Taylor JP, Stem M, et al. Anal squamous cell carcinoma: Radiation therapy alone must be avoided. *J Surg Res* 2020;247:530–540.
 81. Huffman DL, Jayakrishnan TT, Vannatter BL, et al. Chemotherapy use in early stage anal canal squamous cell carcinoma ve its impact on long-term overall survival. *Cancer Treat Res Commun* 2021;27:100347.
 82. Talwar G, Daniel R, McKechnie T, et al. Radiotherapy alone versus chemoradiotherapy for stage I anal squamous cell carcinoma: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021;36(6):1111–1122.
 83. Glynn-Jones R, Meadows H, Wan S. EXTRA—A multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine ve intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1):119–126.
 84. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: An alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111(9):1726–1733.
 85. Goodman K, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity ve treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(5):1087–1095.
 86. Jones CM, Adams R, Downing A, et al. Toxicity, tolerability, ve compliance of concurrent capecitabine or 5-fluorouracil in radical management of anal cancer with single-dose mitomycin-C ve intensity modulated radiation therapy: Evaluation of a national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(5):1202–1211.
 87. Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, et al. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: A phase II study of the Cancer ve Leukemia Group B (CALGB 9281). *J Clin Oncol* 2008;26(19):3229–3234.
 88. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, ve radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, ve radiotherapy for carcinoma of the anal canal: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(16):1914–1921.
 89. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, ve colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/ mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344–4351.
 90. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):516–524.
 91. Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows H, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): A post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):347–356.
 92. Glynn-Jones R, Meadows HM, Lopes A, et al. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: Results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial. *Ann Oncol* 2020;31(10):1376–1385.
 93. Del Campo E, Matzinger O, Haustermans K, et al. Pooled analysis of external-beam radiotherapy parameters in phase II ve III trials ve radiochemotherapy in anal cancer (PARADAC) Eur J Cancer 2019;121:130–143.
 94. Peiffert D, Tournier-Rangard L, Gérard JP, et al. Induction chemotherapy ve dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: Final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1941–1948.
 95. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Intergroup RTOG 98-11: A phase III randomized study of 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, ve radiotherapy versus 5-fluorouracil, cisplatin ve radiotherapy in carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2006;24:180s.
 96. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Intergroup RTOG 9811 phase III comparison of chemoradiation with 5-FU ve mitomycin vs 5-FU ve cisplatin for anal canal carcinoma: Impact of disease-free, overall ve colostomy-free survival (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S24.
 97. Deutsch E, Lemanski C, Paris E, et al. Cetuximab plus radiochemotherapy in locally advanced anal cancer: Interim results of the French multicenter phase II trial ACCORD16. *J Clin Oncol* 2011;29(15):4098.
 98. Serup-Hansen E, Linnemann D, Høgdall E, et al. KRAS ve BRAF mutations in anal carcinoma. *APMIS* 2015;123(1):53–59.
 99. Casadei Gardini A, Capelli L, Ulivi P, et al. KRAS, BRAF ve PIK3CA status in squamous cell anal carcinoma (SCAC). *PLoS One* 2014;9(3):e92071.
 100. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy ve intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: A multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4581–4586.
 101. Pepek JM, Willett CG, Wu QJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: A preliminary toxicity ve disease outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1413–1419.
 102. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival ve local control in patients with anal cancer: A pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 ve 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5061–5066.
 103. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: A multi-institutional report of acute toxicity ve response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):153–158.
 104. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: A phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil ve mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):27–33.
 105. Kachnic L, Winter K, Myerson R, et al. Long-term outcomes of NRG Oncology-RTOG0529: A phase II evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil ve mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):146–157.
 106. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Utilization of intensity modulated radiation therapy for anal cancer in the United States. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(3):466.
 107. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: A Radiation Therapy Oncology Group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3): 824–830.
 108. Meier TM, Mascia A, Wolf E, et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated proton therapy ve volumetric-modulated arc therapy in anal cancer patients ve the ability to spare bone marrow. *Int J Part Ther* 2017;4(2):11–17.
 109. Buchberger D, Kreinbrink P, Kharofa J. Proton therapy in the treatment of anal cancer in pelvic kidney transplant recipients: A case series. *Int J Part Ther* 2019;6(1):28–34.
 110. Wo JY, Plastaras JP, Metz JM, et al. Pencil beam scanning proton beam chemoradiation therapy with 5-fluorouracil ve mitomycin-C for definitive treatment of carcinoma of the anal canal: A multi-institutional pilot feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(1):90–95.
 111. Goon P, Morrison V, Fearnhead N, et al. High resolution anoscopy may be useful in achieving reductions in anal cancer local disease failure rates. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015;24(3):411–416.
 112. Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: Outcomes ve toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):206–211.
 113. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, et al. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome ve treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):127–131.
 114. Place RJ, Gregorczyk SG, Huber PJ, et al. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001;44(4): 506–512.
 115. Garg MK, Zhao F, Sparano JA, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: A phase II Eastern Cooperative Oncology Group–American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). *J Clin Oncol* 2017;35(7):718–726.
 116. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy for HIV-associated anal carcinoma: A phase II AIDS Malignancy Consortium trial. *J Clin Oncol* 2017;35(7):727–733.
 117. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, et al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: High-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;48(6):1176–1181.
 118. Susko M, Wang CJ, Lazar AA, et al. Factors impacting differential outcomes in the definitive radiation treatment of anal cancer between HIV-positive ve HIV-negative patients. *Oncologist* 2020;25(9):772–779.
 119. Bryant AK, Mudgway R, Huynh-Le MP, et al. Effect of CD4 count on treatment toxicity ve tumor recurrence in human immunodeficiency virus-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100(2):478–485.
 120. Bryant A, Huynh-Le M, Simpson D, et al. Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA Oncol* 2018;4(1):120–122.
 121. Osborne E, Eng C, Skibber J, et al. Hyperfractionated accelerated reirradiation for patients with recurrent anal cancer previously treated with definitive chemoradiation. *Am J Clin Oncol* 2018;41(7):632–637.
 122. Delhorme JB, Severac F, Waissi W, et al. Surgery is an effective option after failure of chemoradiation in cancers of the anal canal ve anal margin. *Oncology* 2017;93(3):183–190.
 123. Sunesen KG, Buntzen S, Tei T, et al. Perineal healing ve survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 2009;16(1):68–77.
 124. Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, et al. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47(7):1136–1144.
 125. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10): 2780–2789.
 126. Correa JH, Castro LS, Kesley R, et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: A proposed scoring system for predicting postoperative survival. *J Surg Oncol* 2013;107(5):486–492.

127. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, et al. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1425–1429.
128. Cunin L, Alfa-Wali M, Turner J, et al. Salvage surgery for residual primary ve locally recurrent anal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy in HIV-positive individuals. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):527–532.
129. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutardier V, et al. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(1):16–22.
130. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, et al. Patterns of local disease failure ve outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 2005;92(5):605–614.
131. Ferenschild FT, Vermaas M, Hofer SO, et al. Salvage abdominoperineal resection ve perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. *World J Surg* 2005;29(11):1452–1457.
132. Eeson G, Foo M, Harrow S, et al. Outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus following failed combined modality treatment. *Am J Surg* 2011;201(5):628–633.
133. Lefèvre JH, Corte H, Tirt E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: Survival ve risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4186–4192.
134. Coltro PS, Busnardo FF, Mónico Filho FC, et al. Outcomes of immediate internal pudendal artery perforator flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *Dis Colon Rectum* 2017;60(9):945–953.
135. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence ve survival: The Surveillance, Epidemiology, ve End Results experience, 1973–2000. *Cancer* 2004;101(2):281–288.
136. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin ve 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol* 1993;16(6):536–540.
137. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, et al. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med* 1989;87(2):221–224.
138. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy ve multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014;5(22):11133–11142.
139. Rao S, Scalfani F, Eng C, et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin ve fluorouracil versus carboplatin ve paclitaxel in advanced anal cancer. *InterAct J Clin Oncol* 2020;38(22):2510–2518.
140. Kim S, François E, André T, et al. Docetaxel cisplatin ve fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes HPV O2): A multi-centre single-arm phase II study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1094–1106.
141. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, et al. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, ve clinical results. *Am J Surg* 1985;149(1):95–101.
142. Dewdney A, Rao S. Metastatic squamous cell carcinoma of the anus: Time for a shift in the treatment paradigm? *ISRN Oncol* 2012;2012:756591.
143. Wilking N, Petrelli N, Herrera L, et al. Phase II study of combination bleomycin, vincristine ve high-dose methotrexate (BOM) with leucovorin rescue in advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15(3):300–302.
144. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Meluch AA, et al. Paclitaxel, carboplatin, ve long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous ve other selected carcinomas: Results of a phase II trial. *Cancer* 2001;92(3):642–649.
145. Jhaver M, Mani S, Lefkopoulou M, et al. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) ve bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: An Eastern Cooperative Oncology Group study E7282. *Invest New Drugs* 2006;24(5):447–454.
146. Eng C, Rogers J, Chang GJ, et al. Choice of chemotherapy in the treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2012;30:4060.
147. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head ve neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–578.
148. Lukan N, Strobel P, Willer A, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: Correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009;77(5):293–299.
149. Pawlik TM, Gleisner AL, Bauer TW, et al. Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: Results of a multi-center analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2807–2816.
150. Goldner M, Rebecca Platoff R, Betances A, et al. Role of metastasectomy for liver metastasis in stage IV anal cancer. *Am J Surg* 2021;221(4):832–838.
151. Hodges JC, Das P, Eng C, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):791–794.
152. Holliday E, Lester S, Harmsen W, et al. Extended-field chemoradiation therapy for definitive treatment of anal cancer squamous cell carcinoma involving the para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):102–108.
153. Abdelazim YA, Rushing, C, Palta M, et al. Role of pelvic chemoradiation therapy in patients with initially metastatic anal canal cancer: A national cancer database review. *Cancer* 2019;125(12):2115–2122.
154. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety ve antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017;28(5):1036–1041.
155. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(4):446–453.
156. Kim S, Ghiringhelli F, De La Fouchardiere C, et al. Atezolizumab plus modified DCF (docetaxel, cisplatin, ve 5-fluorouracil) as first-line treatment for metastatic or locally advanced squamous cell anal carcinoma: A SCARCE-PRODIGE 60 randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):3508.
157. Phuon L, Rajdev L. Immunotherapy in anal cancer. *Curr Oncol Rep* 2020;22(9):94.
158. Cutuli B, Fenton J, Labib A, et al. Anal margin carcinoma: 21 cases treated at the Institut Curie by exclusive conservative radiotherapy. *Radiother Oncol* 1988;11(1):1–6.
159. Peiffert D, Bey P, Pernot M, et al. Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):57–66.
160. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy ve surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35(5):422–429.
161. Chapet O, Gerard JP, Mornex F, et al. Prognostic factors of squamous cell carcinoma of the anal margin treated by radiotherapy: The Lyon experience. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(2):191–199.
162. Khanfir K, Ozsahin M, Bieri S, et al. Patterns of failure ve outcome in patients with carcinoma of the anal margin. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1092–1098.
163. Balamucki CJ, Zlotecki RA, Rout WR, et al. Squamous cell carcinoma of the anal margin: The University of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 2011;34(4):406–410.
164. Roy AC, Wattchow D, Astill D, et al. Uncommon anal neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;26(1):143–161.
165. Herfs M, Roncarati P, Koopmansch B, et al. A dualistic model of primary anal canal adenocarcinoma with distinct cellular origins, etiologies, inflammatory microenvironments ve mutational signatures: Implications for personalised medicine. *Br J Cancer* 2018;118(10):1302–1312.
166. Belkacémi Y, Berger C, Poortmans P, et al. Management of primary anal canal adenocarcinoma: A large retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1274–1283.
167. Kounalakis N, Artinyan A, Smith D, et al. Abdominal perineal resection improves survival for nonmetastatic adenocarcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1310–1315.
168. Franklin RA, Giri S, Valasareddy P, et al. Comparative survival of patients with anal adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of the anus, ve rectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(1):47–53.
169. Anwar S, Welbourn H, Hill J, et al. Adenocarcinoma of the anal canal—A systematic review. *Colorectal Dis* 2013;15(12):1481–1488.
170. Papagikos M, Crane CH, Skibber J, et al. Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):669–678.
171. Lukovic J, Kim J, Krzyanowska M, et al. Anal adenocarcinoma: A rare malignancy in need of multidisciplinary management. *JCO Oncol Pract* 2020;16(10):635–640.
172. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 1995;38(2):146–151.
173. Metildi C, McLemore EC, Tran T, et al. Incidence ve survival patterns of rare anal canal neoplasms using the Surveillance, Epidemiology, ve End Results registry. *Am Surg* 2013;79(10):1068–1074.
174. Kiran RP, Rottoli M, Pokala N, et al. Long-term outcomes after local excision ve radical surgery for anal melanoma: Data from a population database. *Dis Colon Rectum* 2010;53(4):402–408.
175. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg* 2010;97(1):98–103.
176. Kanaan Z, Mulhall A, Mahid S, et al. A systematic review of prognosis ve therapy of anal malignant melanoma: A plea for more precise reporting of location ve thickness. *Am Surg* 2012;78(1):28–35.
177. Ishizone S, Koide N, Karasawa F, et al. Surgical treatment for anorectal malignant melanoma: Report of five cases ve review of 79 Japanese cases. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(12):1257–1262.
178. Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK, et al. Sphincter-sparing local excision ve adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4555–4558.
179. Taylor JP, Stem M, Yu D, et al. Treatment strategies ve survival trends for anorectal melanoma: Is it time for a change? *World J Surg* 2019;43(7):1809–1819.

Bölüm 4 GENİTOÜRİNER SİSTEM KANSERLERİ

43 Böbrek Kanserleri

Andres F. Correa, Brian I. Rini, W. Marston Linehan, Laura S. Schmidt, Brian R. Lane, ve Robert G. Uzzo
Çeviren : Orçun Can

GİRİŞ

Böbrek kanseri, ne çok yaygın olup kanser ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturan ne de "yetim" sayılacak kadar nadir olan bir hastalıktır. Böbrek tübüllerininrenalepitel hücrelerinden köken alan heterojen bir kanser grubunu kapsar.¹ Son on yılda renal hücreli karsinomun (RHK) genetik temelini, moleküler yollarının ve bu yolları hedef alan yeni tedavilerin keşfedilmesi konusunda kayda değer bir ilerleme görülmüştür. Nispeten kısa bir süre içinde, lokalize böbrek kanserinin tedavisinde açık radikal nefrektomi (RN)'nin neredeyse evrensel kabulünden, minimal invazivparsiyelnefektomi (PN), termal ablasyon (TA) ve aktif gözetim (AG)'in rutin kullanımına doğru bir değişim yaşanmıştır. Aynı zamanda, metastatik RHK, spontan ve/veya immün kaynaklı kalıcı gerileme insidansının düşük olduğu bir durumdan, %50'nin üzerinde genel yanıt oranlarına (tam yanıt + kısmi yanıt + stabil hastalık) ve buna bağlı olarak kansere özgü sağkalım süresinde iki katına yakın bir artışa doğru ilerlemiştir. Böbrek kanserinin biyolojik heterojenliğini ve sistemik anti-anjiyogenikler ve yeni immünoterapi kombinasyonlarıyla olan karmaşık ilişkisini daha iyi anladıkça, yakın gelecekte böbrek kanserinin kronik bir hastalık haline gelebileceği öngörülmektedir. Bu makalede, böbrek kanserinin anlaşılması ve tedavisindeki mevcut ve hızlı gelişmeleri gözden geçireceğiz.

EPİDEMİYOLOJİ, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE RİSK FAKTÖRLERİ

Böbrek kanseri, dünya çapındaki tüm kanser vakalarının yaklaşık %2'sini oluşturur. Her yıl yaklaşık 425.000 yeni vaka ve 137.000 ölüm görülmektedir.² Böbrek kanseri görülme sıklığı en yüksek olan ülkeler Çek Cumhuriyeti ve Avrupa Baltık ülkeleridir. Bu bölgelerde yaşa göre ayarlanmış oran erkekler için 100.000 kişiye 22,1 ve kadınlar için 9,1'dir.³ Amerika Birleşik Devletleri'nde böbrek tümörleri, tüm kanserlerin %3 ila %4'ünü oluşturur.⁴ Her yıl yaklaşık 76.000 yeni teşhis ve 14.000 ölüm gerçekleşmektedir. Erkeklerde böbrek kanseri görülme riski 1:69 iken, kadınlarda bu oran 1:116'dır.⁵ Bu da kadınlarda böbrek kanseri görülme olasılığının erkeklerden daha düşük olduğunu gösterir. Böbrek kanseri vakalarının çoğu yaşlılarda görülür (ortalama tanı yaşı 65). Ancak son yıllarda, genç bireylerde de böbrek kanseri vakalarının arttığı gözlemlenmektedir.⁶ Bu durum, genç hastalarda noninvaziv görüntülemenin artan kullanımıyla veya belki de hastalığın biyolojisindeki gerçek farklılıklarla açıklanabilir.⁵ Afrikalı Amerikalılarda artan oranlar ve azalan hayatta kalma oranları ile Asyalı popülasyonlarda hayatta kalma oranının artması gibi ırksal farklılıklar da gözlemlenmiştir. Bunun sağlık hizmetlerine erişim veya hastalık biyolojisindeki farklılıkları temsil edip etmediği açık değildir.

RHK gelişimi için en sık bahsedilen risk faktörleri sigara içme, obezite ve hipertansiyondur.⁵ Sigara içmenin RHK için bir risk faktörü olduğuna ilişkin veriler güçlü görünmektedir. 19 vaka kontrol

çalışmasını ve 5 kohortu değerlendiren bir meta-analizde Hunt ve ark. çalışmalarında, mevcut ve eski sigara içenlerde riskte %38'lik bir artış bulmuşlar ve sadece doz-risk ilişkisine değil, aynı zamanda sigarayı 10 yıldan uzun süre bırakmayla riskte azalmaya da dikkat çekmişlerdir.⁷ Epidemiyoloji nedensel bir ilişkiyi işaret ediyor gibi görünse de, obezite ile RHK arasındaki ilişki daha az araştırılmıştır. 1966 ile 1998 arasındaki literatürün niceliksel bir incelemesinde Renehan ve ark. Birim vücut kitle indeksiindeki artış başına 1,07'lik bir bağıl risk hesaplamış ve RHK vakalarının neredeyse üçte birinin obeziteye atfedilebileceği sonucuna varmıştır.⁸ Obezite ile RHK arasında paradoksal bir ilişki olduğu ve daha yüksek BMI'lara sahip olanlarda hayatta kalma sonuçlarının iyileştiği gözlemlenmiştir.⁹ Son zamanlardaki tümör ekspresyon analizleri, obez hastaların renal tümörlerinde, yağ asidi sentezi için gerekli bir enzim olan FASN ekspresyonunun azaldığını göstermiştir.¹⁰ Hipertansiyon ve böbrek hücreli karsinom (RHK) arasındaki ilişki büyük ölçüde retrospektif ve/veya popülasyona dayalı epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. 13 vaka kontrollü çalışmanın analizinde Grossman ve ark., hipertansif hastalarda RHK'ye sahip olma olasılığının 1,75 olduğunu bulmuştur.¹¹ Ancak verilerin sınırları göz önüne alındığında, hipertansiyonun ciddiyeti ve süresi ile RHK riski arasında bir ilişki olabilese de, bu ilişkinin varlığını kesin olarak kanıtlamak zordur. Yaşam tarzı, beslenme, farmakolojik, mesleki ve çevresel faktörler de RHK riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.^{3,11,12}

Böbrek ve diğer potansiyel ölümcül hastalıklara yönelik tarama cazip bir seçenek gibi görünse de, genel popülasyonda RHK'nin düşük prevalansı göz önüne alındığında, risk-fayda analizi bu seçeneğe karşı çıkmaktadır. 200.000'den fazla yetişkin üzerinde abdominal malignite taraması için ultrason kullanılan bir çalışmada, taranan vakaların 192'sinde, sadece %0,09'unda RHK saptanmıştır.¹³ Bu nedenle, tarama yalnızca ailesel kanser öyküsü gibi risk faktörleri taşıyan bireyler için önerilmektedir. Von Hippel-Lindau hastalığı (VHL) gibi RHK sendromları ve hemodiyalizde olanların RHK tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kalıtsal RHK'den sorumlu genlerde (VHL, kalıtsal papiller RHK, kalıtsal leiomyom RHK, Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD) ve tuberoskleroz) bilinen mutasyonlar taşıyan ailelerde, renal ultrasonografi ucuz, düşük maliyetli bir yöntem olarak önerilmiştir. Risk altındaki bu popülasyonlarda taramanın başlangıç zamanlaması, sıklığı ve etkinliği halen araştırılmaktadır. Hemodiyaliz ile RCC arasındaki doğrudan nedensel bağlantı da netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar, artan riskin gerçek bir risk faktöründen ziyade daha yoğun abdominal görüntülemeyle ilişkili olabileceğini savunmaktadır.

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMUN PATOLOJİSİ

Patolojik sınıflandırmalar, renal hücreli karsinom tanısında, prognozunda ve tedavisinde önemli rol oynar. Bu sınıflandırmalar, genellikle tümörün morfolojisini ve histolojisini temel alır, ancak son

hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviyi sürdürmüşlerdir. Lenvatinib ve everolimus kombinasyonu, everolimusa kıyasla progresyonsuzsağkalımı (PFS) önemli ölçüde uzatmıştır (medyan PFS 14,6 ay [%95 GA 5,9 ila 20,1] vs 5,5 ay [3,5 ila 7,1]; HR 0,4, %95 GA 0,24 ila 0,68; P = 0,0005). Lenvatinib ve everolimus kombinasyonu, lenvatinibe kıyasla da PFS'yi uzatma eğilimi göstermiş olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (medyan PFS 7,4 ay [%95 GA 5,6 ila 10,2]; HR 0,66, %95 GA 0,30 ila 1,10; P = 0,12). Lenvatinib tek başına da everolimusa kıyasla PFS'yi önemli ölçüde uzatmıştır (HR 0,61, %95 GA 0,38 ila 0,98; P = 0,048). Derece 3/4 advers olaylar, lenvatinib ve everolimus kombinasyonu (%71) veya lenvatinib (%79) alan hastalarda, everolimus alan hastalara (%50) kıyasla daha sık görülmüştür. Lenvatinib ve everolimus kombinasyonu ile tedavide en sık gözlenen derece 3/4 advers olay ishal (%20) iken, lenvatinib tedavisinde proteinüri (%19) ve everolimus tedavisinde anemi (%12). Faz 3 bir çalışmada, nivolumab (tamamen insan IgG4 anti-PD1 bloke edici antikor) monoterapisi, 821 hastada bir mTOR inhibitörü olan everolimus ile karşılaştırılmıştır. Medyan genel sağkalım (OS), nivolumab grubunda 25,0 ay (%95 güven aralığı [CI], 21,8 ila tahmin edilemez) iken everolimus grubunda 19,6 ay (%95 GA, 17,6 ila 23,1) olarak belirlenmiştir. Everolimusa kıyasla nivolumab ile ölüm riski %0,73 oranında azalmıştır (%98,5 GA, 0,57 - 0,93; P = 0,002). Genel objektif yanıt oranı nivolumab grubunda %25 iken everolimus grubunda %5 olarak gözlemlenmiştir (%25'e karşı %5; olasılık oranı, 5,98 [%95 GA, 3,68 ila 9,72]; P <0,001). Medyan ilerlemesizsağkalım (PFS) nivolumab grubunda 4,6 ay (%95 GA, 3,7 - 5,4) ve everolimus grubunda 4,4 ay (%95 GA, 3,7 - 5,5) olarak belirlenmiştir (HR, 0,88; %95 GA, 0,75 - 1,03; P = 0,11). Nivolumab, everolimusa göre daha az 3 veya 4. derece yan etkiye sahip olarak daha iyi tolere edilmiştir. En sık gözlenen toksisite yorgunluk olmuştur.²⁴⁴Bu veriler ışığında nivolumab, FDA tarafından onaylanarak ikinci basamak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise ön basamak tedavide kontrol noktası inhibitörleri daha yaygın olarak kombine şekilde kullanılmaktadır.

MetastatikRenal Hücreli Karsinomda Sistemik Tedavinin Güncel Durumu

İmmünoterapi (IO) bazlı kombinasyonlar, ileri böbrek hücreli karsinomu (RHK) tedavisinde standart bir başlangıç tedavisi haline gel-

miştir. Dirençli vakalarda ise tek ajanlı vaskülerendotelial büyüme faktörü (VEGF) tirozinkinaz inhibitörleri (TKI) kullanılmaktadır. Mevcut araştırma yaklaşımları arasında, üçlü kombinasyonların ön basamak tedavide yer alması ve daha önce IO'ya maruz kalmış hastalarda IO bazlı rejimlerin etkinliğinin araştırılması yer almaktadır.

SONUÇ VE GELECEKTEKİ YÖNLENDİRMELER

Son 20 yılda böbrek kanserlerinin aşırı klinik, biyolojik ve genomik heterojenliğine dair farkındalığımızda muazzam bir artış görüldü. Bu nedenle çoğu solid tümörde olduğu gibi böbrek kanseri de artık her biri kendine özgü biyolojiye ve konakçı etkileşimlerine sahip birden fazla hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu tümörlerin hipervasküleritesinin klinik olarak gözlemlenmesiyle başlayan, ailesel RHK vakalarının titiz bilimsel araştırmasıyla devam eden ve VEGF yoluna dayalı tedavilerin geliştirilmesiyle sonuçlanan iç görüler, ileri evre RCC için son on yılı tedavi seçeneklerinde zengin bir genişleme dönemi haline getirdi. Eş zamanlı olarak, görüntüleme, perioperatif yönetim, minimal invaziv tekniklerdeki gelişmeler ve tüm böbrek kitlelerinin eşit derecede ölümcül olmadığına giderek daha fazla anlaşılması, lokalize hastalığı olan hastaların bakımında büyük iyileştirmelere yol açmıştır. Kombinasyon immünoterapisi, önümüzdeki birkaç yıl boyunca renal hücreli karsinom (RCC) tedavisinde klinik ilaç geliştirme çalışmalarının odak noktası olmaya devam edecektir. Bu alandaki çalışmalar, hangi hasta popülasyonlarının belirli ilaçlardan veya kombinasyonlardan en fazla fayda sağlayacağını belirlemek için öngörücü araçların ve biyobelirteçlerin geliştirilmesine de odaklanacaktır. Yeni hedeflerin belirlenmesi ve şeffaf hücreli olmayan RCC'nin daha derinlemesine anlaşılması da bir öncelik olmaya devam edecektir.

TEŞEKKÜRLER

Bu yayının finansmanı kısmen Ulusal Kanser Enstitüsü (P30 CA006927), Betz Ailesi, Kanser Araştırmaları Vakfı ve Gitlin, Sc-heller ve Spectrum Sağlık Vakıfları tarafından sağlanmıştır. Yayının içeriği yalnızca yazarların sorumluluğundadır ve Ulusal Kanser Enstitüsü veya Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin resmi görüşlerini temsil etmemektedir.

KAYNAKLAR

- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system ve male genital organs-part a: renal, penile, ve testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93-105.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, ve national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, ve disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2019;5(12):1749-1768.
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations ve trends in renal cell carcinoma incidence ve mortality. *Eur Urol* 2015;67(3):519-530.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, ve presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):581-592; vi.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30.
- Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114(1):101-108.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index ve incidence of cancer: A systematic review ve meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578.
- Lennon H, Sperrin M, Badrick E, et al. The obesity paradox in cancer: A review. *Curr Oncol Rep* 2016;18(9):56.
- Gan CL, Heng DY. New insights into the obesity paradox in renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(5):253-254.
- Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy ve the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001;22(15):1343-1352.
- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615-621.
- Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, et al. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening-based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol* 1999;25(7):1033-1039.
- Rini BI, Zhou M, Aydin H, et al. Identification of prognostic genomic markers in patients with localized clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol* 2010;28(15_suppl):4501.
- Cancer Genome Atlas Research Network; Linehan WM, Spellman PT, Rickerts CJ, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(2):135-145.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43-49.
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-663.
- Correa AF, Jegede OA, Haas NB, et al. Predicting disease recurrence, early progression, ve overall survival following surgical resection for high-risk localized ve locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2021;80(1):20-31.
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome ve prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):612-624.

20. Samaratunga H, Gianduzzo T, Delahunt B. The ISUP system of staging, grading ve classification of renal cell neoplasia. *J Kidney Cancer VHL* 2014;1(3):26–39.
21. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am* 2012;39(2):161–170, vi.
22. Gorin MA, Rowe SP, Baras AS, et al. prospective evaluation of (99m)Tc- sestamibi SPECT/CT for the diagnosis of renal oncocytomas ve hybrid oncocytic/chromophobe tumors. *Eur Urol* 2016;69(3):413–416.
23. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: Results from the REDECT trial. *J Clin Oncol* 2013;31(2):187–194.
24. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology* 2012;262(3):781–785.
25. Corcoran AT, Russo P, Lowrance WT, et al. A review of contemporary data on surgically resected renal masses—benign or malignant? *Urology* 2013;81(4):707–713.
26. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: Classic, fat poor, tuberous sclerosis associated ve epithelioid. *J Urol* 2008;180(3):836–843.
27. Lane BR, Babineau D, Kattan MW, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. *J Urol* 2007;178(2):429–434.
28. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, et al. Solid renal tumors: An analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2217–2220.
29. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant ve high-grade pathology: A preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60(2):241–248.
30. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review ve meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69(4):660–673.
31. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal mass ve localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017;198(3):520–529.
32. Campbell SC, Uzzo RG, Karam JA, et al. Renal mass ve localized renal cancer: Evaluation, management, ve follow-up: AUA guideline: Part II. *J Urol* 2021;206(2):209–218.
33. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: A single-center 13-year experience. *Eur Urol* 2015;68(6):1007–1013.
34. Kutikov A, Smaldone MC, Uzzo RG, et al. Renal mass biopsy: Always, sometimes, or never? *Eur Urol* 2016;70(3):403–406.
35. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–99.
36. Meskawi M, Sun M, Trinh QD, et al. A review of integrated staging systems for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012;62(2):303–314.
37. Linehan WM, Schmidt LS, Crooks DR, et al. The metabolic basis of kidney cancer. *Cancer Discov* 2019;9(8):1006–1021.
38. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol* 2016;43(5):566–574.
39. Latif F, Tory K, Gnarr JR, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317–1320.
40. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline ve somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997;16(1):68–73.
41. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata ve papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002;30(4):406–410.
42. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis ve renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003;73(1):95–106.
43. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, ve benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002;2(2):157–164.
44. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004;74(1):153–159.
45. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: An aggressive example of the warburg effect in cancer. *J Urol* 2012;188(6):2063–2071.
46. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361(9374):2059–2067.
47. Duffey BG, Choyke PL, Glenn GM, et al. The relationship between renal tumor size ve metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004;172(1):63–65.
48. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von hippel-lindau disease. *N Engl J Med* 2021;385(22):2036–2046.
49. Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979;301:592–595.
50. Schmidt L, Li F, Brown RS, et al. Mechanism of tumorigenesis of renal carcinomas associated with the constitutional chromosome 3:8 translocation. *Cancer J Sci Am* 1995;1(3):191–195.
51. Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, et al. A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2013;11(9):1061–71.
52. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013;92(6):974–980.
53. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2010;31(5):521–537.
54. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4726–4734.
55. Schmidt LS, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999;18(14):2343–2350.
56. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis ve renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:253–260.
57. Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics ve clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol* 2015;12(10):558–569.
58. Gad S, Lefèvre SH, Khoo SK, et al. Mutations in BHD ve TP53 genes, but not in HNF1beta gene, in a large series of sporadic chromophobe renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2007;96(2):336–340.
59. Lam HC, Siroky BJ, Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: Pathogenesis ve therapy. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(11):704–716.
60. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014;26(3):319–330.
61. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma ve renal carcinoma. *Nature* 2011;480(7375):94–98.
62. Voss MH, Reising A, Cheng Y, et al. Genomically annotated risk model for advanced renal-cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1688–1698.
63. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85–90.
64. Duan DR, Pause A, Burgess WH, et al. Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science* 1995;269(5229):1402–1406.
65. Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA, et al. Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to elongin B ve C. *Science* 1995;269(5229):1444–1446.
66. Pause A, Lee S, Worrell RA, et al. The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(6):2156–2161.
67. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399(6733):271–275.
68. Jaakola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001;292(5516):468–472.
69. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O₂ sensing. *Science* 2001;292(5516):464–468.
70. Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):673–682.
71. Raval RR, Lau KW, Tran MGB, et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) ve HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol* 2005;25(13):5675–5686.
72. Maranchie JK, Vasselli JR, Riss J, et al. The contribution of VHL substrate binding ve HIF1- α to the phenotype of VHL loss in renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2002;1(3):247–255.
73. Kondo K, Klco J, Nakamura E, et al. Inhibition of HIF is necessary for tumor suppression by the von Hippel-Lindau protein. *Cancer Cell* 2002;1(3):237–246.
74. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):55–64.
75. Zbar B, Tory K, Merino MJ, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151(3):561–566.
76. Gentile A, Trusolino L, Comoglio PM. The met tyrosine kinase receptor in development ve cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2008;27(1):85–94.
77. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility ve more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(12):915–925.
78. Jeffers M, Schmidt LS, Nakaigawa N, et al. Activating mutations for the met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(21):11445–11450.
79. Zhuang Z, Park WS, Pack S, et al. Trisomy 7—harbouring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1998;20(1):66–69.
80. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II ve biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(2):181–186.
81. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(2):103–113.
82. Sidhar SK, Clark J, Gill S, et al. The t(X;1)(p11.2;q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE3 transcription factor gene. *Hum Mol Genet* 1996;5(9):1333–1338.
83. Kauffman EC, Ricketts CJ, Rais-Bahrami S, et al. Molecular genetics

- ve cellular features of TFE3 ve TFEB fusion kidney cancers. *Nat Rev Urol* 2014;11(8):465–475.
84. Lang M, Vocke CD, Ricketts CJ, et al. Clinical ve molecular characterization of microphthalmia-associated transcription factor (MITF)-related renal cell carcinoma. *Urology* 2021;149:89–97.
 85. Alam NA, Bevan S, Churchman M, et al. Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata ve uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43. *Am J Hum Genet* 2001;68(5):1264–1269.
 86. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas ve renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(6):3387–3382.
 87. Bayley JP, Launonen V, Tomlinson IPM. The FH mutation database: An online database of fumarate hydratase mutations involved in the MCUL (HLRCC) tumor syndrome ve congenital fumarase deficiency. *BMC Med Genet* 2008;9:20.
 88. Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al. Novel mutations in FH ve expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis ve renal cell cancer. *J Med Genet* 2006;43(1):1.
 89. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, et al. Genetic ve functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous ve uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis ve renal cancer, ve fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003;12(11):1241–1252.
 90. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates ve over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH ve SDH mutations. *Hum Mol Genet* 2005;14(15):2231–2239.
 91. Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: Novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell* 2005;8(2):143–153.
 92. Sporn MB, Liby KT. NRF2 ve cancer: The good, the bad ve the importance of context. *Nat Rev Cancer* 2012;12(8):564–571.
 93. Linehan WM, Rouault TA. Molecular pathways: Fumarate hydratase-deficient kidney cancer—targeting the Warburg effect in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3345–3352.
 94. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas ve acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113(12):1674–1677.
 95. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al. Risk of renal ve colonic neoplasms ve spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(4):393–400.
 96. Lim DH, Rehal PK, Nahorski MS, et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum Mutat* 2010;31(1):E1043–E1051.
 97. Vocke CD, Yang Y, Pavlovich CP, et al. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dubé-associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):931–935.
 98. Baba M, Hong SB, Sharma N, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, ve AMPK, ve is involved in AMPK ve mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(42):15552–15557.
 99. Hasumi H, Baba M, Hong SB, et al. Identification ve characterization of a novel folliculin-interacting protein FNIP2. *Gene* 2008;415(1-2):60–67.
 100. Schmidt LS, Linehan WM. FLCN: The causative gene for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Gene* 2018;640:28–42.
 101. Woodford MR, Dunn DM, Blanden AR, et al. The FNIP co-chaperones decelerate the Hsp90 chaperone cycle ve enhance drug binding. *Nat Commun* 2016;7:12037.
 102. Nookala RK, Langemeyer L, Pacitto A, et al. Crystal structure of folliculin reveals a hidDenn function in genetically inherited renal cancer. *Open Biol* 2012;2(8):120071.
 103. Hong SB, Oh H, Valera VA, et al. Inactivation of the FLCN tumor suppressor gene induces TFE3 transcriptional activity by increasing its nuclear localization. *PLoS ONE* 2010;5(12):e15793.
 104. Di Malta C, Siciliano D, Calcagni A, et al. Transcriptional activation of RagD GTPase controls mTORC1 ve promotes cancer growth. *Science* 2017;356(6343):1188–1192.
 105. Napolitano G, Di Malta C, Esposito A, et al. A substrate-specific mTORC1 pathway underlies Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nature* 2020;585(7826):597–602.
 106. van Sleightenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277(5327):805–808.
 107. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification ve characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75(7):1305–1315.
 108. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, et al. Tumor risks ve genotype-phenotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB ve SDHD. *Hum Mutat* 2010;31(1):41–51.
 109. Russo P, Huang W. The medical ve oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):635–643; vii.
 110. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery ve radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59(4):543–552.
 111. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012;307(15):1629–1635.
 112. Tobert CM, Riedinger CB, Lane BR. Do we know (or just believe) that partial nephrectomy leads to better survival than radical nephrectomy for renal cancer? *World J Urol* 2014;32(3):573–579.
 113. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, et al. Cryoablation for small renal masses: Selection criteria, complications, ve functional ve oncologic results. *Eur Urol* 2016;69(1):116–128.
 114. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810.
 115. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol* 2005;173(3):705–708.
 116. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, et al. Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: A multicentre experience. *Eur Urol* 2007;52(1):155–162.
 117. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy ve lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64(5):799–810.
 118. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit ve places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60(3):458–464.
 119. Lane BR, Tjong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430–2436; discussion 2436–2437.
 120. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with ve without lymph-node dissection: Final results of European Organization for Research ve Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55(1):28–34.
 121. Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, et al. Renal cell carcinoma with isolated lymph node involvement: Long-term natural history ve predictors of oncologic outcomes following surgical resection. *Eur Urol* 2017;72(2):300–306.
 122. Tan HJ, Wolf JS Jr, Ye Z, et al. Population-level comparative effectiveness of laparoscopic versus open radical nephrectomy for patients with kidney cancer. *Cancer* 2011;117(18):4184–4193.
 123. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses ve localized renal cancer: Systematic review ve meta-analysis. *J Urol* 2016;196(4):989–999.
 124. Luciani LG, Porpiglia F, Cai T, et al. Operative safety ve oncologic outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma >7 cm: A multicenter study of 222 patients. *Urology* 2013;81(6):1239–1244.
 125. Abaza R, Shabsigh A, Castle E, et al. Multi-institutional experience with robotic nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy. *J Urol* 2016;195(4 Pt 1):865–871.
 126. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(9):735–740.
 127. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, et al. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J Urol* 2010;184(4):1286–1290.
 128. O'Donnell K, Tourojman M, Tobert CM, et al. Proteinuria is a predictor of renal functional decline in patients with kidney cancer. *J Urol* 2016;196(3):658–663.
 129. Finelli A, Ismaila N, Bro B, et al. Management of small renal masses: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(6):668–680.
 130. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al. Correlation of radiographic imaging ve histopathology following cryoablation ve radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008;179(4):1277–1281; discussion 1281–1273.
 131. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality ve cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55–61; discussion 61–62.
 132. Long CJ, Canter DJ, Kutikov A, et al. Partial nephrectomy for renal masses ≥7 cm: Technical, oncological ve functional outcomes. *BJU Int* 2012;109(10):1450–1456.
 133. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, et al. Survival outcomes after radical ve partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014;114(5):708–718.
 134. Lane BR, Golan S, Eggen S, et al. Differential use of partial nephrectomy for intermediate ve high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates. *J Urol* 2013;189(6):2047–2053.
 135. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques ve outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6–18.
 136. Lane BR, Fergany AF, Linehan WM, et al. Should preservable parenchyma, ve not tumor size, be the main determinant of the feasibility of partial nephrectomy? *Urology* 2010;76(3):608–609.
 137. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163(2):442–445.
 138. Fergany AF, Saad IR, Woo L, et al. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: Experience with 400 cases. *J Urol* 2006;175(5):1630–1633;

- discussion 1633.
139. Lane BR, Campbell SC, Gill IS. 10-year oncologic outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2013;190(1):44–49.
 140. Ghavamian R, Chevillet JC, Lohse CM, et al. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: An analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002;168(2):454–459.
 141. Kroon BK, de Bruijn R, Prevoo W, et al. Probability of downsizing primary tumors of renal cell carcinoma by targeted therapies is related to size at presentation. *Urology* 2013;81(1):111–115.
 142. Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(3):112.e115–e121.
 143. Minervini A, Carini M, Uzzo RG, et al. Standardized reporting of resection technique during nephron-sparing surgery: The surface–intermediate–base margin score. *Eur Urol* 2014;66(5):803–805.
 144. Minervini A, Campi R, Lane BR, et al. Impact of resection technique on perioperative outcomes and surgical margins after partial nephrectomy for localized renal masses: A prospective multicenter study. *J Urol* 2020; 203(3):496–504.
 145. Xia L, Wang X, Xu T, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy versus open partial nephrectomy. *J Endourol* 2017;31(9):893–909.
 146. Wu Z, Li M, Liu B, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):e94878.
 147. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, et al. Perioperative outcomes of robotic vs open partial nephrectomy for moderately and highly complex renal lesions. *J Urol* 2012;187(6):2000–2004.
 148. Andrews JR, Atwell T, Schmit G, et al. Oncologic outcomes following partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2019;76(2):244–251.
 149. Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, et al. Percutaneous cryoablation of renal masses ≥ 3 cm: Efficacy and safety in treatment of 108 patients. *J Endourol* 2010;24(8):1255–1262.
 150. Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol* 2014;191(5):1209–1217.
 151. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 2012;61(5):899–904.
 152. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *J Urol* 2013;190(2):407–416.
 153. Karam JA, Wood CG, Compton ZR, et al. Salvage surgery after energy ablation for renal masses. *BJU Int* 2015;115(1):74–80.
 154. Nguyen CT, Lane BR, Kaouk JH, et al. Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. *J Urol* 2008;180(1):104–109; discussion 109.
 155. Schmit GD, Schenck LA, Thompson RH, et al. Predicting renal cryoablation complications: New risk score based on tumor size and location by patient history. *Radiology* 2014;272(3):903–910.
 156. Haber GP, Crouzet S, Remer EM, et al. Stereotactic percutaneous cryoablation for renal tumors: Initial clinical experience. *J Urol* 2010;183(3):884–888.
 157. Kroeze SGC, Grimbergen MCM, Rehmann H, et al. Photodynamic therapy as novel nephron sparing treatment option for small renal masses. *J Urol* 2012;187(1):289–295.
 158. Ponsky LE, Mahadevan A, Gill IS, et al. Renal radiosurgery: Initial clinical experience with histological evaluation. *Surg Innov* 2007;14(4):265–269.
 159. Lane BR, Tobert CM, Riedinger CB. Growth kinetics and active surveillance for small renal masses. *Curr Opin Urol* 2012;22(5):353–359.
 160. Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009;115(13):2844–2852.
 161. Smaldone MC, Kutikov A, Eggleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2012;118(4):997–1006.
 162. Kunkle DA, Crispin PL, Chen DYT, et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007;177(3):849–853; discussion 853–854.
 163. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):657–671; viii.
 164. Sosa RE, Muecke EC, Vaughan ED Jr., et al. Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: The prognostic significance of the level of vena caval involvement. *J Urol* 1984;132(6):1097–1100.
 165. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff HV, et al. Surgical management, complications, and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology* 2008;72(1):148–152.
 166. Spiess PE, Kurian T, Lin HY, et al. Preoperative metastatic status, level of thrombus and body mass index predict overall survival in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy. *BJU Int* 2012;110(1 Pt B):E470–E474.
 167. Tilki D, Nguyen HG, Dall'Era MA, et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *Eur Urol* 2014;66(3):577–583.
 168. Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, et al. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: Step-by-step description. *Eur Urol* 2011;59(3):401–406.
 169. Psutka SP, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumor thrombus. *BJU Int* 2015;116(3):388–396.
 170. Bigot P, Fardoun T, Bernhard JC, et al. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: Is it useful? *World J Urol* 2014;32(1):109–114.
 171. Cost NG, Delacroix SE Jr., Sleeper JP, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59(6):912–918.
 172. Labbate C, Hatogai K, Werntz R, et al. Complete response of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus to neoadjuvant immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):66.
 173. Hannan R, Margulis V, Chun SG, et al. Stereotactic radiation therapy of renal cancer inferior vena cava tumor thrombus. *Cancer Biol Ther* 2015;16(5):657–661.
 174. Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):673–678; viii.
 175. Crispin PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: Indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011;59(1):18–23.
 176. Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, et al. Perioperative morbidity of lymph node dissection for renal cell carcinoma: A propensity score-based analysis. *Eur Urol* 2018;73(3):469–475.
 177. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4559–4566.
 178. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: The SSIGN score. *J Urol* 2002;168(6):2395–2400.
 179. Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663–1671.
 180. Correa AF, Jegede O, Haas NB, et al. Predicting renal cancer recurrence: Defining limitations of existing prognostic models with prospective trial-based validation. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2062–2071.
 181. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localized renal cell carcinoma: Development and validation studies. *Lancet Oncol* 2015;16(6):676–685.
 182. Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):613–625; vii.
 183. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10032):2008–2016.
 184. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54.
 185. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3916–3923.
 186. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683–694.
 187. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(4):765–791.
 188. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–1076.
 189. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: A national cancer data base study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3267–3275.
 190. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–710.
 191. Tsao CK, Small AC, Kates M, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: A SEER analysis. *World J Urol* 2013;31(6):1535–1539.
 192. Psutka SP, Kim SP, Gross CP, et al. The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: Trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization. *Urology* 2015;85(2):442–450.
 193. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2988–2996.
 194. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with

- metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116(14):3378–3388.
195. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–427.
 196. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: The SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164–170.
 197. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, et al. Safety ve efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1303.
 198. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. Risk score ve metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):873–878; discussion 878.
 199. Daliani DD, Tannir NM, Papandreou CN, et al. Prospective assessment of systemic therapy followed by surgical removal of metastases in selected patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104(4):456–460.
 200. Pogrebnik HW, Haas G, Linehan WM, et al. Renal cell carcinoma: Resection of solitary ve multiple metastases. *Ann Thorac Surg* 1992;54(1): 33–38.
 201. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;185(2):439–444.
 202. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(13):2873–2882.
 203. Lee Z, Jegede OA, Haas NB, et al. Local recurrence following resection of intermediate-high risk nonmetastatic renal cell carcinoma: An anatomical classification ve analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) adjuvant trial. *J Urol* 2020;203(4):684–689.
 204. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, et al. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: A systematic review ve meta-analysis. *J Urol* 2017;197(1):44–49.
 205. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1672–1682.
 206. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988;48(24 Pt 1): 7310–7313.
 207. Palmer PA, Vinke J, Philip T, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann Oncol* 1992;3(6):475–480.
 208. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival ve prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–2540.
 209. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation ve extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832–841.
 210. Atzpodiën J, Royston P, Wandert T, et al. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003;88(3):348–353.
 211. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome ve survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2376–2381.
 212. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–296.
 213. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–5799.
 214. Rini BI. VEGF-targeted therapy in renal cell carcinoma: Active drugs ve active choices. *Curr Oncol Rep* 2006;8(2):85–89.
 215. Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, et al. Von Hippel-Lindau gene status ve response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):860–865; discussion 865–866.
 216. Choueiri TK, Fay AP, Gagnon R, et al. The role of aberrant VHL/HIF pathway elements in predicting clinical outcome to pazopanib therapy in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5218–5226.
 217. Bui MHT, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: Implications for prognosis ve therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):802–811.
 218. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3714–3721.
 219. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422–5428.
 220. Clement JM, McDermott DF. The high-dose aldesleukin (IL-2) “select” trial: A trial designed to prospectively validate predictive models of response to high-dose IL-2 treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7(2):E7–E9.
 221. Xu CF, Bing NX, Ball HA, et al. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related ve exposure-related genes. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2557–2564.
 222. Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-Garcia LJ, et al. Single nucleotide polymorphism associations with response ve toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: A multicentre, observational, prospective study. *Lancet Oncol* 2011;12(12):1143–1150.
 223. Basappa NS, Elson P, Golshayan AR, et al. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer* 2011;117(6):1183–1189.
 224. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(9):763–773.
 225. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin ve paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol* 2010;28(6):949–954.
 226. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–1290.
 227. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: A prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1317–1324.
 228. Interferon-alfa ve survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353(9146):14–17.
 229. Yagoda A. Chemotherapy for advanced urothelial cancer. *Semin Urol* 1983;1(1):60–74.
 230. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs* 2013;24(6):535–554.
 231. Stadler WM, Halabi S, Rini B, et al. A phase II study of gemcitabine ve capecitabine in metastatic renal cancer: A report of Cancer ve Leukemia Group B protocol 90008. *Cancer* 2006;107(6):1273–1279.
 232. Fossà SD, Droz JP, Pavone-Macaluso MM, et al. Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: EORTC phase II trial 30882. The EORTC Genitourinary Group. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):878–880.
 233. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells ve recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313(23):1485–1492.
 234. McDermott DF, Regan MM, Clark JL, et al. Randomized phase III trial of highdose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 ve interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133–141.
 235. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose ve low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3127–3132.
 236. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13(3):688–696.
 237. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2859–2867.
 238. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d’Immunothérapie. *N Engl J Med* 1998;338(18):1272–1278.
 239. Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359(6398):843–845.
 240. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–1823.
 241. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–927.
 242. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–1939.
 243. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7):1552–1558.
 244. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–1813.



Adam S. Feldman, Richard J. Lee, David T. Miyamoto, Douglas M. Dahl, ve Jason A. Efstathiou

Çeviren : Adil Bakiç

GİRİŞ

Bu bölümde mesane, üreter ve renal pelvis kanserlerinin görülme sıklığı, epidemiyolojisi, patolojisi, moleküler biyolojisi ve tedavisi ayrıntılarıyla anlatılmaktadır. Daha önce transizyonel hücreli karsinom olarak adlandırılan ürotelyal karsinom (ÜK), Kuzey Amerika ve Avrupa'da teşhis edilen tüm mesane tümörlerinin %90 ile %95'ini oluşturur. ÜK, renal kaliks sisteminden üretranın proksimal üçte ikisine kadar idrar yoluboyunca meydana gelir; bu noktada skuamöz epitel baskındır. Renal pelvis ve üreter kanserleri, böbrek kanserleri yerine mesane kanseri ile gruplandırılır çünkü renal pelvis, üreter ve mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ÜK'dur ve epidemiyoloji, patoloji, biyoloji, yayılma şekilleri, moleküler tümör belirteçleri ve tedaviasından benzerlikler taşırlar. Bu bölüm, ilk bölümde ÜK'ların ortak özelliklerini sunmakta ve daha sonraki bölümlerde bu organların ayrı özelliklerini ele almaktadır. Bu bölümde açıklanan multidisipliner yönetim, bu hastalıklara sahip hastalara yönelik mevcut yaklaşımı yansıtmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre neredeyse üç kat daha sık görülür ve beyazlarda siyahlara göre daha sık görülür. 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde mesane kanserinden yaklaşık 81.180 yeni vaka ve 17.100 ölümün meydana geleceği tahmin edilmektedir. İnsidans yaşla birlikte artar ve yaşamın altıncı ila sekizinci dekatlarında zirveye ulaşır¹.

Mesane ÜK'si olan hastalarda eş zamanlı veya daha sonra üretra ÜK gelişimi %6 ile %16 oranında görülür; kadınlarda erkeklerden daha sık, ayrıca, rekürren multifokal mesane kanserleri ve mesane boynu veya invaziv kanser veya karsinoma in situ (CIS) trigonal tutulum olanlarda daha sık görülür^{2,3}.

Üreterde ÜK görülme sıklığı 100.000'de 0,7 iken, renal pelvis ÜK görülme sıklığı 100.000'de 1'dir⁴. Renal pelvik tümörler tüm böbrek kanserlerinin %5'ini oluşturur ve bunların %90'ı ÜK'dır. Geri kalanın çoğunluğunu skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom oluşturur. Renal pelvik ÜK idrar yolunun tüm ÜK'sının %5'ini oluşturur. Renal pelvis veya üreterde primer ÜK'sı olan veya topluca üst sistem ürotelyal karsinomu (UTUC) olarak adlandırılan hastalar, %20 ile %50 senkron veya metakron mesane kanseri insidansına sahiptir. Bunun tersine, mesane kanserli hastalarda eşzamanlı veya nihai metakron üst sistem ürotelyal tümör gelişimi insidansı %1 ile %4'tür⁵. Ancak mesane kanseri yüksek dereceliye, CIS ile ilişkiliyse veya intravezikal kemoterapiye dirençliyse insidans üst sistem tümörlerinin sayısı iki katına çıkar⁶.

Balkan nefropatisi olan hastalarda UTUC görülme sıklığı yüksektir; bu tümörler genellikle düşük dereceli ve çokludur. Tüm Aristolochia bitkilerinin bir bileşeni olan Aristoloşik asit, Balkan nefropatisine ve ilişkili UTUC'a neden olan etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır⁷. Balkan bölgesinde maruziyet, Aristolochia klematitisi tohumlarıyla kontamine olmuş undan yapılan ekmeğin tüketilmesi yoluyla meydana gelmektedir⁸.

Ayrıca Tayvan'da böbrek pelvisindeki ÜK'nin tüm böbrek tümörlerinin %40'ını oluşturduğu belirli bölgeler vardır; diğer endemik olmayan bölgelerde ise üst sistem tümörleri böbrek tümörlerinin yalnızca %1 veya %2'sini oluşturur⁹. Aristoloşik asit Aristolochia bitkisel ilaçlarının yaygın kullanımı nedeniyle bu popülasyondaki nedenin de olduğu tespit edilmiştir¹⁰.

ÜK için risk faktörleri üç kategoriden birinde sınıflandırılabilir: (1) hücre döngüsü düzenleyici süreçlerde bozulmalara neden olan gen anormallikleri, (2) kimyasallara maruz kalma veya (3) kronik ireitasyon. ÜK ile Lynch sendromu (kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanser) arasındaki ilişki yakın zamanda tesbit edilmiştir. Bu ilişki UTUC'ta en güçlüsüdür; ancak mesanede ÜK riskinin de artması muhtemeldir. UTUC, Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu %6 riskle Lynch sendromunda en sık görülen üçüncü malignitedir. Bu ilişkiye dayanarak UTUC'lu hastaların (1) 60 yaşın altında olması durumunda; (2) ailede UTUC öyküsü, 60 yaşından önce teşhis edilmiş kolon kanseri veya endometriyal karsinom öyküsü olması veya (3) kişisel kolon veya endometriyal kanser geçmişiyle sahip olmak Lynch sendromu açısından değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür¹². Yakın zamanda, Dünya Nadir Genitoüriner Tümörler Derneği ve Avrupa Üroloji Derneği'nin bir alt grubu, 65 yaşın altındaki UTUC'lu hastalarda Lynch testi yapılmasına yönelik önerileri genişletti¹³.

Kimyasal maruziyet, belki de ÜK gelişimini tetikleyen bir ajan olduğunu destekleyen en epidemiyolojik kanıtı sahip nedendir. Aromatik aminler, anilin boyaları, nitritler ve nitratların hepsi söz konusudur. Karsinogenlere maruz kalan etkilenen hastaların duyarlılığını arttırdığı görülen genetik polimorfizmler vardır. Nitrozaminleri detoksifiye eden N-asetiltransferaz ve reaktif kimyasalları konjuge eden glutatyon-S transferazın hastalarda mesane kanseri gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Tütün içenlerin mesane kanserine yakalanma riski içmeyenlere göre üç kat daha fazladır ve hatta sigarayı bırakmış olanlarda bile iki kat daha fazla risk vardır¹⁴. Diğer malignitelerin veya romatolojik hastalıkların tedavisi için uzun süreli siklofosfamid kullanımında, özellikle üst yollarda veya mesane çıkış yolunda obstrüksiyonu olan hastalarda ÜK riskinin artmasına neden olur. Bu kanserler özellikle daha agresif olma eğilimindedirler. Kahve, çay, analjezikler, alkol ve yapay tatlandırıcıların bağımsız risk faktörleri olarak hareket ettiği gösterilmemiştir. Kateterler, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, Schistosoma haematobium ve ısınlama gibi kronik tahriş edici maddelerin de mesane kanseri gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Kronik enfeksiyonla ilişkili kalıcı kateterlerin neden olduğu kronik tahriş, SCC gelişme riskini artırır. S. haematobium istilası, SCC ve ÜK riskinin artmasına neden olur. Pelvik ısınlama aynı zamanda mesane kanseri gelişme riskini de artırır.

TARAMA VE ERKEN TESPİT

Tarama, mesane kanserinin saptanmasında özellikle yararlı olmuştur ve ABD Önleyici Hizmetler Görev Grubu'nun en son açıklaması, mevcut verilerin asemptomatik yetişkinlerde mesane kanseri

19 idi. Uzak metastazların en sık görülen bölgeleri karaciğer, kemik veya akciğerdi. Postoperatif radyoterapi kullanımının lokal veya uzak nüks üzerinde etkisi olmadı. Çok değişkenli bir analizde hayatta kalma sonuçlarını etkileyen faktörler, başlangıçtaki tümör evresi, ameliyat sonrası kalan tümör ve başlangıçtaki tümörün konumuydu; böbrek pelvik kanseri üreter kanserinden daha avantajlıydı.

UTUC'un biyolojisinin mesanenin ÜK'sı ile aynı olduğu kabul edilir. Sonuç olarak, ilerlemiş veya metastatik UTUC'lu hastalar için

önerilen sistemik rejimler, daha önce anlatıldığı gibi mesane kanseri olan hastalar için önerilenlerle aynıdır. Standart tedavi gemsitabin ve sisplatin veya ddmVAC gibi sisplatin bazlı kombinasyon tedavisi. Mesane kanserinde olduğu gibi UTUC kemoterapiye oldukça duyarlıdır ancak ortalama yanıt süresi kısadır. FDA onaylı immün checkpoint inhibitörleri, ADC'ler ve erdafitinib, mesane kanserinde olduğu gibi kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33.
2. Maralani S, Wood DP, Jr., Grignon D, et al. Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: An anatomic pathologic study. *Urology* 1997; 50(4):537–541.
3. Erckert M, Stenzl A, Falk M, et al. Incidence of urethral tumor involvement in 910 men with bladder cancer. *World J Urol* 1996;14:3–8.
4. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: Incidence ve survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164(5):1523–1525.
5. Rabbani F, Perrotti M, Russo P, et al. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: Argument for long-term surveillance. *J Clin Oncol* 2001;19(1):94–100.
6. Hurler R, Losa A, Manzetti A, et al. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 1999;53(6):1144–1148.
7. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). *N Engl J Med* 2000;342:1686–1692.
8. Hranjec T, Kovac A, Kos J, et al. Endemic nephropathy: The case for chronic poisoning by aristolochia. *Croat Med J* 2005;46(1):116–125.
9. Yang MH, Chen KK, Yen CC, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Urology* 2002;59(5):681–687.
10. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(21):8241–8246.
11. Roupert M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas ve other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008;54(6):1226–1236.
12. Mork M, Hubosky SG, Roupert M, et al. Lynch syndrome: A primer for urologists ve panel recommendations. *J Urol* 2015;194(1):21–29.
13. Lonati C, Necchi A, Gomez Rivas J, et al. Upper tract urothelial carcinoma in the lynch syndrome tumour spectrum: A comprehensive overview from the European Association of Urology—young academic urologists ve the global society of rare genitourinary tumors. *Eur Urol* 2022;5(1):30–41.
14. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active ve environmental tobacco smoking ve bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2002;13:83–90.
15. Moyer VA, Force USPST. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011; 155(4):246–251.
16. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: Prospective study with 13 years' follow-up. *Urology* 2008;71(1):13–16.
17. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107(9):2173–2179.
18. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388(10061):2796–2810.
19. Boman H, Hedelin H, Holmang S. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size ve low grade recurrence. *J Urol* 2002;167(1):80–83.
20. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2020;204:778–786.
21. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis ve treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2016;196(4):1021–1029.
22. RH Y. Pathology of carcinomas of the urinary bladder, in Vogelzang NJ SP, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 2ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
23. Willis DL, Porten SP, Kamat AM. Should histologic variants alter definitive treatment of bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2013;23(5):435–443.
24. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, et al. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: Analysis of 221 cases. *Sarcoma* 2010;2010:454792.
25. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system ve male genital organs-part B: Prostate ve bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–119.
26. Melamed MR, Reuter VE. Pathology ve staging of urothelial tumors of the kidney ve ureter. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):333–347.
27. Miyamoto DT, Mouw KW, Feng FY, et al. Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(12):e683–e695.
28. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: New insights into pathogenesis ve clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):25–41.
29. Cancer genome atlas research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–322.
30. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–556 e25.
31. Hurst CD, Alder O, Platt FM, et al. Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile ve female gender bias in KDM6A mutation frequency. *Cancer Cell* 2017;32(5):701–715 e7.
32. Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, et al. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet* 2013;45(9):970–976.
33. Kim J, Mouw KW, Polak P, et al. Somatic ERCC2 mutations are associated with a distinct genomic signature in urothelial tumors. *Nat Genet* 2016;48(6):600–606.
34. Allory Y, Beukers W, Sagrera A, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: High frequency across stages, detection in urine, ve lack of association with outcome. *Eur Urol* 2014;65(2):360–366.
35. di Martino E, Tomlinson DC, Knowles MA. A decade of FGF receptor research in bladder cancer: Past, present, ve future challenges. *Adv Urol* 2012; 2012:429213.
36. Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2013;22(4):795–803.
37. Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers ve rational therapeutic targets. *Eur Urol* 2017;72(6):952–959.
38. Rebouissou S, Herault A, Letouze E, et al. CDKN2A homozygous deletion is associated with muscle invasion in FGFR3-mutated urothelial bladder carcinoma. *J Pathol* 2012;227(3):315–324.
39. Knowles MA, Platt FM, Ross RL, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway activation in bladder cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28(3): 305–316.
40. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M, et al. The p53 pathway ve outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6029–6036.
41. Rodel C, Grabenbauer GG, Rodel F, et al. Apoptosis, p53, bcl-2, ve Ki-67 in invasive bladder carcinoma: Possible predictors for response to radiochemotherapy ve successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1213–1221.
42. Scher HL. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Urol* 1995;154(5): 1969.
43. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: A meta-analysis ve review. *Lancet Oncol* 2005;6(9):678–686.
44. Gui Y, Guo G, Huang Y, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011; 43(9):875–878.
45. Ler LD, Ghosh S, Chai X, et al. Loss of tumor suppressor KDM6A amplifies PRC2-regulated transcriptional repression in bladder cancer ve can be targeted through inhibition of EZH2. *Sci Transl Med* 2017;9(378):eaai8312.
46. Solomon DA, Kim JS, Bondaruk J, et al. Frequent truncating mutations of STAG2 in bladder cancer. *Nat Genet* 2013;45:1428–1430.
47. Guo G, Sun X, Chen C, et al. Whole-genome ve whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion ve segregation. *Nat Genet* 2013;45(12): 1459–1463.
48. Balbas-Martinez C, Sagrera A, Carrillo-de-Santa-Pau E, et al. Recurrent inactivation of STAG2 in bladder cancer is not associated with aneuploidy. *Nat Genet* 2013;45:1464–1469.
49. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, et al. FGFR3 ve Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene* 2005;24(33):5218–5225.
50. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4(10):1140–1153.
51. Liu D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker ERCC2 in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1094–1096.
52. Mullane SA, Werner L, Guancial EA, et al. Expression levels of DNA damage repair proteins are associated with overall survival in platinum-treated advanced urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):352–359.
53. Choudhury A, Nelson LD, Teo MT, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res* 2010;70(18):7017–7026.
54. Walker AK, Karaszi K, Valentine H, et al. MRE11 as a predictive biomarker of

- outcome after radiation therapy in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):809–818.
55. Michaelson MD, Hu C, Pham HT, et al. A Phase 1/2 trial of a combination of paclitaxel ve trastuzumab with daily irradiation or paclitaxel alone with daily irradiation after transurethral surgery for noncystectomy candidates with muscle-invasive bladder cancer (trial NRG oncology RTOG 0524). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):995–1001.
 56. Chakravarti A, Winter K, Wu CL, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor ve Her-2 are predictors of favorable outcome ve reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation ve cisplatin-based chemotherapy: A report from the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):309–317.
 57. Lautenschlaeger T, George A, Klimowicz AC, et al. Bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancers on Radiation Therapy Oncology Group trials 8802, 8903, 9506, ve 9706: Vascular endothelial growth factor B overexpression predicts for increased distant metastasis ve shorter survival. *Oncologist* 2013;18(6):685–686.
 58. Sabichi AL, Lee JJ, Grossman HB, et al. A randomized controlled trial of celecoxib to prevent recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(10):1580–1589.
 59. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10109):2266–2277.
 60. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal ve luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to front-line chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–165.
 61. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(8):3110–3115.
 62. Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–433.
 63. Batista da CJ, Gibb EA, Bivalacqua TJ, et al. Molecular characterization of neuroendocrine-like bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):3908–3920.
 64. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: A phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, ve cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer. *Eur Urol* 2016;69(5):855–862.
 65. Efsthathiou JA, Mouw KW, Gibb EA, et al. Impact of immune ve stromal infiltration on outcomes following bladder-sparing trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2019;76(1):59–68.
 66. Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 1992;326(11):737–740.
 67. Nordentoft I, Lamy P, Birkenkamp-Demtroder K, et al. Mutational context ve diverse clonal development in early ve late bladder cancer. *Cell Rep* 2014;7(5):1649–1663.
 68. Cazier JB, Rao SR, McLean CM, et al. Whole-genome sequencing of bladder cancers reveals somatic CDKN1A mutations ve clinicopathological associations with mutation burden. *Nat Commun* 2014;5:3756.
 69. Thomsen MB, Nordentoft I, Lamy P, et al. Comprehensive multiregional analysis of molecular heterogeneity in bladder cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):11702.
 70. Faltas BM, Prandi D, Tagawa ST, et al. Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma. *Nat Genet* 2016;48(12):1490–1499.
 71. Mostafid H, Kamat AM, Daneshmand S, et al. Best practices to optimise quality ve outcomes of transurethral resection of bladder tumours. *Eur Urol Oncol* 2021;4(1):12–19.
 72. Russo GI, Sholkappier TN, Cocci A, et al. Performance of narrow band imaging (NBI) ve photodynamic diagnosis (PDD) fluorescence imaging compared to white light cystoscopy (WLC) in detecting non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review ve lesion-level diagnostic meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4378.
 73. Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, et al. Efficacy ve safety of blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in the surveillance of bladder cancer: A phase III, comparative, multicenter study. *J Urol* 2018;199(5):1158–1165.
 74. AJCC Cancer Staging Manual 8ed., Springer International Publishing, 2017.
 75. Gray PJ, Lin CC, Jemal A, et al. Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: Results from the national cancer data base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1048–1056.
 76. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: Development of VI-RADS (vesical imaging-reporting ve data system). *Eur Urol* 2018;74(3):294–306.
 77. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: A systemic review ve meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81(9):2411–2416.
 78. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review ve individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 69(2):231–244.
 79. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine ve saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(18):1880–1888.
 80. Laukhtina E, Abufaraj M, Al-Ani A, et al. Intravesical therapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review ve network meta-analysis of disease recurrence. *Eur Urol Focus* 2021:S2405–4569(21)00095-X.
 81. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 ve carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000;163(4):1124–1129.
 82. Dahl DM, Rodgers J, Shipley WU, et al. NRG oncology/RTOG 0926: Phase II protocol for patients with stage T1 bladder cancer to evaluate selective bladder preserving treatment by radiation therapy concurrent with radiosensitizing chemotherapy following a thorough transurethral surgical re-staging. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011;111(3):S133–S134.
 83. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol* 2011;186(3):817–823.
 84. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy ve safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The valrubicin study group. *J Urol* 2000;163(3):761–767.
 85. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: Evaluation of efficacy ve tolerance. *J Clin Oncol* 2010;28(4):543–548.
 86. Laudano MA, Barlow LJ, Murphy AM, et al. Long-term clinical outcomes of a Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of Non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Urology* 2010;75(1):134–137.
 87. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA, et al. Sequential intravesical gemcitabine ve docetaxel for the salvage treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2015;1(1):65–72.
 88. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, et al. Multi-institution evaluation of sequential gemcitabine ve docetaxel as rescue therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2020;203(5):902–909.
 89. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): An open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):919–930.
 90. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: Recurrence, progression ve survival. *J Urol* 2003;169(1):96–100.
 91. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, et al. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: Progression-free ve disease specific survival with minimum 10-year followup. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):494–500.
 92. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics ve outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: Results from an international cohort. *Eur Urol* 2010;57(2):300–309.
 93. You R, Patard JJ, Benhard H, et al. Outcome of radical cystectomy for bladder cancer according to the disease type at presentation. *BJU Int* 2002;89(4):374–378.
 94. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors ve risk groups in T1g3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with bacillus Calmette-Guerin: Results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015;67(1):74–82.
 95. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: A meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643–650.
 96. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive ve metastatic bladder cancer: Summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2021;79(1):82–104.
 97. Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol* 2012;188(4):1115–1119.
 98. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, et al. Comparing open radical cystectomy ve robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67(6):1042–1050.
 99. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): An open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10139):2525–2536.
 100. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002;41(4):440–448.
 101. Stein JP, Cai J, Groshen S, et al. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: Concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170(1):35–41.
 102. Wintner A DD. Use of intestinal segments in urinary diversion, in Partin AW DR, Kavoussi LR, Peters CA eds. Campbell-Walsh-Wein Urology 12th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021, pp 3160–3205.
 103. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol* 2014;191(3):619–625.
 104. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–174.
 105. Pieretti A, Krasnow R, Drumm M, et al. Complications ve outcomes of salvage

- cystectomy after trimodality therapy. *J Urol* 2021;206(1):29–36.
106. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63(1):45–57.
 107. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017;198(3):552–559.
 108. Shipley WU, Prout GR, Jr, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987;258(7):931–935.
 109. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901–2907.
 110. Shipley WU, Prout GR, Jr, Kaufman SD, et al. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer* 1987;60(3 Suppl):514–520.
 111. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366(16):1477–1488.
 112. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: An updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *Eur Urol* 2017;71(6):952–960.
 113. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, ve 0233. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3801–3809.
 114. Moran GW, Li G, Robins DJ, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of chemotherapy with transurethral resection of bladder tumors as definitive therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017; 3(4):245–258.
 115. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko AJ, et al. Multi-institutional matched comparison of radical cystectomy to trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6 suppl):433.
 116. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):783–790.
 117. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):119–126.
 118. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16(11):3576–3583.
 119. Housset M, Dufour B, Durdur C, et al. [Concurrent radio-chemotherapy in infiltrating cancer of the bladder: A new therapeutic approach?]. *Cancer Radiother* 1998;2(Suppl 1):675–725.
 120. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061–3071.
 121. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, ve twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy ve adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73(4):833–837.
 122. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery ve twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation ve adjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (RTOG 0233): A randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(9):863–872.
 123. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712-A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(1):44–51.
 124. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle-invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90(11):2106–2111.
 125. Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54–60.
 126. Sanchez A, Wszolek MF, Niemierko A, et al. Incidence, clinicopathological risk factors, management ve outcomes of nonmuscle-invasive recurrence after complete response to trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2018;199(2):407–415.
 127. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: Results from the national cancer data base. *Eur Urol* 2013;63(5):823–829.
 128. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4055–4061.
 129. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy ve radiation: Results of a urodynamic ve quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003;170(5):1772–1776.
 130. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: An individual patient data meta-analysis of the BC2001 ve BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22(2):246–255.
 131. Aluwini S, van Rooij PH, Kirkels WJ, et al. Bladder function preservation with brachytherapy, external beam radiation therapy, ve limited surgery in bladder cancer patients: Long-term results [corrected]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):611–617.
 132. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A comparative study. *J Urol* 2011;186(4):1261–1268.
 133. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: Long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–1047.
 134. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–675.
 135. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–866.
 136. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2299–2305.
 137. Vashista V, Wang H, Mazzone A, et al. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):1002–1020.
 138. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: A contemporary series. *J Urol* 2001;165(4):1111–1116.
 139. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(1):89–93.
 140. Scher HSW, Herr H. Cancer of the Bladder 5ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997.
 141. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation ve chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2150–2157.
 142. Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008;54(1):126–132.
 143. Robins D, Matulay J, Lipsky M, et al. Outcomes following clinical complete response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder in patients refusing radical cystectomy. *Urology* 2018;111:116–121.
 144. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, ve vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354(9178):533–540.
 145. International Collaboration of T, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working P, European Organisation for R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, ve vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171–2177.
 146. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy ve neoadjuvant chemotherapy: Nordic cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155(6):1903–1906.
 147. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer—Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419–425.
 148. Dash A, Pettus JAT, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer* 2008;113(9):2471–2477.
 149. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A contemporary series. *Cancer* 2009;115(4):792–799.
 150. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, ve cisplatin is safe, effective, ve efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: Results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response ve toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1895–1901.
 151. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, ve cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, ve biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1889–1894.
 152. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, ve cisplatin (MVAC) chemotherapy ve recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research ve Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638–2646.
 153. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, et al. A Randomized Phase II study of coexpression extrapolation (COXEN) with neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer (SWOG S1314; NCT02177695). *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2435–2441.
 154. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68(6):959–967.
 155. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, ve gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothe-

- lium. Spanish oncology genitourinary group. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3247–3255.
156. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81–84.
157. Bono AV, Benvenuti C, Real L, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-oncologic Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1989;303:533–540.
158. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine ve methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155(2):495–500.
159. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459–464.
160. Stockle M, Meyenburg W, Welke S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 ve pN2): Improved survival after radical cystectomy ve 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148(2 Pt 1):302–306.
161. Stockle M, Meyenburg W, Welke S, et al. Adjuvant polychemotherapy of non-organ-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Longterm results of a controlled prospective study ve further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47–52.
162. Advanced bladder cancer meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review ve meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189–199.
163. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3443–3449.
164. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): An intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76–86.
165. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(8):825–832.
166. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):525–537.
167. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22):2102–2114.
168. Haque W, Verma V, Butler EB, et al. Chemotherapy versus chemoradiation for node-positive bladder cancer: Practice patterns ve outcomes from the national cancer data base. *Bladder Cancer* 2017;3(4):283–291.
169. Somani BK, Gimlin D, Fayers P, et al. Quality of life ve body image for bladder cancer patients undergoing radical cystectomy ve urinary diversion—a prospective cohort study with a systematic review of literature. *Urology* 2009;74(5):1138–1143.
170. Kern SQ, Speir RW, Tong Y, et al. Longitudinal health related quality of life after open radical cystectomy: Comparison of ileal conduit, indiana pouch, ve orthotopic neobladder. *Urology* 2021;152:184–189.
171. Bartsch G, Daneshmand S, Skinner EC, et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol* 2014;32:221–228.
172. Becerra MF, Venkatramani V, Reis IM, et al. Health related quality of life of patients with bladder cancer in the RAZOR Trial: A multi-institutional randomized trial comparing robot versus open radical cystectomy. *J Urol* 2020;204(3):450–459.
173. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, et al. Quality of life in long-term survivors of muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5): 1028–1036.
174. Ballas LK, Niemierko A, Mak KS, et al. Differences in quality of life between men ve women who undergo bladder preservation with trimodality therapy. *Bladder Cancer* 2021;7(3):279–284.
175. Royce TJ, Feldman AS, Mossanen M, et al. Comparative effectiveness of bladder-preserving tri-modality therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(6_suppl):418.
176. Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC, et al. Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 1976;60(7):917–923.
177. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, ve doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2564–2569.
178. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, ve cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy ve patterns of response ve relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448–2458.
179. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate, ve vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1463–1470.
180. Logothetis CJ, Dexous FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC ve CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1050–1055.
181. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine ve cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, ve cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–3077.
182. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, ve doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066–1073.
183. Dimopoulos MA, Bakoyannis C, Georgoulis V, et al. Docetaxel ve cisplatin combination chemotherapy in advanced carcinoma of the urothelium: A multicenter phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999;10(11):1385–1388.
184. Garcia del Muro X, Marcuello E, Guma J, et al. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 2002;86(3):326–330.
185. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1921–1927.
186. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase II trial of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2876–2881.
187. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin ve methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced ve metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 5):v118–v122.
188. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase II study of cisplatin ve paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1058–1061.
189. Sengelov L, Kamby C, Lund B, et al. Docetaxel ve cisplatin in metastatic urothelial cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3392–3397.
190. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin ve methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: Phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27(33): 5634–5639.
191. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432–2438.
192. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, et al. Paclitaxel ve gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3018–3024.
193. Kaufman DS, Carducci M, Kuzel T, et al. Gemcitabine (G) ve paclitaxel (P) every two weeks (GP2w): A completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2002;767.
194. Gitlitz BJ, Baker C, Chapman Y, et al. A phase II study of gemcitabine ve docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003;98(9):1863–1869.
195. Turkolmez K, Beduk Y, Baltaci S, et al. Gemcitabine plus vinorelbine chemotherapy in patients with advanced bladder carcinoma who are medically unsuitable for or who have failed cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2003;44(6):682–686.
196. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, ve gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2527–2533.
197. Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N, et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine ve cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: A phase II trial. *Ann Oncol* 2002;13(2):243–250.
198. Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, et al. Paclitaxel, carboplatin, ve gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2005;103(11):2298–2303.
199. Lin CC, Hsu CH, Huang CY, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel, cisplatin plus infusional high dose 5-fluorouracil ve leucovorin for metastatic urothelial carcinoma. *J Urol* 2007;177(1):84–89.
200. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine ve gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107–1113.
201. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(6):1466–1472.
202. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528): 558–562.
203. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced ve metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–1920.
204. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety ve activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): A non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):212–220.
205. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–1598.
206. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety ve efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–3125.

207. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, Phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35(19): 2117–2124.
208. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11): 1015–1026.
209. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064): 67–76.
210. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–1492.
211. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13): 1218–1230.
212. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592–2600.
213. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12): 1125–1135.
214. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(22):2474–2485.
215. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338–348.
216. Mellon JK, Lunec J, Wright C, et al. C-erbB-2 in bladder cancer: Molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155(1):321–326.
217. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000;6(5):2053–2063.
218. Rosenberg JE, Ballman KA, Halabi S, et al. Randomized Phase III trial of gemcitabine and cisplatin with bevacizumab or placebo in patients with advanced urothelial carcinoma: Results of CALGB 90601 (Alliance). *J Clin Oncol* 2021;39(22):2486–2496.
219. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucicirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): Overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):105–120.
220. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: Results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Urology* 2010;75(2):321–327.
221. Walsh IK, Keane PE, Ishak LM, et al. The BTA stat test: A tumor marker for the detection of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2001;58(4):532–535.
222. Roupret M, Babjuk M, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update. *Eur Urol* 2021;79(1):62–79.
223. Heney NM, Nocks BN. The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J Urol* 1982;128(1):18–20.
224. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75(1):118–124.
225. El Fetouh HA, Rassweiler JJ, Schulze M, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: Results of an international multicenter study. *Eur Urol* 2002;42(5):447–452.
226. Gill IS, Sung GT, Hobart MG, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: The Cleveland Clinic experience. *J Urol* 2000;164(5):1513–1522.
227. Ambani SN, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., et al. Matched comparison of robotic vs laparoscopic nephroureterectomy: An initial experience. *Urology* 2014;83(2):345–349.
228. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review by the european association of urology bladder cancer guidelines panel. *Eur Urol* 2016;70(6):1052–1068.
229. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): An open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):776–785.
230. Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: Long-term followup. *J Urol* 2003;169(3):925–929.
231. Thompson RH, Krambeck AE, Lohse CM, et al. Endoscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *Urology* 2008;71(4):713–717.
232. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010;183(4):1324–1329.
233. Colin P, Ouazzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: Results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012;110(8):1134–1141.
234. van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, et al. Upper urinary tract cancer: Location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005;48(3):438–444.
235. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 182(5):2177–2181.
236. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: A 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52(4):594–601.
237. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: A prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C trial). *Eur Urol* 2011;60(4): 703–710.
238. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized Phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: The THP Monotherapy Study Group trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1422–1427.
239. Okubo K, Ichioka K, Terada N, et al. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: Long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int* 2001;88(4):343–347.
240. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224–1233.
241. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, et al. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973–2005. *BJU Int* 2011;107(7):1059–1064.
242. Das AK, Carson CC, Bolick D, et al. Primary carcinoma of the upper urinary tract. Effect of primary and secondary therapy on survival. *Cancer* 1990; 66(9):1919–1923.
243. Cozad SC, Smalley SR, Austenfeld M, et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: Patterns of failure. *Urology* 1995;46(6):796–800.
244. Chen B, Zeng ZC, Wang GM, et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. *BMC Cancer* 2011;11:297.
245. Czitö B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1271–1275.
246. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395(10232):1268–1277.
247. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. Updated outcomes of POUT: A phase III randomised trial of peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol* 2021;39(6 suppl): 455.
248. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014;66(3):529–541.
249. Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(8):852–860.
250. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120(12):1794–1799.
251. Guinan P, Volgelzang NJ, Randazzo R, et al. Renal pelvic transitional cell carcinoma. The role of the kidney in tumor-node-metastasis staging. *Cancer* 1992;69(7):1773–1775.
252. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 1988;62(9):2016–2020.
253. Masuda M, Iki M, Takano Y, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1996; 155(6):1877–1880.
254. Rey A, Lara PC, Redondo E, et al. Overexpression of p53 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Relation to tumor proliferation and survival. *Cancer* 1997;79(11):2178–2185.
255. Vahlensieck W, Jr., Sommerkamp H. Therapy and prognosis of carcinoma of the renal pelvis. *Eur Urol* 1989;16(4):286–290.
256. Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: A multicentre rare cancer network study. *Eur J Cancer* 1999;35(5):738–743.
257. Vaishampayan UN, Faulkner JR, Small EJ, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 2005;104(8):1627–1632.
258. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639–1645.



Zachary R. Reichert, Leonardo Kayat Bittencourt, Aaron M. Udager, Ganesh S. Palapattu, ve Daniel E. Spratt
Çeviren : *Türkan Öztürk Topcu*

GİRİŞ

Prostat kanseri, kliniği, moleküler biyolojisi ve prognozu açısından çok büyük heterojenliğe sahip, dünya çapında yaygın bir kanser türüdür. Tartışmasız bir şekilde diğer kanserlerden daha fazla değişken doğal seyri nedeniyle aşırı ve yetersiz tedaviden kaçınmak gereklidir. Prostat spesifik antijen (PSA) taramasının değerine ilişkin uzun süredir devam eden tartışma, hastalara sağlanan faydaların kanıta dayalı PSA tarama stratejilerinin giderek daha fazla olmasından dolayı tercih edilmeye devam ediyor. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kan ve idrar bazı biyobelirteçlere kadar, klinik açıdan önemli kanseri tespit etme olasılığını artırmaya yardımcı olacak artan sayıda araç mevcuttur. Biyopsi teknikleri, bu yaygın prosedürün enfeksiyon riskini azaltmak için yalnızca sistematik biyopsiler yerine hedefe yönelik biyopsilerin ve yalnızca transrektal klavuzlu biyopsiler yerine transperineal biyopsilerin kullanımının artmasına kadar gelişmiştir. Görüntüleme teknolojisi, özellikle prostata özgü membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET) taramalarının yaygınlaşması ve onaylanmasıyla, prostat kanseri alanının tamamını değiştirdi. Ek olarak, prostat kanseri teşhisine, derecelendirilmesine ve prognozunun belirlenmesine yardımcı olacak yapay zeka (AI) destekli araçların kullanımı, klinik kullanımın erken aşamalarındadır.

Prostat kanseri tedavisinde son otuz yılda birçok etkileyici yenilik yaşandı ve artık önemli sayıda erkek, aktif takip (AS) şeklindeki konservatif tedaviyle güvenli bir şekilde tedavi edilebiliyor. Prostatın cerrahi olarak çıkarılması, açık bir operasyondan, sinirleri koruyan ve daha iyi postoperatif fonksiyonel iyileşme sağlayan robotik radikal prostatektomi uygulanmasına dönüştürülmüştür. Radyoterapi aynı zamanda benzeri görülmemiş bir hassasiyet ve rahatlıkla 2 boyutludan 3 boyutlu, yoğunluk modülasyonlu radyoterapi görüntü klavuzlu radyoterapi ve stereotaktik vücut radyoterapisine (SBRT) kadar gelişmiştir. Ayrıca, primer ve/veya metastatik bölgelerin tedavisinde metastatik hastalığı olan hastalara radyoterapi giderek daha fazla önerilmektedir. Sistemik tedavi seçenekleri, çoklu androjen yolu sinyal inhibitörleri (APSI'ler), kemoterapötik ajanlar, poli-adenozin difosfat (ADP)-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ve umut verici dotaları olan PSMA hedefli radyonüklid tedavisi de dahil olmak üzere, metastatik ve/veya kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalar için çok sayıda yeni ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı tedaviler ile genişlemeye devam ediyor.

Tedavi ve yaşam kalitesini (QoL) dengeleme, tedavinin kısa ve uzun vadeli yan etkilerine odaklanılması ve belirli bir hasta için tedaviye ilişkin kararların hasta ile ortak karar alınması önemlidir. Bu, prognoz belirlenmesi ve tedavi yanıtının tahmin edilmesi için daha iyi araçların benimsenmesini gerektirmiştir. Prostat kanserinin moleküler karakterizasyonunda muazzam ilerleme devam etmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidans ve Mortalite

2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 248.530 erkeğe prostat kanseri teşhisi konuldu ve bu, tüm yeni kanser teşhislerinin %13,1'ini oluşturdu. Bu, prostat kanserini erkeklerde en sık görülen kanser haline getiriyor ve tahminen 8 erkekten 1'ine (%12,5) yaşamları boyunca prostat kanseri tanısı konuyor. 2018 yılı itibarıyla tahmin ediliyordu ki Amerika Birleşik Devletleri'nde > 3,2 milyon erkek prostat kanseriyle yaşıyordu. ABD Önleyici Hizmetler çalışma grubunun (USPST) 2018'de "D" tavsiyesinden "C" tavsiyesine değişmesinden bu yana, prostat kanseri insidansı 2014'te yaklaşık 160.000 vaka gibi düşük bir seviyeden istikrarlı bir şekilde arttı.

Prostat kanseri genellikle uzun bir doğal geçmişe sahip olmasına rağmen ölümcül olabilir. 2021 yılında 34.130 erkeğin prostat kanserinden öldüğü tahmin ediliyor; bu, tüm kanser ölümlerinin %5,6'sını oluşturuyor. Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 41 erkekten 1'i (%2,4) prostat kanserinden ölecektir.

Risk Faktörleri

Yaş

Muhtemelen yaşla prostat kanseri kadar yakından ilişkili başka bir kanser yoktur. Otopsi çalışmaları, ilerleyen yaş ve prostat kanserine ilişkin histolojik kanıt bulma olasılığı ile açık bir ilişki olduğunu göstermiştir.¹⁻³ Otopside önemsiz prostat kanseri (iPCa) tespit etme prevalansının, Avrupalı Amerikalı ve Afrikalı Amerikalı erkekler için sırasıyla 20 ila 29 yaşları için %3,7 ve %6,7, 30 ila 39 yaşları için %16 ve %30, 40-49 yaş arası %23 ve %35, 50-59 yaş arası %22 ve %46, 60-69 yaş arası %29 ve %47 ve 70 -79 yaş arası %36 ve %51 olduğu gösterilmiştir. Benzer eğilimler dünya çapında da kaydedildi. Bu artan prevalans, serum PSA düzeylerinde ve prostat boyutunda yaşa özel artışları yansıtmaktadır ancak ilginç bir şekilde serum testosteron düzeylerinde yaşa bağlı düşüşün tersidir. Klinik olarak prostat kanseri, 40 yaşın altındaki erkeklerde nadir görülür; Batı ülkelerinde görülme sıklığı 50 yaşın altındaki 350 erkekte 1, 50 ila 59 yaş arası 52 erkekte 1 ve >65 yaş erkekte 2 erkekten 1'inin biraz üzerindedir.⁴⁻⁵

Aile Öyküsü

Kalıtıl faktörler muhtemelen prostat kanseri riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Aslında çok az kanserin kalımla bu kadar yüksek bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Büyük ölçekli İskandinav ikiz çalışmaları, prostat kanserine yakalanma riskinin, dizigotik ikizlerde bir ikizin etkilenmesi durumunda yaklaşık %58, tek yumurta ikizlerinde ise yaklaşık %20 olduğunu göstermektedir.^{6,7} Prostat kanseri tanısı alma riski akrabalık derecesi arttıkça ve etkilenen aile üyelerinin sayısı arttıkça artar. Örneğin, prostat kanserine yakalanma riski babanın etkilenmesi durumunda 2.35, erkek kardeşin etkilenmesi durumunda 3.14 ve iki veya daha fazla birinci derece akrabanın etkilenmesi durumunda 4.39'dur.⁸ Tek veya az

Gelecekteki çalışmalar hayatta kalmanın ötesine bakmalıdır. En iyi tolere edilebilir ajanları bulmak için mevcut tedavilerin karşılaştırmalı etkililik araştırması, hastaların en iyi yaşamlarını yaşamaları için kritik öneme sahiptir. Prognozu mükemmel olanların tanımlanması, gerilimi düşürme çalışmalarının da yapılmasına olanak sağlayabilir. Lokalize ve metastatik durumdaki prostat kanserinden sağ kalma da aktif bir araştırma alanıdır; çünkü sağlayıcılar, üstlenedikleri kanser yolculuğu sırasında bir hasta için en iyi yaşam kalitesini yaratmayı amaçlamaktadır. Bu, diğer birçok önemli niteliğin yanı sıra cinsel, zihinsel, kalp, fiziksel ve kemik sağlığına odaklanır.

Son olarak, prostat kanseri bakımı tüm etnik kökenler, cinsel tercihler, sağlık sistemleri ve coğrafi konumlar arasında eşit bir şekilde sağlanmalıdır.

Bu dünya çapında bir hastalıktır ve araştırmacıların çeşitli insanları içeren ve tüm grupların ilgi alanlarına uygun soruları yanıtlayan çalışmalar yapması gerekir.

Görüntüleme

PSMA tabanlı PET izleyicilerin gelişen bir uygulaması, geleneksel prostat kanseri tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtının izlenmesidir. Seri Ga PSMA PET görüntülemesinin analizleri genellikle tedavi yanıtları ile azalmış PSMA alımı arasında bir ilişki göstermiştir. ADT'de olan mHSPC'li 10 hastayı içeren retrospektif bir analizde, terapiye ortalama 230 gün sonra yapılan tekrar Ga PSMA PET/BT, vakaların %71'inde azalmış alım gösterdi,⁶⁴⁵ ancak tüm hastalar androjen yoksunluğuna PSA yanıtı verdi. Enzalutamid veya abirateron kullanan 26 mCRPC hastasının retrospektif bir kohortunda, ortalama 3 aylık bir aralıktaki seri PET görüntülemesinde azalmış PSMA alımı, PSA veya radyografik yanıtla anlamlı bir şekilde ilişkilendirildi. Başka bir retrospektif analizde, farklı sistemik tedavi modalitelerinden geçen 43 hastada Ga PSMA PET SUVort, SUVmaks, SUVpik ve toplam tümör hacmindeki değişiklikler PSA yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁴⁷ Devam eden prospektif çalışmalar, PSMA ve diğer PET izleyicilerinin uzun vadeli hasta sonuçları üzerindeki etkisini netleştirmeye yardımcı olacaktır.

Moleküler Patoloji

Prostat kanserinin histopatolojik değerlendirmesi için mevcut dijital görüntü analizi araçları genellikle Gleason derecelendirme sistemini yeniden oluşturarak patolojik verimliliğini ve tanı güvenilirliği

ğini artırmayı amaçlar. Ancak dijital patoloji çağı henüz başlangıç aşamasında ve yeni algoritmalar klinik uygulamayı dönüştürmeye devam edecek. Gelecekte, dijital görüntü analizi araçlarının Gleason derecelendirme sistemine bağımsız prognostik bilgiler ekleyen veya belirli terapilere yanıtları tahmin eden yeni sınıflandırıcılar uygulaması mümkündür. Ayrıca, tümör mikroçevreyi hızlı bir şekilde analiz ederek tümörleri immün "sıcak" veya "soğuk" olarak karakterize edebilir ve/veya belirli prostat kanseri moleküler alt tiplerini otomatik olarak tanımlayabilirler.⁶⁴⁸ Dahası, ortaya çıkan teknolojiler prostat kanserinin standart histopatolojik değerlendirme gereksinimini ortadan kaldırabilir ve bu şekilde klinik karar verme için yeni ilgili bilgiler ekleyebilirler.^{649,650}

Ortaya Çıkan Moleküler Hedefler

Agresif prostat kanseri olan hastalar için birkaç sistemik tedavi seçeneği mevcuttur (ikinci nesil antiandrojenler ve AR-ye göre yönlendirilmiş PSMA kılavuzlu radyoimmünoterapi, DDR-defektli metastatik tümörler için platin bazlı kemoterapi veya PARP inhibitörleri vb.); ancak, hedefe yönelik terapötik yaklaşımlar sınırlı kalmaktadır. Mevcut antiandrojen terapileri ya androjen üretimini ya da AR aktivitesini hedef alır; ancak, uzun süreli tedavi ile bu tedavilere dirençin neredeyse kaçınılmaz olduğu göz önüne alındığında, birkaç son çalışma, esansiyel prostat kanseri transkripsiyon programlarını (AR yolak aktivitesi dahil) düzenleyen epigenomik düzenleyicilerin inhibitörlerini geliştirmeye odaklanmıştır.⁶⁵¹ Örneğin, SMARCA2/SMARCA4 proteoliz hedefleyen chimera (PROTAC) degradörünü kullanan ön klinik veriler, ileri AR-ye bağlı prostat kanserlerinde SWI/SNF epigenomik düzenleyicilerin hedeflenmesinin terapötik potansiyelini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, LSD1, prostat kanserinde FOXA1-bağımlı AR yolak aktivitesinin önemli bir epigenomik düzenleyicisi olarak tanımlanmış ve ön klinik veriler, LSD1 inhibitörlerinin ileri hastalığın tedavisinde potansiyel yararını göstermiştir.⁶⁵² Son olarak, prostat kanserinde MYC kopya kazancı ve/veya MYC protein aşırı ekspresyonu yaygındır ve MYC ekspresyonu BET ailesi epigenomik düzenleyiciler tarafından düzenlendiğinden, MYC-ye bağlı prostat kanseri olan hastalar için BET inhibitörleri terapötik hedefler olarak araştırılmıştır.⁶⁵³ BET inhibitörleri için ön klinik veriler umut vericidir; ancak, ileri hastalığı olan prostat kanseri hastalarında monoterapi olarak kullanımlarını destekleyecek klinik çalışma verileri şu anda mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: An autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8(3):439–4443.
2. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, et al. Prevalence of prostate cancer ve prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: An autopsy study. *Prostate* 2003;54(3):238–247.
3. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: Implications for epidemiology ve treatment of prostate cancer in the prostate-specific antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137(12):2795–2802.
4. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, et al. The risk factors of prostate cancer ve its prevention: A literature review. *Acta Med Indones* 2016;48(3): 228–238.
5. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2015. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/. Accessed May 28, 2022.
6. Hjeltnborg JB, Scheike T, Holst K, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic twin study of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(11):2303–2310.
7. Mucci LA, Hjeltnborg JB, Harris JR, et al. Familial risk ve heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315(1):68–76.
8. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e27130.
9. Witte JS, Goddard KA, Conti DV, et al. Genomewide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):92–99.
10. Witte JS, Suarez BK, Thiel B, et al. Genome-wide scan of brothers: Replication ve fine mapping of prostate cancer susceptibility ve aggressiveness loci. *Prostate* 2003;57(4):298–308.
11. Slager SL, Zarfas KE, Brown WM, et al. Genome-wide linkage scan for prostate cancer aggressiveness loci using families from the University of Michigan Prostate Cancer Genetics Project. *Prostate* 2006;66(2):173–179.
12. Schaid DJ, Stanford JL, McDonnell SK, et al. Genome-wide linkage scan of prostate cancer Gleason score ve confirmation of chromosome 19q. *Hum Genet* 2007;121(6):729–735.
13. Berndt SI, Wang Z, Yeager M, et al. Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness. *Nat Commun* 2015;6:6889.
14. Madersbacher S, Alcaraz A, Emberton M, et al. The influence of family history on prostate cancer risk: Implications for clinical management. *BJU Int* 2011;107(5):716–721.
15. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, et al. Risk of prostate cancer associated with familial ve hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1807–1813.
16. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 ve prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366(2):141–149.
17. Lozano R, Castro E, Aragon IM, et al. Genetic aberrations in DNA repair pathways: A cornerstone of precision oncology in prostate cancer. *Br J Cancer* 2021;124(3):552–563.

18. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5): 443–453.
19. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer ve implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5(4):523–528.
20. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, et al. Characterization of the cancer spectrum in men with germline BRCA1 ve BRCA2 pathogenic variants: Results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol* 2020;6(8):1218–1230.
21. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(7):2115–2121.
22. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010;103(6):918–924.
23. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM ve BRCA1/2 distinguish risk for lethal ve indolent prostate cancer ve are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71(5):740–747.
24. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse ve cause-specific survival after radical treatment for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):186–193.
25. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, et al. Germline mutations in ATM ve BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(5):743–749.
26. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, ve poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–1757.
27. Coussens LM, Werb Z. Inflammation ve cancer. *Nature* 2002;420(6917): 860–867.
28. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, et al. Prostate carcinogenesis ve inflammation: Emerging insights. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1170–1181.
29. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, et al. The inflammatory microenvironment ve microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 2018;15(1):11–24.
30. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, ve the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2160–2166.
31. Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, et al. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91(3):540–552.
32. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer ve use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review ve meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;90(1):93–99.
33. Platz EA, Rohrmann S, Pearson JD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ve risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):390–396.
34. Langston ME, Horn M, Khan S, et al. A systematic review ve meta-analysis of associations between clinical prostatitis ve prostate cancer: New estimates accounting for detection bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(10):1594–1603.
35. Xu C, Han FF, Zeng XT, et al. Fat intake is not linked to prostate cancer: A systematic review ve dose-response meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7):e0131747.
36. Liss MA, Al-Bayati O, Gelfond J, et al. Higher baseline dietary fat ve fatty acid intake is associated with increased risk of incident prostate cancer in the SABOR study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(2):244–251.
37. Peisch SE, Van Blarigan EL, Chan JM, et al. Prostate cancer progression ve mortality: A review of diet ve lifestyle factors. *World J Urol* 2017;35(6): 867–874.
38. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer ve other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40(1):43–68.
39. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, et al. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States ve their descendants. *J Urol* 1999;161(1):152–155.
40. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food ve prostate cancer risk: Systematic review ve meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66(5):587–589.
41. Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, et al. A prospective study of meat ve meat mutagens ve prostate cancer risk. *Cancer Res* 2005;65(24):11779–11784.
42. Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, et al. Prospective study of fruit ve vegetable intake ve risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(15):1200–1209.
43. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes ve prostate cancer: A multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(8):795–804.
44. Zu K, Mucci L, Rosner BA, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, ve prostate cancer: A prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):dj1430.
45. Parsons JK, Zahrieh D, Mohler JL, et al. Effect of a behavioral intervention to increase vegetable consumption on cancer progression among men with early-stage prostate cancer: The MEAL randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(2):140–148.
46. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of black race with prostate cancer-specific ve other-cause mortality. *AMA oncology* 2019;5(7): 975–983.
47. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. doi: 10.14740/wjon1191.
48. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, et al. Smoking ve prostate cancer survival ve recurrence. *JAMA* 2011;305(24):2548–2555.
49. Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, et al. Association of cigarette smoking ve smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;68(6):949–956.
50. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Physical activity ve survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011;29(6):726–732.
51. Vance TM, Su J, Fontham ET, et al. Dietary antioxidants ve prostate cancer: A review. *Nutr Cancer* 2013;65(6):793–801.
52. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E ve the risk of prostate cancer: The selenium ve vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306(14):1549–1556.
53. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium ve vitamin E on risk of prostate cancer ve other cancers: The selenium ve vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2009;301(1):39–51.
54. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E ve C in the prevention of prostate ve total cancer in men: The Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(1):52–62.
55. Parnes HL, Thompson IM, Ford LG. Prevention of hormone-related cancers: Prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(2):368–377.
56. Hsing AW, Reichardt JK, Stanczyk FZ. Hormones ve prostate cancer: Current perspectives ve future directions. *Prostate* 2002;52(3):213–235.
57. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride ve high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1375–1383.
58. Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, et al. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: A modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1366–1374.
59. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13):1192–1202.
60. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2014.
61. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474–479.
62. Magi-Galluzzi C, Przybycin CG, eds. *Gentourinary Pathology: Practical Advances*. New York, NY: Springer; 2015.
63. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2(1):35–49.
64. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17(1):64–71.
65. Merrimen JL, Evans AJ, Srigley JR. Preneoplasia in the prostate gland with emphasis on high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathology* 2013;45(3):251–263.
66. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: Implications for patient care. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):820–834.
67. Srigley JR, Merrimen JL, Jones G, et al. Multifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia is still a significant risk factor for adenocarcinoma. *Can Urol Assoc J* 2010;4(6):434.
68. Manning TG, Cheung E, Perera M, et al. Atypical small acinar proliferation ve high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in the era of multiparametric magnetic resonance imaging: A contemporary review. *Urology* 2017;107:5–10.
69. Epstein JI, Netto GJ. *Biopsy Interpretation of the Prostate*. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015.
70. Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, ve differentiation—Preliminary report. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):129–136.
71. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125–128.
72. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–1242.
73. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns ve proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–252.
74. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, et al. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: An update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):e1–e7.
75. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69(3):428–435.
76. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma ve their significance. *Histopathology* 2012;60(1):59–74.
77. Bostwick DG, Kindrachuk RW, Rouse RV. Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic, ve ultrastructural findings. *Am J Surg Pathol* 1985;9(8):595–609.
78. Epstein JI, Woodruff JM. Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic ve immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 1986;57(1):111–119.

79. Seipel AH, Wiklund F, Wiklund NP, et al. Histopathological features of ductal adenocarcinoma of the prostate in 1,051 radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2013;462(4):429–436.
80. Morgan TM, Welty CJ, Vakar-Lopez F, et al. Ductal adenocarcinoma of the prostate: Increased mortality risk ve decreased serum prostate specific antigen. *J Urol* 2010;184(6):2303–2307.
81. Meeks JJ, Zhao LC, Cashy J, et al. Incidence ve outcomes of ductal carcinoma of the prostate in the USA: Analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, ve End Results program. *BJU Int* 2012;109(6):831–834.
82. Ro JY, Tetu B, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical ve electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59(5):977–982.
83. Yao JL, Madeb R, Bourne P, et al. Small cell carcinoma of the prostate: An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):705–712.
84. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 2014;38(6):756–767.
85. Deorah S, Rao MB, Raman R, et al. Survival of patients with small cell carcinoma of the prostate during 1973–2003: A population-based study. *BJU Int* 2012;109(6):824–830.
86. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features ve clinical significance. *Mod Pathol* 2006;19(12):1528–1535.
87. Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: Emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol* 2010;184(4):1328–1333.
88. Shah RB, Magi-Galluzzi C, Han B, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: Relationship to prostatic carcinoma ve implication for diagnosis in prostate biopsies. *Am J Surg Pathol* 2010;34(4):470–477.
89. Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, et al. Incidence ve clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: A prospective cohort study. *Histopathology* 2013;63(4):574–579.
90. van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020;44(8):e87–e99.
91. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) white paper on contemporary grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145(4):461–493.
92. Hipp J, Monaco J, Kunju LP, et al. Integration of architectural ve cytologic driven image algorithms for prostate adenocarcinoma identification. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2012;35(4):251–265.
93. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med* 2019;25(8):1301–1309.
94. Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: A diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):233–241.
95. Amin MB, Edge S, Greene F, et al.; American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
96. Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles RA, et al. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(8):845–857.
97. Conran CA, Na R, Chen H, et al. Population-standardized genetic risk score: The SNP-based method of choice for inherited risk assessment of prostate cancer. *Asian J Androl* 2016;18(4):520–524.
98. Helfand BT, Kearns J, Conran C, et al. Clinical validity ve utility of genetic risk scores in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016;18(4):509–514.
99. Gronberg H, Adolfsen J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): A prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1667–1676.
100. Xu J, Lange EM, Lu L, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: Results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132(1):5–14.
101. Chen H, Ewing CM, Zheng S, et al. Genetic factors influencing prostate cancer risk in Norwegian men. *Prostate* 2018;78(3):186–192.
102. Karlsson R, Aly M, Clements M, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation ve prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169–176.
103. Storebjerg TM, Hoyer S, Kirkegaard P, et al. Prevalence of the HOXB13 G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy ve its correlations with prostate cancer risk ve aggressiveness. *BJU Int* 2016;118(4):646–653.
104. The Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163(4):1011–1125.
105. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–1228.
106. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310–1316.
107. Thompson D, Easton DF; The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1358–1365.
108. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: A systematic review ve meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):437–449.
109. Bancroft EK, Page EC, Brook MN, et al. A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes (IM-PACT): Initial results from an international prospective study. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1618–1631.
110. Flori AR, Steinhoff C, Muller M, et al. Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation. *Br J Cancer* 2004;91(5):985–994.
111. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(24):11733–11737.
112. Aitchison A, Warren A, Neal D. RASSF1A promoter methylation is frequently detected in both pre-malignant ve non-malignant microdissected prostatic epithelial tissues. *Prostate* 2007;67(6):638–644.
113. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalgo ML, et al. Hypermethylation of CpG islands in primary ve metastatic human prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64(6):1975–1986.
114. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014;192(4):1081–1087.
115. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: Results of the MATLOC study. *J Urol* 2013;189(3):1110–1116.
116. Mahapatra S, Klee EW, Young CY, et al. Global methylation profiling for risk prediction of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(10):2882–2895.
117. Haldrup C, Mundbjerg K, Vestergaard EM, et al. DNA methylation signatures for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy of clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3250–3258.
118. Stott-Miller M, Zhao S, Wright JL, et al. Validation study of genes with hyper-methylated promoter regions associated with prostate cancer recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(7):1331–1339.
119. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 ve ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310(5748):644–648.
120. Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, et al. TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66(7):3396–400.
121. Helgeson BE, Tomlins SA, Shah N, et al. Characterization of TMPRSS2:ETV5 ve SLC45A3:ETV5 gene fusions in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(1):73–80.
122. Paulo P, Barros-Silva JD, Ribeiro FR, et al. FLI1 is a novel ETS transcription factor involved in gene fusions in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(3):240–249.
123. Li J, Xu C, Lee HJ, et al. A genomic ve epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations. *Nature* 2020;580(7801):93–99.
124. Zhou CK, Young D, Yeboah ED, et al. TMPRSS2:ERG gene fusions in prostate cancer of West African men ve a meta-analysis of racial differences. *Am J Epidemiol* 2017;186(12):1352–1361.
125. Svensson MA, Perner S, Ohlson AL, et al. A comparative study of ERG status assessment on DNA, mRNA, ve protein levels using unique samples from a Swedish biopsy cohort. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014;22(2):136–141.
126. Huang FW, Mosquera JM, Garofalo A, et al. Exome sequencing of African-American prostate cancer reveals loss-of-function ERF mutations. *Cancer Discov* 2017;7(9):973–983.
127. Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, et al. The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, ve prostate cancer outcomes: A cohort study ve meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(9):1497–1509.
128. Xu B, Chevarie-Davis M, Chevalier S, et al. The prognostic role of ERG immunopositivity in prostatic acinar adenocarcinoma: A study including 454 cases ve review of the literature. *Hum Pathol* 2014;45(3):488–497.
129. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006;8(10):885–888.
130. Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(3):645–649.
131. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol* 2016;70(1):45–53.
132. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, et al. Association between combined TMPRSS2:ERG ve PCA3 RNA urinary testing ve detection of aggressive prostate cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1085–1093.
133. Ankerst DP, Goros M, Tomlins SA, et al. Incorporation of urinary prostate cancer antigen 3 ve TMPRSS2:ERG into prostate cancer prevention trial risk calculator. *Eur Urol Focus* 2019;5(1):54–61.
134. Cani AK, Hu K, Liu CJ, et al. Development of a whole-urine, multiplexed, next-generation RNA-sequencing assay for early detection of aggressive prostate cancer [published online ahead of print March 31, 2021]. *Eur Urol Oncol*. doi:10.1016/j.euo.2021.03.002.
135. Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med* 2011;3(94):94ra72.
136. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG ve PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31(5):566–571.

137. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 ve MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* 2012;44(6):685–689.
138. Blattner M, Liu D, Robinson BD, et al. SPOP mutation drives prostate tumorigenesis in vivo through coordinate regulation of PI3K/mTOR ve AR signaling. *Cancer Cell* 2017;31(3):436–451.
139. Blattner M, Lee DJ, O'Reilly C, et al. SPOP mutations in prostate cancer across demographically diverse patient cohorts. *Neoplasia* 2014;16(1): 14–20.
140. Augello MA, Liu D, Deonarine LD, et al. CHD1 loss alters ar binding at lineage-specific enhancers ve modulates distinct transcriptional programs to drive prostate tumorigenesis. *Cancer Cell* 2019;35(4):603–617.e8.
141. Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487(7406):239–243.
142. Parolia A, Cieslik M, Chu SC, et al. Distinct structural classes of activating FOXA1 alterations in advanced prostate cancer. *Nature* 2019;571(7765): 413–418.
143. Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D, et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet* 2018;50(5):645–651.
144. Wu YM, Cieslik M, Lonigro RJ, et al. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell* 2018;173(7):1770–1782 e14.
145. Reimers MA, Yip SM, Zhang L, et al. Clinical outcomes in cyclin-dependent kinase 12 mutant advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2020;77(3):333–341.
146. Schweizer MT, Ha G, Gulati R, et al. CDK12-mutated prostate cancer: Clinical outcomes with standard therapies ve immune checkpoint blockade. *JCO Precis Oncol* 2020;4:382–392.
147. Dang L, Su SM. Isocitrate dehydrogenase mutation ve (R)-2-hydroxyglutamate: From basic discovery to therapeutics development. *Annu Rev Biochem* 2017;86:305–331.
148. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivo-sidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386–2398.
149. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1669–1677.
150. Jernberg E, Bergh A, Wikstrom P. Clinical relevance of androgen receptor alterations in prostate cancer. *Endocr Connect* 2017;6(8):R146–R161.
151. Hu R, Dunn TA, Wei S, et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(1):16–22.
152. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res* 2008;68(13):5469–5477.
153. Sharp A, Coleman I, Yuan W, et al. Androgen receptor splice variant-7 expression emerges with castration resistance in prostate cancer. *J Clin Invest* 2019;129(1):192–208.
154. Guo Z, Yang X, Sun F, et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression ve promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res* 2009;69(6):2305–2313.
155. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 ve resistance to enzalutamide ve abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–1038.
156. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes ve survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1441–1449.
157. Ahearn TU, Pettersson A, Ebot EM, et al. A prospective investigation of PTEN loss ve ERG expression in lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(2):djv346.
158. Krohn A, Diedler T, Burkhardt L, et al. Genomic deletion of PTEN is associated with tumor progression ve early PSA recurrence in ERG fusion-positive ve fusion-negative prostate cancer. *Am J Pathol* 2012;181(2):401–412.
159. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, et al. PTEN protein loss by immunostaining: Analytic validation ve prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011;17(20):6563–6573.
160. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localized prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;108(12):2582–2589.
161. Schweizer MT, Antonarakis ES, Bismar TA, et al. Genomic characterization of prostatic ductal adenocarcinoma identifies a high prevalence of DNA repair gene mutations. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00327.
162. Cham J, Venkateswaran AR, Bhargava M. Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway in castration resistant prostate cancer: A review article. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(6):563.e1–563.e7.
163. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone ve prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPAT-entia150): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021;398(10295):131–142.
164. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene* 2017;36(11):1461–1473.
165. Isaacsson Velho P, Fu W, Wang H, et al. Wnt-pathway activating mutations are associated with resistance to first-line abiraterone ve enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2020;77(1):14–21.
166. Maughan BL, Guedes LB, Boucher K, et al. p53 status in the primary tumor predicts efficacy of subsequent abiraterone ve enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(2):260–268.
167. De Laere B, Oeyen S, Mayrhofer M, et al. TP53 outperforms other androgen receptor biomarkers to predict abiraterone or enzalutamide outcome in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(6): 1766–1773.
168. Tan HL, Sood A, Rahimi HA, et al. Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(4):890–903.
169. Nyquist MD, Corella A, Coleman I, et al. Combined TP53 ve RB1 loss promotes prostate cancer resistance to a spectrum of therapeutics ve confers vulnerability to replication stress. *Cell Rep* 2020;31(8):107669.
170. Gurel B, Iwata T, Koh CM, et al. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. *Mod Pathol* 2008;21(9):1156–1167.
171. El Gammal AT, Bruchmann M, Zustin J, et al. Chromosome 8p deletions ve 8q gains are associated with tumor progression ve poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):56–64.
172. Koh CM, Bieberich CJ, Dang CV, et al. MYC ve prostate cancer. *Genes Cancer* 2010;1(6):617–628.
173. Wang XS, Shankar S, Dhanasekaran SM, et al. Characterization of KRAS rearrangements in metastatic prostate cancer. *Cancer Discov* 2011;1(1):35–43.
174. Palanisamy N, Ateeq B, Kalyana-Sundaram S, et al. Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer ve melanoma. *Nat Med* 2010;16(7):793–798.
175. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects ve olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697–1708.
176. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. *JCO Precis Oncol* 2020;4:355–366.
177. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive ve specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62(9):2695–2698.
178. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8–15, discussion 15–16.
179. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: A molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587–1592.
180. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): Development ve internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009;56(4):659–667.
181. Auprich M, Haese A, Walz J, et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010;58(5):727–732.
182. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59(23):5975–5979.
183. Ankerst DP, Grosskopf J, Day JR, et al. Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3. *J Urol* 2008;180(4):1303–1308, discussion 1308.
184. Prensner JR, Iyer MK, Sahu A, et al. The long noncoding RNA SchLAP1 promotes aggressive prostate cancer ve antagonizes the SWI/SNF complex. *Nat Genet* 2013;45(11):1392–1398.
185. Prensner JR, Zhao S, Erho N, et al. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: A multi-institutional high-throughput analysis of SchLAP1. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1469–1480.
186. Mehra R, Udager AM, Ahearn TU, et al. Overexpression of the long noncoding RNA SchLAP1 independently predicts lethal prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(4):549–552.
187. Mehra R, Shi Y, Udager AM, et al. A novel RNA in situ hybridization assay for the long noncoding RNA SchLAP1 predicts poor clinical outcome after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer. *Neoplasia* 2014;16(12):1121–1127.
188. Bottcher R, Hoogland AM, Dits N, et al. Novel long non-coding RNAs are specific diagnostic ve prognostic markers for prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(6):4036–4050.
189. Stephan C, Jung K, Lein M, et al. PSA ve other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer* 2007;43(13):1918–1926.
190. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 2008;101(1):5–10.
191. Malm J, Lilja H. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995;221:15–22.
192. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen ve its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194(3):755–763.
193. Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. *Urology* 2003;62(5 Suppl 1): 27–33.
194. Richardson TD, Wojno KJ, Liang LW, et al. Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1996;48(6A Suppl):40–44.
195. van Straalen JP, Bossens MM, de Reijke TM, et al. Biological half-life of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32(2):53–55.
196. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign ve malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 2000;86(6):652–658.
197. Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH, et al. The effect of ejaculation on

- prostate-specific antigen in a prostate cancer-screening population. *Urology* 1998;51(3):455-459.
198. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total ve free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50(2):239-243.
 199. Maccini MA, Westfall NJ, Van Bokhoven A, et al. The effect of digital rectal exam on the 4Kscore for aggressive prostate cancer. *Prostate* 2018;78(7):506-511.
 200. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273(4):289-294.
 201. Catalona WJ. Prostate cancer screening. *Med Clin North Am* 2018;102(2):199-214.
 202. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, et al. The prostate cancer conundrum revisited: Treatment changes ve prostate cancer mortality declines. *Cancer* 2012;118(23):5955-5963.
 203. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-1319.
 204. Schroder FH, Hugoson J, Roobol MJ, et al. Screening ve prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-1328.
 205. Shoaig JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016;374(18):1795-1796.
 206. Shoaig JE, Mittal S, Hu JC. More on reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016;375(15):1500-1501.
 207. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017;123(4):592-599.
 208. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, et al. Extended follow-up for prostate cancer incidence ve mortality among participants in the prostate, lung, colorectal ve ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int* 2019;123(5):854-860.
 209. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC ve PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017;167(7):449-455.
 210. Schroder FH, Roobol MJ. ERSPC ve PLCO prostate cancer screening studies: What are the differences? *Eur Urol* 2010;58(1):46-52.
 211. Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for prostate cancer. *Med Clin North Am* 2020;104(6):1051-1062.
 212. Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate cancer screening ve the associated controversy. *Surg Clin North Am* 2015;95(5):1023-1039.
 213. U.S. Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2018;319(18):1901-1913.
 214. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):20015.
 215. Aminsharif A, Howard L, Wu Y, et al. Prostate specific antigen density as a predictor of clinically significant prostate cancer when the prostate specific antigen is in the diagnostic gray zone: Defining the optimum cutoff point stratified by race ve body mass index. *J Urol* 2018;200(4):758-766.
 216. Nordstrom T, Akre O, Aly M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(1):57-63.
 217. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-1547.
 218. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274(15):1214-1220.
 219. Partin AW, Brawer MK, Subong EN, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA ve complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1(4):197-203.
 220. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49(3):379-384.
 221. Shariat SF, Abdel-Aziz KE, Roehrborn CG, et al. Pre-operative percent free PSA predicts clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy with total PSA levels below 10 ng/ml. *Eur Urol* 2006;49(2):293-302.
 222. Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA, et al. Tumor markers. Consensus conference on diagnosis ve prognostic parameters in localized prostate cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;162:73-87, discussion 115-127.
 223. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, et al. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 2008;54(5):1073-1080.
 224. Potter SR, Carter HB. The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection. *Curr Urol Rep* 2000;1(1):15-19.
 225. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: Result from a large, representative, population-based cohort. *Eur Urol* 2009;56(5):753-760.
 226. Vickers AJ, Thompson IM, Klein E, et al. A commentary on PSA velocity ve doubling time for clinical decisions in prostate cancer. *Urology* 2014;83(3):592-596.
 227. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, et al. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells ve its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res* 1997;57(15):3111-3114.
 228. Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T, et al. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free prostate-specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. *Clin Chem* 2001;47(8):1415-1423.
 229. Heidegger I, Klocker H, Pichler R, et al. PSA isoforms' velocities for early diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res* 2015;35(6):3567-3570.
 230. Lepor A, Catalona WJ, Loeb S. The Prostate Health Index: Its utility in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):1-6.
 231. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen ve free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650-1655.
 232. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, et al. The Prostate Health Index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2015;193(4):1163-1169.
 233. Lughezzani G, Lazzeri M, Larcher A, et al. Development ve internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *J Urol* 2012;188(4):1144-1150.
 234. McDonald ML, Parsons JK. 4-Kallikrein test ve kallikrein markers in prostate cancer screening. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):39-46.
 235. Parekh DJ, Punnen S, Sjöberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):464-470.
 236. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, et al. Human kallikrein 2 (hK2) ve prostate-specific antigen (PSA): Two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998;35(4):275-368.
 237. Becker C, Noldus J, Diamandis E, et al. The role of molecular forms of prostate-specific antigen (PSA or hK3) ve of human glandular kallikrein 2 (hK2) in the diagnosis ve monitoring of prostate cancer ve in extra-prostatic disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38(5):357-399.
 238. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: Pre-analytical effects, analytical performance, ve diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389(1-2):1-6.
 239. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081-1088.
 240. Wei JT, Feng Z, Partin AW, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32(36):4066-4072.
 241. Chevli KK, Duff M, Walter P, et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. *J Urol* 2014;191(6):1743-1748.
 242. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: From discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009;56(2):275-286.
 243. Hesselts D, Smit FP, Verhaegh GW, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts ve prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5103-5108.
 244. Tosoian JJ, Trock BJ, Morgan TM, et al. Use of the myprostatescore test to rule out clinically significant cancer: Validation of a straightforward clinical testing approach. *J Urol* 2021;205(3):732-739.
 245. Wysock JS, Becher E, Persily J, et al. Concordance ve performance of 4Kscore ve SelectMDx for informing decision to perform prostate biopsy ve detection of prostate cancer. *Urology* 2020;141:119-124.
 246. Marsden T, McCartan N, Hadley J, et al. Update from the ReIMAGINE prostate cancer screening study NCT04063566: Inviting men for prostate cancer screening using magnetic resonance imaging. *Eur Urol Focus* 2021;7(3):503-505. doi:10.1016/j.euf.2021.03.027
 247. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, et al. Population-based prostate cancer screening with magnetic resonance imaging or ultrasonography: The IPI-PROSTAGRAM study. *JAMA Oncol* 2021;7(3):395-402. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7456.
 248. Halpern JA, Oromendia C, Shoaig JE, et al. Use of digital rectal examination as an adjunct to prostate specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2018;199(4):947-953.
 249. Kalra S, Basourakos S, Abouassi A, et al. The implications of ageing ve life expectancy in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2016;13(5):289-295.
 250. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, ve care options. *J Urol* 2018;199(3):683-690.
 251. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-864.
 252. Pinsky PF, Andriole GL, Kramer BS, et al. Prostate biopsy following a positive screen in the prostate, lung, colorectal ve ovarian cancer screening trial. *J Urol* 2005;173(3):746-750, discussion 750-751.
 253. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: Histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186(5):1818-1824.
 254. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted ve diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(2):323-328.
 255. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy ve correlates with multiparametric magnetic

- resonance imaging. *J Urol* 2011;186(4):1281–1285.
256. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 2013;189(1):86–91.
 257. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313(4):390–397.
 258. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767–1777.
 259. Berry B, Parry MG, Sijthoff A, et al. Comparison of complications after transrectal vs transperineal prostate biopsy: A national population-based study. *BJU Int* 2020;126(1):97–103.
 260. Meyer AR, Mamawala M, Winoker JS, et al. Transperineal prostate biopsy improves the detection of clinically significant prostate cancer among men on active surveillance. *J Urol* 2021;205(4):1069–1074.
 261. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, ve combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020;382(10): 917–928.
 262. Pepe P, Garufi A, Priolo G, et al. Transperineal versus transrectal MRI/TRUS fusion targeted biopsy: Detection rate of clinically significant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e33–e36.
 263. Schroder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981–990.
 264. Bostwick DG. Staging prostate cancer-1997: current methods ve limita- tions. *European Urology* 1997;32:2–14.
 265. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, et al. Capsular transgression of prostatic carcinoma: Evaluation with transrectal US with pathologic correlation. *Radiology* 1991;178:791–795.
 266. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power Doppler ve 3D vascular sonography as a method for diagnosis ve staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):21–31.
 267. Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: Impact on Gleason score. *J Urol* 2007;178:464–468.
 268. Regis F, Casale P, Persico F, et al. Use of 29-MHz micro-ultrasound for local staging of prostate cancer in patients scheduled for radical prostatectomy: A feasibility study. *Eur Urol Open Sci* 2020;19:20–23. doi:10.1016/j.euro.2020.05.002.
 269. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI ve TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815–822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
 270. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic ve targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): A prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100–109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
 271. van der Leest M, Cornel E, Israël B, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: A large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75(4):570–578. doi:10.1016/j.euro.2018.11.023.
 272. Drost FH, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, ve system- atic biopsy for detecting prostate cancer: A Cochrane systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77(1):78–94. doi:10.1016/j.eururo.2019.06.023
 273. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med* 2021;385(10):908–920. doi:10.1056/NEJMoa2100852
 274. European Association of Urology. EAU Guidelines Office Web site. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>. Accessed May 28, 2022.
 275. American Urological Association. Standard Operating Procedure for Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging ve Management of Prostate Cancer. <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/mri-of-the-prostate-sop>. Accessed May 28, 2022.
 276. National Institute for Health ve Care Excellence. Prostate cancer: Diagnosis ve management. NICE guideline (NG131). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/chapter/recommendations>. Accessed May 28, 2022.
 277. Jadvav H, Desai B, Ji L, et al. Baseline 18F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2013;54(8):1195–1201. doi:10.2967/jnumed.112.114116.
 278. Mason MD, Clarke NW, James ND, et al. Adding celecoxib with or without zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: Long-term survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1530–1541.
 279. Lee JY, Daignault-Newton S, Heath G, et al. Multinational prospective study of patient-reported outcomes after prostate radiation therapy: Detailed assessment of rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(4):770–777. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.07.038.
 280. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, et al. PI-RADS committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: Narrative review. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(1):3–19. doi:10.2214/AJR.20.24268
 281. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(2):233–245. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.029
 282. Maurer MH, Heverhagen JT. Diffusion weighted imaging of the prostate-principles, application, ve advances. *Transl Androl Urol* 2017;6(3):490–498. doi:10.21037/tau.2017.05.06
 283. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010;256(2):348–364. doi:10.1148/radiol.10091760
 284. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging ve Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259(2):453–461. doi:10.1148/radiol.11091409
 285. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, et al. Prostate MRI: Diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol* 2012;22(2):468–475. doi:10.1007/s00330-011-2269-1
 286. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y
 287. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging—Reporting ve data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052
 288. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting ve data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting ve data system version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340–351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033
 289. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, et al. Use of the Prostate Imaging Reporting ve Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(6):1112–1121. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.033
 290. Woo S, Suh CH, Kim SY, et al. Diagnostic performance of Prostate Imaging Reporting ve Data System version 2 for detection of prostate cancer: A systematic review ve diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2017;72(2):177–188. doi:10.1016/j.eururo.2017.01.042
 291. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E, et al. Negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of clinically significant prostate cancer in the prostate imaging reporting ve data system era: A systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2020;78(3):402–414. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.048
 292. Oerther B, Engel H, Bamberg F, et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: Systematic review ve meta-analysis on lesion level ve patient level [published online ahead of print July 6, 2021]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. doi:10.1038/s41391-021-00417-1.
 293. Borghesi M, Ahmed H, Nam R. Complications after systematic, random, ve image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71(3):353–365.
 294. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy versus systematic biopsy in the detection of prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76:284–303.
 295. Schoots IG, Padhani AR, Rouvière O, et al. Analysis of magnetic resonance imaging-directed biopsy strategies for changing the paradigm of prostate cancer diagnosis. *Eur Urol Oncol* 2020;3(1):32–41. doi:10.1016/j.euo.2019.10.001
 296. Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS multiparametric MRI ve MRI-directed biopsy pathway. *Radiology* 2019;292(2):464–474. doi:10.1148/radiol.2019182946
 297. Schoots IG, Roobol MJ. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: Current status ve future directions. *World J Urol* 2020;38(3):517–529. doi:10.1007/s00345-019-02707-9
 298. Boesen L, Nørgaard N, Løgaard V, et al. Prebiopsy biparametric magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in detecting ve ruling out Gleason 7–10 prostate cancer in biopsy-naïve men. *Eur Urol Oncol* 2019;2:311–319.
 299. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging ve prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int* 2021;127:175–178.
 300. Punnen S, Nahar B, Soodana-Prakash N, et al. Optimizing patient's selection for prostate biopsy: A single institution experience with multiparametric MRI ve the 4Kscore test for the detection of aggressive prostate cancer. *PLoS One* 2018;13(8):e0201384. doi:10.1371/journal.pone.0201384
 301. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging ve prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2018;121(4):619–626. doi:10.1111/bju.14098
 302. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, et al. The roles of multiparametric magnetic resonance imaging, PCA3 ve Prostate Health Index—Which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J Urol* 2014;192(1):60–66. doi:10.1016/j.juro.2014.01.030
 303. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Dijkstra S, et al. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI for prostate cancer detection. *Prostate* 2017;77:1401–1407.
 304. Bittencourt LK, Guricova K, Zucker I, et al. Risk-based MRI-directed diagnostic pathway outperforms non-risk-based pathways in suspected

- pros-tate cancer biopsy-naïve men: A large cohort validation study. *Eur Radiol* 2022;32(4):2330–2339. doi:10.1007/s00330-021-08407-6
305. Ahdoot M, Lebastchi AH, Long L, et al. Using Prostate Imaging-Reporting ve Data System (PI-RADS) scores to select an optimal prostate biopsy method: A secondary analysis of the trio study. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):176–186. doi:10.1016/j.euro.2021.03.004
 306. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective [erratum in *Radiology* 2007;245(1):302]. *Radiology* 2007;243(1):28–53. doi:10.1148/radiol.2431030580
 307. Westphalen AC, Koff WJ, Coakley FV, et al. Prostate cancer: Prediction of biochemical failure after external-beam radiation therapy–Kattan nomogram ve endorectal MR imaging estimation of tumor volume. *Radiology* 2011;261(2):477–486. doi:10.1148/radiol.11110457.
 308. Silva RC, Sasse AD, Matheus WE, et al. Magnetic resonance image in the diagnosis ve evaluation of extra-prostatic extension ve involvement of seminal vesicles of prostate cancer: A systematic review of literature ve meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2013;39(2):155–166. doi:10.1590/S1677-5538. IBJU.2013.02.02
 309. Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, et al. A grading system for the assessment of risk of extraprostatic extension of prostate cancer at multiparametric MRI. *Radiology* 2019;290(3):709–719. doi:10.1148/radiol.2018181278
 310. Sonni I, Felker ER, Lenis AT, et al. Head-to-head comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT ve mpMRI with histopathology gold-standard in the detection, intra-prostatic localization ve local extension of primary prostate cancer: Results from a prospective single-center imaging trial [published online ahead of print October 14 2021]. *J Nucl Med*. doi:10.2967/jnumed.121.262398.
 311. Morlacco A, Sharma V, Viers BR, et al. The incremental role of magnetic resonance imaging for prostate cancer staging before radical prostatectomy. *Eur Urol* 2017;71(5):701–704. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.015
 312. Sandeman K, Einiluoto JT, Pohjonen J, et al. Prostate MRI added to CAPRA, MSKCC ve partin cancer nomograms significantly enhances the prediction of adverse findings ve biochemical recurrence after radical prostatectomy. *PLoS One* 2020;15(7):e0235779. doi:10.1371/journal.pone.0235779.
 313. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan ve lymph-node dissection in patients with prostate cancer: A prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):850–856. doi:10.1016/S1470-2045(08)70203-1
 314. King AD, Walshe JM, Kendall BE, et al. Cranial MR imaging in Wilson's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(6):1579–1584. doi:10.2214/ajr.167.6.8956601
 315. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT ve MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: A meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387–395. doi:10.1016/j.crad.2007.05.022
 316. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012;61(6):1132–1138. doi:10.1016/j.eururo.2011.11.008
 317. Gabriele D, Collura D, Oderda M, et al. Is there still a role for computed tomography ve bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol* 2016;34(4):517–523. doi:10.1007/s00345-015-1669-2
 318. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2014;273(1):125–135. doi:10.1148/radiol.14132921
 319. Harisinghani MG, Barents J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer [erratum in *N Engl J Med* 2003;349(10):1010]. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491–2499. doi:10.1056/NEJ-Moa022749
 320. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: External validation of the currently available guidelines ve proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010;57(4):551–558. doi:10.1016/j.eururo.2009.12.023
 321. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122–2127. doi:10.1097/01.ju.0000123981.03084.06
 322. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, ve bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: A meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503–1513. doi:10.1007/s00256-014-1903-9
 323. Kundra V, Silverman PM, Matin SF, et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: Diagnosis, staging, ve surveillance of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(4):830–844. doi:10.2214/AJR.07.2011
 324. Spratt DE, Gavane S, Tarlinton L, et al. Utility of FDG-PET in clinical neuroendocrine prostate cancer. *Prostate* 2014;74(11):1153–1159. doi:10.1002/pros.22831
 325. Fraum TJ, Ludwig DR, Kim EH, et al. Prostate cancer PET tracers: Essentials for the urologist. *Can J Urol* 2018;25(4):9371–9383
 326. Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, et al. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 2001;61(9):3599–3603.
 327. Umbehre MH, Müntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline ve 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) ve PET/CT in prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64(1):106–117.
 328. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):301–309. doi:10.1007/s00259-009-1253-3
 329. Satterwhite J, Heathman M, Miller PD, et al. Pharmacokinetics of teriparatide (rhPTH[1-34]) ve calcium pharmacodynamics in postmenopausal women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2010;87(6):485–492. doi:10.1007/s00223-010-9424-6.
 330. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT ve biochemical relapse of prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):305–314. doi:10.1097/RLU.0b013e3182867f3c
 331. Guo Y, Wang L, Hu J, et al. Diagnostic performance of choline PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(9):e0203400. doi:10.1371/journal.pone.0203400
 332. Cheng X, Li Y, Xu Z, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT with bone scintigraphy for detection of bone metastasis: A meta-analysis. *Acta Radiol* 2011;52(7):779–787.
 333. Fischer DR. Musculoskeletal imaging using fluoride PET. *Semin Nucl Med* 2013;43(6):427–433. doi:10.1053/j.semnucmed.2013.06.004
 334. Minamimoto R, Loening R, Jamali M, et al. Prospective comparison of 99mTc-MDP scintigraphy, combined 18F-NaF ve 18F-FDG PET/CT, ve whole-body MRI in patients with breast ve prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56(12):1862–1868.
 335. Zacho HD, Jochumsen MR, Langkilde NC, et al. No added value of 18F-sodium fluoride PET/CT for the detection of bone metastases in patients with newly diagnosed prostate cancer with normal bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2019;60(12):1713–1716. doi:10.2967/jnumed.119.229062
 336. Jadvar H, Colletti PM. 18F-NaF/223RaCl2 theranostics in metastatic prostate cancer: Treatment response assessment ve prediction of outcome. *Br J Radiol* 2018;91(1091):20170948. doi:10.1259/bjr.20170948.
 337. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):28–39. doi:10.1016/j.prro.2017.07.011
 338. Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, et al. Multisite experience of the safety, detection rate ve diagnostic performance of fluciclovine (18F) positron emission tomography/computerized tomography imaging in the staging of biochemically recurrent prostate cancer. *J Urol* 2017;197(3 Pt 1):676–683. doi:10.1016/j.juro.2016.09.117
 339. Nanni C, Zanon L, Pultrone C, et al. 18F-FACBC (anti-1-¹⁸F-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus 11C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1601–1610. https://doi.org/10.1007/s00259-016-3329-1
 340. Savir-Baruch B, Lovrec P, Solanki AA, et al. Fluorine-18-labeled fluciclovine PET/CT in clinical practice: Factors affecting the rate of detection of recurrent prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213(4):851–858. doi:10.2214/AJR.19.21153
 341. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):226–235. doi:10.1038/nrurol.2016.26
 342. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996;48(2):326–334. doi:10.1016/s0090-4295(96)00184-7
 343. Hofman MS, Irvani A, Nzenza T, et al. Advances in urologic imaging: Prostate-specific membrane antigen ligand PET imaging. *Urol Clin North Am* 2018;45(3):503–524. doi:10.1016/j.ucl.2018.03.016
 344. Elgamal AA, Troychak MJ, Murphy GP. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: Analysis of 136 scans of 100 patients. *Prostate* 1998;37(4):261–269. doi:10.1002/(sici)1097-0045(199812)37:4
 345. Mohile SG, Petrylak DP. Management of asymptomatic rise in prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2006;8:213.
 346. Petronis JD, Regan F, Lin K. Indium-111 capromab pendetide (ProstaScint) imaging to detect recurrent ve metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1998;23:672–677.
 347. Sodee DB, Conant R, Chalfant M, et al. Preliminary imaging results using In-111 labeled CYT-356 (ProstaScint) in the detection of recurrent prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1996;21:759–767.
 348. Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, et al. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: From diagnosis to theranostics. *World J Urol* 2019;37:1255–1261.
 349. Werner RA, Derlin T, Lapa C, et al. 18F-labeled, PSMA-targeted radiotracers: Leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. *Theranostics* 2020;10(1):1–16. doi:10.7150/thno.37894
 350. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(5):829–836. doi:10.1016/j.eururo.2015.12.053
 351. Satapathy S, Singh H, Kumar R, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for initial detection in patients with suspected prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(3):599–607. doi:10.2214/AJR.20.23912

352. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of (68)gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436–1443. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025.
353. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75(16):1934–1940. doi:10.1002/pros.23091.
354. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208–1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
355. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, et al. Metaanalysis of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histopathology. *J Nucl Med* 2019;60(6):786–793. doi:10.2967/jnumed.118.219501.
356. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—Updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, ve distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: A systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77(4):403–417. doi:10.1016/j.eururo.2019.01.049.
357. Zacho HD, Nielsen JB, Haberkorn U, et al. 68Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: A systematic review of the published literature. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38(6):911–922. doi:10.1111/cpf.12480.
358. Kuten J, Mabjeesh NJ, Lerman H, et al. Ga-PSMA PET/CT staging of newly diagnosed intermediate- ve high-risk prostate cancer. *Isr Med Assoc J* 2019;21(2):100–104.
359. Wu SY, Boreta L, Shinohara K, et al. Impact of staging 68Ga-PSMA-11 PET scans on radiation treatment planin patients with prostate cancer. *Urology* 2019;125:154–162. doi:10.1016/j.urol.2018.09.038.
360. Calais J, Kishan AU, Cao M, et al. Potential impact of 68Ga-PSMA-11 PET/ CT on the planning of definitive radiation therapy for prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59(11):1714–1721.
361. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/ CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018;59(1):82–88. doi:10.2967/jnumed.117.197160.
362. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy [published correction appears in *J Nucl Med* 2016;57(8):1325]. *J Nucl Med* 2015;56(5):668–674. doi:10.2967/jnumed.115.154153.
363. De Visschere PJJ, Standaert C, Fütterer JJ, et al. A systematic review on the role of imaging in early recurrent prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2(1):47–76. doi:10.1016/j.euo.2018.09.010.
364. de Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: A spectrum of benign ve malignant findings. *Cancer Imaging* 2020;20(1):23. doi:10.1186/s40644-020-00300-7.
365. Van de Wiele C, Sathekge M, de Spiegeleer B, et al. PSMA-targeting positron emission agents for imaging solid tumors other than non-prostate carcinoma: A systematic review. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4886.
366. Chakraborty PS, Tripathi M, Agarwal KK, et al. Metastatic poorly differentiated prostatic carcinoma with neuroendocrine differentiation: Negative on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40(2):e163–e166. doi:10.1097/RLU.0000000000000594.
367. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jimenez M, et al. Development ve validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(6):581–590.
368. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64(6):895–902. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.033.
369. Brajtford JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA score at 10 years: Contemporary perspectives ve analysis of supporting studies. *Eur Urol* 2017;71(5):705–709.
370. Dess RT, Suresh K, Zelefsky MJ, et al. Development ve validation of a clinical prognostic stage group system for nonmetastatic prostate cancer using disease-specific mortality results from the international staging collaboration for cancer of the prostate. *JAMA Oncol* 2020;6(12):1912–1920. doi:10.1001/jamaonc.2020.4922.
371. Spratt DE. Prostate cancer transcriptomic subtypes. *Adv Exp Med Biol* 2019;1210:111–120. doi:10.1007/978-3-030-32656-2_6.
372. Spratt DE, Yousefi K, Dehesi S, et al. Individual patient-level meta-analysis of the performance of the decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2017;35(18):1991–1998.
373. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery ve validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One* 2013;8(6):e6855.
374. Spratt DE, Dai DL, Den RB, et al. Performance of a prostate cancer genomic classifier in predicting metastasis in men with prostate-specific antigen persistence postprostatectomy. *Eur Urol* 2018;74(1):107–114.
375. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, et al. Ability of a genomic classifier to predict metastasis ve prostate cancer-specific mortality after radiation or surgery based on needle biopsy specimens. *Eur Urol* 2017;72(5):845–852.
376. Nguyen PL, Martin NE, Choeurng V, et al. Utilization of biopsy-based genomic classifier to predict distant metastasis after definitive radiation ve short-course ADT for intermediate ve high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(2):186–192.
377. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 2015;33(8):944–951.
378. Jairath NK, Dal Pra A, Vince R Jr, et al. A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374–383. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.021.
379. Cooperberg M, Simko J, Falzarano S, et al. Development ve validation of the biopsy-based Genomic Prostate Score (GPS) as a predictor of high grade or extracapsular prostate cancer to improve patient selection for active surveillance. *J Urol* 2013;189(4):e873.
380. Lin DW, Zheng Y, McKenney JK, et al. 17-Gene Genomic Prostate Score Test Results in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) Cohort. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1549–1557.
381. Sommariva S, Tarricone R, Lazzeri M, et al. Prognostic value of the cell cycle progression score in patients with prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(1):107–115.
382. Tward J, Lenz L, Flake DD II, et al. The clinical cell-cycle risk (CCR) score is associated with metastasis after radiation therapy ve provides guidance on when to forgo combined androgen deprivation therapy with dose-escalated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;113(1):66–76. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.09.034.
383. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370(10):932–942.
384. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132–142.
385. Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):891–899. doi:10.1016/S1470-2045(11)70162-0.
386. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–1424.
387. Young HH. The early diagnosis ve radical cure of carcinoma of the prostate: Being a study of 40 cases ve presentations of a radical operation which was carried out in 4 cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315–321.
388. Millin T. Retropubic Urinary Surgery... E. & S. Livingstone; 1947.
389. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology ve prevention. *J Urol* 1982;128(3):492–497.
390. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein ve Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979;121(2):198–200.
391. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical ve pathological considerations. *Prostate* 1983;4(5):473–485.
392. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985;133(2):207–212.
393. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909–916.
394. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: Long-term cancer control ve recovery of sexual ve urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83–94.
395. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression ve survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: Long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910–914.
396. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(2):517–523.
397. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528–534.
398. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence ve significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821–1825.
399. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1850–1857.
400. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302(11):1202–1209.
401. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free ve cancer-specific survival following anatomical radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3): 555–565.
402. Yossefowitch O, Eggen SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: Critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493–499, discussion 499.
403. Yossefowitch O, Eggen SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, ve cancer-specific mortality in men with clinically high-risk

- prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(5): 950–959.
404. Kaye DR, Mullins JK, Carter HB, et al. Robotic surgery in urological oncology: Patient care or market share? *Nat Rev Urol* 2015;12(1):55–60.
 405. Coughlin GD, Xaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1051–1060.
 406. Saidian A, Fang AM, Hakim O, et al. Perioperative outcomes of single vs multiport robotic assisted radical prostatectomy: A single institutional experience. *J Urol* 2020;204(3):490–495.
 407. Davis M, Egan J, Marhamati S, et al. Retzius-sparing robot-assisted robotic prostatectomy: Past, present, ve future. *Urol Clin North Am* 2021;48(1): 11–23.
 408. Preisser F, van den Bergh RCN, Gandaglia G, et al. Effect of extended pelvic lymph node dissection on oncologic outcomes in patients with D'Amico intermediate ve high risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: A multi-institutional study. *J Urol* 2020;203(2):338–343.
 409. Godoy G, von Bodman C, Chade DC, et al. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: Frequency ve distribution of nodal metastases in a contemporary radical prostatectomy series. *J Urol* 2012;187(6):2082–2086.
 410. Burkhard FC, Bader P, Schneider E, et al. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer ve meticulous lymph node dissection. *Eur Urol* 2002;42(2):84–90, discussion 90–92.
 411. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50(2):272–279.
 412. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: Impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1840–1844.
 413. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2): 514–518, discussion 518.
 414. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681–1686.
 415. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):29–37.
 416. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, et al. Extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate- ve high-risk prostate cancer: Early oncological outcomes from a randomized phase 3 trial. *Eur Urol* 2021;79(5):595–604.
 417. Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N, et al. Limited versus extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2021;4(4):532–539.
 418. Prebay ZJ, Medeiros R, Landowski T, et al. Pain management following robotic-assisted radical prostatectomy: Transitioning to an opioid free regimen. *J Robot Surg* 2021;15(6):923–928.
 419. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis ve pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(1):134–145.
 420. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, ve robot-assisted radical prostatectomy: A systematic review ve cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037–1063.
 421. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary incontinence ve erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: A prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68(2):216–225.
 422. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1425–1437.
 423. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):778–789. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
 424. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): Patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet North Am Ed* 2021;22(2):P235–P245.
 425. Efstathiou JA, Kamran SC, Spratt DE. Protons versus photons for prostate cancer: An answer that is long overdue ve coming. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(4):1098–1100. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.03.037.
 426. Seymour ZA, Hamstra DA, Daignault-Newton S, et al. Long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with ve without rectal hydrogel spacer: A pooled prospective evaluation of bowel-associated quality of life. *BJU Int* 2020;126(3):367–372. doi:10.1111/bju.15097.
 427. Kerkmeijer LGW, Groen VH, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(7):787–796. doi:10.1200/JCO.20.02873.
 428. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy ve radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/ RTOG 9413): Long-term results of a randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2018;19(11):e581]. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1504–1515. doi:10.1016/S1470-2045(18)30528-X.
 429. Spratt DE, Vargas HA, Zumsteg ZS, et al. Patterns of lymph node failure after dose-escalated radiotherapy: Implications for extended pelvic lymph node coverage. *Eur Urol* 2017;71(1):37–43. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.043.
 430. Hall WA, Paulson E, Davis BJ, et al. NRG oncology updated international consensus atlas on pelvic lymph node volumes for intact ve postoperative prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(1):174–185. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.08.034.
 431. Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk ve very high-risk prostate cancer (POP-RT): Outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1234–1242.
 432. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, et al. Androgen deprivation therapy use ve duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022;23(2):304–316. doi:10.1016/S1470-2045(21)00705-1.
 433. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2016;17(8):e321]. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047–1060. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
 434. Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432–441. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.018.
 435. Spratt DE, Lee JY, Dess RT, et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: A single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–624. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.007.
 436. Huggins CHC. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen ve of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–297.
 437. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;49(1):71–78.
 438. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy ve safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–1538.
 439. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2187–2196.
 440. Lin BJ, Chen KK, Chen MT. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology* 1994;43(6):834–837.
 441. Pont A. Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with stage D2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1987;137(5):902–904.
 442. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer ve risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):10–15.
 443. Klotz L, Loblaw A, Siemens R, et al. A phase II, randomized, multicenter study comparing 10 months versus 4 months of degarelix therapy in prolonging the off treatment interval in men with localized prostate cancer receiving intermittent androgen deprivation therapy for biochemical recurrence following radical local therapy. *J Urol* 2018;200(2):335–343.
 444. Bourke L, Smith D, Steed L, et al. Exercise for men with prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):693–703.
 445. Challapalli A, Edwards SM, Abel P, et al. Evaluating the prevalence ve predictive factors of vasomotor ve psychological symptoms in prostate cancer patients receiving hormonal therapy: Results from a single institution experience. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;10:29–35.
 446. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy ve strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015;67(5):825–836.
 447. Sartor O, Eastham JA. Progressive prostate cancer associated with use of megestrol acetate administered for control of hot flashes. *South Med J* 1999;92(4):415–416.
 448. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: Expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995;153(6):1946–1947.
 449. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: Results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3750–3757.
 450. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):599–603.
 451. Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid ve glucose metabolism ve fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):57–62.
 452. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SE. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2014;32(4):335–346.
 453. Smith MR, Klotz L, Persson BE, et al. Cardiovascular safety of degarelix: Results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol* 2010;184(6):2313–2319.

454. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163(1):181–186.
455. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745–755.
456. Cherrier MM, Higano CS. Impact of androgen deprivation therapy on mood, cognition, ve risk for AD. *Urol Oncol* 2020;38(2):53–61.
457. Gonzalez BD, Small BJ, Cases MG, et al. Sleep disturbance in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: The role of hot flashes ve nocturia. *Cancer* 2018;124(3):499–506.
458. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–577.
459. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: Final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Casodex Combination Study Group. Urology* 1997;50(3):330–336.
460. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen ve anastrozole in the prevention of gynecomastia ve breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):808–815.
461. Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):476–483.
462. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–154.
463. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–1197.
464. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24.
465. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer ve survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–1049.
466. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–2474.
467. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment ve metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–1418.
468. Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Ann Surg* 1945;122:1031–1041.
469. Keizman D, Huang P, Carducci MA, et al. Contemporary experience with ketoconazole in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Clinical factors associated with PSA response ve disease progression. *Prostate* 2012;72(4):461–467.
470. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563–4571.
471. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1389–1395.
472. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756–1764.
473. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–1512.
474. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–746.
475. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–1154.
476. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) ve the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3198–3206.
477. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: A randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1432–1443.
478. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69(6):992–995.
479. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2019–2102.
480. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3763–3772.
481. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALA-APRO-1): An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1250–1264.
482. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes ve survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: The TRAPEZE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(4):493–499.
483. Anderson P, Nuñez R. Samarium lexidronam (153Sm-EDTMP): Skeletal radiation for osteoblastic bone metastases ve osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(11):1517–1527.
484. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: A phase III study of the European Organisation for Research ve Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44(5):519–526.
485. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 ve survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–223.
486. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–1103.
487. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–422.
488. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38(5):395–405.
489. Graff JN, Beer TM, Alumkal JJ, et al. A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000642.
490. Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: Preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 Trial. *Cancer Cell* 2020;38(4):489–99.e3.
491. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–974.
492. Moschini M, Carroll PR, Eggener SE, et al. Low-risk prostate cancer: Identification, management, ve outcomes. *Eur Urol* 2017;72(2):238–249.
493. Cuccia V, Cooperberg MR, Dall'Era M, et al. Genomic markers in prostate cancer decision making. *Eur Urol* 2018;73(4):572–582.
494. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate ve longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3379–3385.
495. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379(24):2319–2329.
496. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, et al. Systematic review ve meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(6):993–1005.
497. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2016;70(5):760–766.
498. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A decade of active surveillance in the prias study: An update ve evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70(6):954–960.
499. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63(4):597–603.
500. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1672–1677.
501. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64(6):981–987.
502. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272–277.
503. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: A critical appraisal of rationale ve modalities. *J Urol* 2007;178(6):2260–2267.
504. Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer: Active surveillance ve focal therapy. *Curr Opin Urol* 2014;24(3):270–279.
505. Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: A prospective evaluation of oncologic ve functional outcomes. *Eur Urol* 2016;69(2):214–220.
506. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal ve multifocal prostate cancer: A prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13(6):622–632.
507. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol* 2012;62(1):55–63.
508. Durand M, Barret E, Galiano M, et al. Focal cryoablation: A treatment option for unilateral low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;113(1):56–64.
509. Hale Z, Miyake M, Palacios DA, et al. Focal cryosurgical ablation of the prostate: A single institution's perspective. *BMC Urol* 2013;13:2.
510. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: A report from the national cryo on-line database (COLD) registry. *BJU Int* 2012;109(11):1648–1654.
511. Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate

- can- cer. *Cancer* 2010;116(2):323–330.
512. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: Quality of life outcomes. *Cancer* 2009;115(20):4695–4704.
 513. Ramsay CR, Adeyemi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: A systematic review ve economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1–490.
 514. Zumsteg ZS, Spratt DE, Daskivich TJ, et al. Effect of androgen deprivation on long-term outcomes of intermediate-risk prostate cancer stratified as favorable or unfavorable: A secondary analysis of the RTOG 9408 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2015083. doi:10.1001/jamanet-workopen.2020.15083.
 515. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: Characteristics, PSA doubling times, ve outcome. *Eur Urol* 2007;51(5):1244–1250, discussion 1251.
 516. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: Survival outcomes in the Sunnybrook experience. *J Urol* 2016;196(6):1651–1658.
 517. Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, et al. Initial report of NRG oncology/ RTOG 0232: A phase 3 study comparing combined external beam radiation ve transperineal interstitial permanent brachytherapy with brachytherapy alone for selected patients with intermediate-risk prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2016;96(2 Suppl):S4.
 518. Krauss DJ, Karrison TG, Martinez AA, et al. Dose escalated radiotherapy alone or in combination with short-term androgen suppression for intermediate risk prostate cancer: Outcomes from the NRG oncology/RTOG 0815 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(3 Suppl):S1.
 519. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884–1890. doi:10.1200/JCO.2016.71.7397.
 520. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): Acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1531–1543. doi:10.1016/S1470-2045(19)30569-8.
 521. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4300–4305.
 522. Kurbegovic S, Berg KD, Thomsen FB, et al. The risk of biochemical recurrence for intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2017;51(6):450–456.
 523. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2143–2150. doi:10.1200/JCO.2014.57.7510.
 524. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate ve prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: A meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022;399(10323):447–460. doi:10.1016/S0140-6736(21)02437-5.
 525. D'Amico AV, Xie W, McMahon E, et al. Radiation ve androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the management of nonmetastatic unfavorable-risk prostate cancer: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2021;39(26):2938–2947.
 526. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high-ve intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):286–295. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.01.008.
 527. Dess RT, Morgan TM, Nguyen PL, et al. Adjuvant versus early salvage radiation therapy following radical prostatectomy for men with localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2017;18(7):55. doi:10.1007/s11934-017-0700-0.
 528. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572–578.
 529. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(19):2329–2335.
 530. Wiegel T, Böttke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2924–2930.
 531. Daly T, Hickey BE, Lehman M, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(12):CD007234.
 532. Swanson G, Thompson I, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: Adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):S31.
 533. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits ve harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2017;72(1):84–109.
 534. Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: Indications, extent ve tailored approaches. *Urologia* 2017;84(1):9–19.
 535. Johnston TJ, Shaw GL, Lamb AD, et al. Mortality among men with advanced prostate cancer excluded from the ProtecT trial. *Euro Urol* 2017;71(3):P381–P388.
 536. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-free survival ve radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: Data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *JAMA Oncol* 2016;2(3):348–357. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4350.
 537. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 ve VCOG PR 01-03 [TOAD]): A randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727–737.
 538. Duchesne GM, Woo HH, King M, et al. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 ve VCOG PR 01-03 [TOAD]): A randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1192–1201.
 539. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417–428. doi:10.1056/NEJMoa1607529.
 540. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): A 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1740–1749. doi:10.1016/S1470-2045(19)30486-3.
 541. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG Jr, et al. Short term androgen deprivation therapy without or with pelvic lymph node treatment added to prostate bed only salvage radiotherapy: The NRG oncology/RTOG 0534 SPPORT trial. *Int J Radiat Oncol* 2018;102(5):P1605.
 542. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, et al. Association of presalvage radiotherapy PSA levels after prostatectomy with outcomes of long-term antiandrogen therapy in men with prostate cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(5):735–743. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0109.
 543. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, et al. Validation of a 22-gene genomic classifier in patients with recurrent prostate cancer: An ancillary study of the NRG/RTOG 9601 randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA Oncol* 2021;7(4):639]. *JAMA Oncol* 2021;7(4):544–552. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7671.
 544. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation ve volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018;78(12):889–895.
 545. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578–583.
 546. Holmes MG, Foss E, Joseph G, Foye A, et al. CT-guided bone biopsies in metastatic castration-resistant prostate cancer: Factors predictive of maximum tumor yield. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(8):1073–1081.e1.
 547. Sailer V, Schiffman MH, Kossai M, et al. Bone biopsy protocol for advanced prostate cancer in the era of precision medicine. *Cancer* 2018;124(5):1008–1015.
 548. Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R, et al. Concordance of circulating tumor DNA ve matched metastatic tissue biopsy in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12):dxj118.
 549. Tukachinsky H, Madison RW, Chung JH, et al. Genomic analysis of circulating tumor DNA in 3,334 patients with advanced prostate cancer identifies targetable BRCA alterations ve AR resistance mechanisms. *Clin Cancer Res* 2021;27(11):3094–3105.
 550. Paller CJ, Antonarakis ES, Beer TM, et al. Germline genetic testing in advanced prostate cancer: practices ve barriers: Survey results from the Germline Genetics Working Group of the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(4):275–278.e1.
 551. Russo J, McDougall C, Bowler N, et al. Pretest genetic education video versus genetic counseling for men considering prostate cancer germline testing: A patient-choice study to address urgent practice needs. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.21.00238.
 552. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314–1325.
 553. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: A systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2029–2036.
 554. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, et al. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials ve 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(1):4–8.
 555. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036–1042.
 556. Rigaud J, Tiguert R, Le Normand L, et al. Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1423–1426.
 557. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169(1):164–169.
 558. Van der Eecken K, Vanwelkenhuyzen J, Deek MP, et al. Tissue- ve blood-derived genomic biomarkers for metastatic hormone-sensitive prostate cancer:

- A systematic review. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):914–923.
559. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–158.
 560. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–1087.
 561. Hamid AA, Huang HC, Wang V, et al. Transcriptional profiling of primary prostate tumor in metastatic hormone-sensitive prostate cancer ve association with clinical outcomes: Correlative analysis of the E3805 CHAARTED trial. *Ann Oncol* 2021;32(9):1157–1166.
 562. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of CHAARTED ve GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73(6):847–855.
 563. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden ve long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–262.
 564. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU Int* 2009;103(4):464–469.
 565. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–1177.
 566. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686–700.
 567. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4): 338–351.
 568. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “high-” ve “low-risk” metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76(6):719–728.
 569. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294–2303.
 570. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2): 121–131.
 571. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–2986.
 572. Wang L, Paller CJ, Hong H, et al. Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review ve network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(3):412–420.
 573. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29(5):1235–1248.
 574. Maluf FC, Schutz FA, Cronemberger EH, et al. A phase 2 randomized clinical trial of abiraterone plus ADT, apalutamide, or abiraterone ve apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castrate testosterone levels (LACOG 0415). *Eur J Cancer* 2021;158:63–71.
 575. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–2366.
 576. Ali A, Hoyle A, Haran A M, et al. Association of bone metastatic burden with survival benefit from prostate radiotherapy in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):555–563.
 577. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(27):3097–3104.
 578. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide ve overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):150–158.
 579. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–1246.
 580. Wang L, Paller C, Hong H, et al. Comparison of treatments for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Matching-adjusted indirect comparison ve network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(2):191–202.
 581. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–433.
 582. Teply BA, Qiu F, Antonarakis ES, et al. Risk of development of visceral metastases subsequent to abiraterone vs placebo: An analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. *Prostate* 2019;79(8):929–933.
 583. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):3–6.
 584. Johns WD, Garnick MB, Kaplan WD. Leuprolide therapy for prostate cancer. An association with scintigraphic “flare” on bone scan. *Clin Nucl Med* 1990;15(7):485–487.
 585. Armstrong AJ, Al-Adhami M, Lin P, et al. Association between new unconfirmed bone lesions ve outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide: Secondary analysis of the PREVAIL ve AFFIRM randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2020;6(2):217–225.
 586. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design ve objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–1418.
 587. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–822.
 588. Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points ve outcomes in castration-resistant prostate cancer: From clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3695–3704.
 589. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intra-tumoral androgens in metastatic prostate cancer: A mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447–4454.
 590. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167–2172.
 591. Teply BA, Wang H, Lubner B, et al. Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: An open-label, phase 2, multicohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(1):76–86.
 592. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castration-refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112(11):2393–2400.
 593. Rodriguez-Vida A, Bianchini D, Van Hemelrijck M, et al. Is there an antiandrogen withdrawal syndrome with enzalutamide? *BJU Int* 2015;115(3):373–380.
 594. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50(5-6):267–273.
 595. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317–2325.
 596. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1481–1488.
 597. Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant ve sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1489–1495.
 598. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1496–1501.
 599. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone ve increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005.
 600. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. Treatment of metastatic prostate cancer with low-dose prednisone: Evaluation of pain ve quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7(5):590–597.
 601. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–992.
 602. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, et al. Radiographic progression by Prostate Cancer Working Group (PCWG)-2 criteria as an intermediate end-point for drug development in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(6b):e25–e31.
 603. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–160.
 604. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375(9724):1437–1446.
 605. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189–3197.
 606. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3894–3903.
 607. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Proxval-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1099–1105.
 608. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797–804.
 609. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–1392.
 610. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):162–174.
 611. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castra-

- tion-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383(24):2345–2357.
612. Wallis CJD, Klaassen Z, Jackson WC, et al. Olaparib vs cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4(5):e2110950.
 613. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: Analysis from the phase II TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2487–2496.
 614. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1730–1739.
 615. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26): 2506–2518.
 616. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1(5):582–591.
 617. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: The PROPECY study. *J Clin Oncol* 2019;37(13):1120–1129.
 618. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–2520.
 619. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 2019;5(4):471–478.
 620. Antonarakis ES, Isaacsson Velho P, Fu W, et al. CDK12-altered prostate cancer: Clinical features and therapeutic outcomes to standard systemic therapies, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, and PD-1 inhibitors. *JCO Precis Oncol* 2020;4:370–381.
 621. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–712.
 622. Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer identifies an excess of long-term survivors. *Eur Urol* 2020;78(6):822–830.
 623. Galsky MD, Vogelzang NJ. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2010;21(11):2135–2144.
 624. Corn PG, Agarwal N, Araujo JC, et al. Taxane-based combination therapies for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2019;5(3):369–380.
 625. Morris MJ, Loriot Y, Sweeney CJ, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: A phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer* 2019;114:107–116.
 626. Efstathiou E, Titus M, Wen S, et al. Enzalutamide in combination with abiraterone acetate in bone metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2020;3(1):119–127.
 627. Attard G, Borre M, Gurney H, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol* 2018;36(25):2639–2646.
 628. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate or prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):408–419.
 629. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975–986.
 630. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2492–2503.
 631. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 2016;22(3):298–305.
 632. Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019;121:7–18.
 633. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13): 3621–3630.
 634. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):S55–S57, discussion S57–S58.
 635. Schwartz E, Reichert Z, Van Poznak C. Pharmacologic management of metastatic bone disease. *Bone* 2022;158:115735.
 636. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(1):48–58.
 637. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: Results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39–46.
 638. Clemens M, Ong M, Stober C, et al. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2021;142: 132–140.
 639. Kolinsky MP, Rescigno P, Bianchini D, et al. A phase I dose-escalation study of enzalutamide in combination with the AKT inhibitor AZD5363 (capivasertib) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(5):619–625.
 640. Crabb SJ, Griffiths G, Marwood E, et al. Pan-AKT inhibitor capivasertib with docetaxel and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised, placebo-controlled phase II trial (ProCAID). *J Clin Oncol* 2021;39(3):190–201.
 641. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(33):52810–52817.
 642. Smith M, De Bono J, Sternberg C, et al. Phase III study of cabozantinib in previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer: COMET-1. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3005–3013.
 643. Wolf P, Alzubi J, Gratzke C, et al. The potential of CAR T cell therapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2021;18(9):556–571.
 644. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Chatta K, et al. PSMA ADC monotherapy in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer following abiraterone and/or enzalutamide: Efficacy and safety in open-label single-arm phase 2 study. *Prostate* 2020;80(1):99–108.
 645. Rais-Bahrami S, Efstathiou JA, Turnbull CM, et al. 18F-fluciclovine PET/CT performance in biochemical recurrence of prostate cancer: A systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(4):997–1006. doi:10.1038/s41391-021-00382-9.
 646. Plouznikoff N, Artigas C, Sideris S, et al. Evaluation of PSMA expression changes on PET/CT before and after initiation of novel antiandrogen drugs (enzalutamide or abiraterone) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Ann Nucl Med* 2019;33(12):945–954. doi:10.1007/s12149-019-01404-2.
 647. Grubmüller B, Rasul S, Baltzer P, et al. Response assessment using [68Ga] Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2020;80(1):74–82. doi:10.1002/pros.23919.
 648. Echle A, Rindtorff NT, Brinker TJ, et al. Deep learning in cancer pathology: A new generation of clinical biomarkers. *Br J Cancer* 2021;124(4): 686–696.
 649. Glaser AK, Reder NP, Chen Y, et al. Light-sheet microscopy for slide-free non-destructive pathology of large clinical specimens. *Nat Biomed Eng* 2017;1(7):84.
 650. Xie W, Reder NP, Koyuncu CF, et al. Prostate cancer risk stratification via non-destructive 3D pathology with deep learning-assisted gland analysis. *Cancer Res* 2021;82(2):334–345.
 651. Xiao L, Parolia A, Qiao Y, et al. Targeting SWI/SNF ATPases in enhancer-addicted prostate cancer. *Nature* 2021;601(7893):434–439.
 652. Gao S, Chen S, Han D, et al. Chromatin binding of FOXA1 is promoted by LSD1-mediated demethylation in prostate cancer. *Nat Genet* 2020;52(10):1011–1017.
 653. Asangani IA, Dommetti VI, Wang X, et al. Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2014;510(7504):278–282.



J. Ryan Mark, Mark D. Hurwitz, Leonard G. Gomella, ve W. Kevin Kelly

Çeviren : Adil Bakiç

GİRİŞ

Penil ve üretralkarsinomlar benzersiz tedavi ikilemleri olan nadir malignitelerdir. Anatomiik hususlar ve değişken histoloji, hekimlerin tedavisinde önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Yavaş büyüyen bir tümör olan penisin skuamöz hücreli karsinomu (SCC), iyi tanımlanmış bir yayılma düzenine sahiptir. Bu düzenli yayılma, çoğu durumda primer tümörün kesin lokal-bölgesel yönetimine olanak tanır. Bunun aksine, erkeklerde ve kadınlarda üretralkarsinom histoloji açısından farklılık gösterebilir ve lokal olarak yayılma ve bölgesel lenf nodlara erken metastaz yapma eğilimindedir. Klasik olarak cerrahi, bu hastalıkların tedavisinde birincil araç olmuştur; ancak multimodal tedavi yaklaşımı giderek daha fazla tavsiye edilmektedir. Bu, ulusal uzlaşi kılavuzları ve Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından yayınlanan tedavi kılavuzlarında yansıtılmaktadır.¹⁻²

ERKEKLERDE ÜRETRA KANSERİ

İnsidans ve Etiyoloji

Erkek üretrakarsinomu, erkek kanserlerinin %1'inden azını temsil eden nadir bir hastalıktır ve 2004 ile 2016 yılları arasında Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanına yalnızca 1.302 üretral karsinomlu erkek rapor edilmiştir.³ Kronik tahriş ve enfeksiyon en güçlü risk faktörleridir. Üretralkarsinomlu hastalarda %54'lük bir üretral darlık insidansı ve ayrıca cinsel yolla bulaşan hastalıklarla (%24) bir ilişki saptanmıştır.⁴ İnsan papilloma virüsü 16'nın (HPV16), üretranın SCC'sinin ve cinsel yolla bulaşan hastalığın gelişiminde muhtemelen nedensel bir rolü vardır. Beyaz hastaların ağırlıklı vardır ancak Afrika kökenli Amerikan erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir.³

Uzun süredir devam eden üretral darlığı olan bir hastada malignitenin başlangıcı sıklıkla sinsidir ve bu tümörlerin erken tanısı için yüksek düzeyde şüpheye ihtiyaç vardır. Travma veya zührevi hastalık öyküsü olmayan bir erkekte yeni başlayan üretroraji veya üretral darlık, üretralkarsinom olasılığını arttırmalıdır. Obstrüktif işeme semptomlarıyla birlikte ele gelen üretral kitle en sık görülen semptomdur. Perüüretral apse veya üretral fistül ile ilişkili ağrı, erkek üretral kanserinin habercisi olabilir.

Anatomi ve Patoloji

Bir zamanlar erkek üretra kanserlerinin ağırlıklı olarak SCC olduğu düşünüüyordu; ancak SEER 2004 ile 2016 verilerinin analizi, üretral kanserlerin %64,1'inde ürotelyal kanserin bulunduğunu, SCC, adenokarsinom ve diğer histolojilerin sırasıyla %23,5, %8,6 ve %53,8'i temsil ettiğini göstermiştir.³ Üretral kanserin anatomik konumu büyük ölçüde kanserin histolojik tipini belirler. Prostatik üretra karsinomlarının %90'ı ürotelyal, %10'u skuamözdür; tersine, penil üretra karsinomları %90 skuamöz ve %10 ürotelyaldır. Üretranın adenokarsinomları mukoz metaplasizinden veya periüretral bezlerden kaynaklanabilir ancak rektal adenokarsinomun doğrudan invazyonu dışlanmalıdır.

Adenokarsinom, diğer histolojilerle aynı prognoza, aşama aşama sahiptir.

Bulbomembranöz üretra en sık tutulur (%60), bunu penilüretra (%30) ve prostatiküretra (%10) takip eder. Mesane karsinomu ile ilişkili üretral tutulum insidansının yaklaşık %6 olduğu ve radikal sistektomi sonrası üretralnükslerin %4 ile %17 oranında meydana geldiği tahmin edilmektedir.

Erkek üretral kanseri, korpusspongiosum'u kapsayacak şekilde lokal olarak yayılabilir veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yapabilir. Ön üretranın lenfatikleri yüzeysel ve derin inguinal lenf nodlarına ve bazen de dış iliaklenf nodlarına drenaj olur. Posterior üretradan gelen lenfatikler eksternaliliak, obturator ve hipogastrik lenf nodlarına drenaj olur. Vakaların yaklaşık %20'sinde ele gelen inguinal lenf nodları bulunur ve ele gelen lenf nodlarının inflamatuvar olabileceği penis kanserinin aksine neredeyse her zaman metastatik hastalığı düşündürür. Bulbo membranöz üretral kanser özellikle ürogenital diyafram, prostat, perine ve skrotuma yayılır. Hematojen yayılım, ilerlemiş hastalık dışında nadirdir ve en sık prostatik üretranın transizyonel hücreli karsinomunda görülür.

Teşhis

Üretral kanserli erkeklerde üretrada kan, ele gelen üretral kitle ve irritatif veya obstrüktif alt üriner sistem semptomlarının bir kombinasyonu bulunur. Fizik muayene, üretral kanalın görüntülenmesi için sünnet derisinin geri çekilmesini ve perineal ve rektal muayene de dahil olmak üzere üretranın seyri boyunca palpasyonunu içerir. Inguinal lenf nodları hasta kurbaga bacak (frog-legged position) pozisyonundayken palpe edilmelidir.

İdrar sitolojisi, üretranın ürotelyal karsinomlarının tespitinde faydalıdır, ancak ürotelyal için %80 ve SCC için %50 duyarlılığa sahip diğer ürotelyal olmayan histoloji için kullanışlılığı sınırlıdır.⁵ Sonuçta tanı, sistoskopi ile biyopsi (doğrudan görselleştirmeli soğuk kap veya iğne biyopsisi [penis, transperineal veya transrektal]) veya transüretral rezeksiyon gerektirir. Sistoskopik muayene, eşlik eden mesane tümörlerini araştırmak için mesanenin tam olarak değerlendirilmesini ve prostatiküretranın dikkatli bir şekilde incelenmesini içermelidir. Prostatik kanalların saat 5 ve 7 hizasındaki rezeksiyonu prostat üretral karsinomlarının tespitini arttırabilir.

Evreleme

2018 American Joint Committee on Cancer (AJCC) komitesi tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi, primertümörün invazyon derinliğine, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazın varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır (Tablo 46.1).⁶ 2018 AJCC sistemi, prostat üretral ve prostatik kanal in situ hastalığına ilişkin Tis-pu ve Tis-pd ayrımlarını ortadan kaldırmış ve bunları tek bir Tis teşhis aşamasında derlemiştir. Nodal metastazlar artık boyuttan ziyade gerçek pelvise göre anatomik konuma göre evrelendirilmektedir.

Radyasyon sonrası doku değişiklikleri nedeniyle inguinal bölgenin klinik değerlendirmesi zordur ve inguinal bölge RT'yi oldukça zayıf bir şekilde tolere eder.

RT şu anda rezeksiyondan sonra tavsiye edilmektedir veya saat, ameliyat edilemeyen inguinal lenf nodları olan hastalarda veya primer tümörün ve ilioinguinal bölgenin RT ile tedavi edilebildiği ilerlemiş, ameliyat edilemeyen penis kanseri olan hastalarda palyatif bir önlem olarak kullanılabilir.

Adjuvan radyoterapinin değeri retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. NCDB'de ILND sonrası pN1-2 hastalığı olan toplam 136 erkek adjuvan RT ile tedavi edildi (>75, ≥45 Gy aldı). Esas olarak pN2 hastalarına bağlı olarak 3 ve 5 yıllık sağkalımlarda %10'luk bir iyileşme olduğu bulunmuştur.⁷⁸ pN3 hastalığı olan hastaların da adjuvan RT'den fayda görmesi muhtemeldir; ancak ENE'li erkeklerde başarı konusunda anlaşmazlıklar vardır. Duyarlastırıcı kemoterapi ve pelviknodal havzası olsun veya olmasın inguinal alana 45 ila 54 Gy uygulanan 121 erkekle yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada ILND sonrasında sırasıyla %51, %51 ve %44 5 yıllık RFS, CSS ve OS yaşanmıştır. Bu erkeklerin toplam %99'unda ENE (%74 inguinal, %25 pelvik) vardı ve bunlar doğrudan bir kontrol grubuyla karşılaştırılmadı, bu da sonuç çıkarmayı zorlaştırıyor, ancak sonuçlar penisin pN3 SCC'si için tarihsel sağkalım verileriyle olumlu bir şekilde karşılaştırılıyor.

Aksine, ENE'li ve ENE'siz pN3 hastalığı olan hastalarla yapılan bir çalışma, çok değişkenli analizde kemoterapi ve inguinopelvik RT'den RFS ve OS'de iyileşme olmasına rağmen ENE'li hastaların bunu yaşamadığını buldu. CSS'de küçük bir iyileşme kaydedildi.⁷⁹ Bazı çalışmalar adjuvan RT'nin sınırlı faydasını gösterdiğinden, rolü tartışmalı olmaya devam ediyor. Şu anda ulusal fikir birliği ile pN2-3 hastalığı olan hastalar için öneriliyor ancak EAU kılavuzlarında önerilmemektedir.²

Metastatik Hastalık (M1)

Metastatik penis karsinomlu hastaların prognozu kötüdür ve çoğu hasta 2 yıl içinde ölür. Neoadjuvan kemoterapiden sonra nüksedenlerin durumu daha da kötüdür; ortalama sağkalım süresi 6 aydan azdır. Paklitaksel, ifosfamid ve sisplatin ile palyatif kemoterapi, N2 ve N3 hastalığına yönelik neoadjuvan çalışmalarda %50'lik objektif yanıt oranı ve %10'luk tam yanıt oranına dayalı olarak birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.⁷⁴ Dosetaksel, sisplatin ve 5-FU rejimi aktiviteye sahiptir, ancak bleomisin içeren rejimler gibi oldukça toksiktir; Bu nedenle, ikinci basamak (second-line) kemoterapiye uygun olmayan hastalar en iyi destekleyici bakımla tedavi edilir.

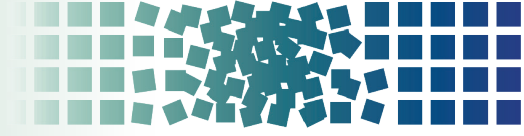
Moleküler hedefe yönelik tedavi bir araştırma konusudur; ancak şu anda standart bakım değildir. EGFR inhibitörü dakomitinib ile tedavi edilen, N2 ila N3 ve M1 penis kanseri olan, daha önce kemoterapi görmemiş hastalarla ilgili bir faz II çalışması yakın zamanda rapor edildi. Bir tam yanıt ve sekiz kısmi yanıt (%28,6) vardı. 1 yıllık OS oranları N2 ila N3 hastalar için %64,2 ve visseral metastazı olan hastalar için %35 idi. Tedaviye bağlı ciddi bir olay bildirilmemiştir.⁸⁰ Retrospektif seriler aynı zamanda setuksimabın da etkinliği olduğunu göstermektedir.⁸¹

İmmünoterapi ve kontrol noktası inhibitörlerini kullanan yeni yaklaşımlar da araştırılmaktadır. Programlanmış hücre ölümü proteini ligandı 1, histolojik olarak incelenen penis kanserlerinin %48'inde, özellikle de yüksek riskli HPV enfeksiyonu negatif olanlarda eksprese edilir; bu da bu ajanların ileri penis karsinomlu hastaların tedavisinde gelecekte bir rol oynayabileceğini düşündürür.⁸²

KAYNAKLAR

- European Association of Urology. Guidelines on primary urethral carcinoma Web site. http://uroweb.org/wp-content/uploads/08-Primary-Urethral-Carcinoma_LR1.pdf. Accessed November 18, 2017.
- European Association of Urology. Guidelines on penile cancer Web site. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Penile-Cancer-2020.pdf>. Accessed December 1, 2021.
- Wenzel M, Nocera L, Ruvoletto CC, et al. Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer. *Cancer Causes Control* 2021;32(6):627–634.
- Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, et al. Male urethral carcinoma: Analysis of treatment outcome. *Urology* 1999;53(6):1126–1132.
- Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology* 2004;63(1):33–35.
- Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *Urethral cancer*. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017:767–776.
- Stewart SB, Leder RA, Inman BA. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am* 2010;37(3):353–367.
- Karnes RJ, Breaux RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37(3):445–457.
- Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. Prostatic urothelial carcinoma: Is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guérin immunotherapy? *BJU Int* 2009;103(7):905–908.
- Koontz BF, Lee WR. Carcinoma of the urethra: Radiation oncology. *Urol Clin North Am* 2010;37(3):459–466.
- Smith Y, Hadway P, Ahmed S, et al. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. *BJU Int* 2007;100(1):82–87.
- Christopher N, Arya M, Brown RS, et al. Penile preservation in squamous cell carcinoma of the bulbomembranous urethra. *BJU Int* 2002;89(4):464–465.
- Oberfield RA, Zinman LN, Leibenhaut M, et al. Management of invasive squamous cell carcinoma of the bulbomembranous male urethra with co-ordinated chemo-radiotherapy and genital preservation. *Br J Urol* 1996;78(4):573–578.
- Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: Results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(8):1754–1759.
- Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013;31(7):1171–1177.
- Cahn DB, Handorf E, Ristau BT, et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database analysis. *Urol Oncol* 2017;35(12):e70.e15–e70.e21.
- Swartz MA, Porter MP, Lin DW, et al. Incidence of primary urethra carcinoma in the United States. *Urology* 2006;68(6):1164–1168.
- Champ CE, Hegarty SE, Shen X, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: A population-based analysis. *Urology* 2012;80(2):374–381.
- Garden AS, Zagars GK, Delclos L. Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. *Cancer* 1993;71(10):3102–3108.
- Kuettel MR, Parda DS, Harter KW, et al. Treatment of female urethral carcinoma in medically inoperable patients using external beam irradiation and high dose rate intracavitary brachytherapy. *J Urol* 1997;157(5):1669–1671.
- Sharma DN, Gandhi AK, Bhatla N, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for female peri-urethral cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(1):41–47.
- Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D, et al. Urethral carcinoma in women: Results of treatment with primary radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;56(1):29–35.
- Gakis G, Schubert T, Morgan TM, et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36(1):e10.e7–e10.e14.
- Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al. Penile cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009;27(2):141–150.
- Christodoulidou M, Sahdev V, Houssein S, et al. Epidemiology of penile cancer. *Curr Probl Cancer* 2015;39(3):126–136.
- Huang T, Xu Y, Hu G, et al. Racial/ethnic disparities in penile squamous cell carcinoma incidences, clinical characteristics, and outcomes: A population-based study, 2004–2016. *Urol Oncol* 2020;38(8):e688.e11–e688.e19.
- Chipollini J, Chaing S, Peyton CC, et al. National trends and predictors of locally advanced penile cancer in the United States (1998–2012). *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:558–7673(17):30241–30250.
- Chaux A, Cubilla AL. The role of human papillomavirus infection in the pathogenesis of penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 2012;29(2):67–71.
- Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16 INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(1):145–158.
- Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013;31(suppl 6):G1–G31.

31. Flaherty A, Kim T, Giuliano A, et al. Implications for human papillomavirus in penile cancer. *Urol Oncol* 2014;32(1):53.e1–e8.
32. Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development ve implementation. *Lancet Oncol* 2015;16(5):e206–e216.
33. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health ve Nutrition Examination surveys, 2003–2010. *J Infect Dis* 2013;208(3):385–393.
34. Drolet M, Bénard E, Boily MC, et al. Population-level impact ve herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review ve meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565–580.
35. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection ve disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364(5):401–411.
36. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness ve safety of vaccination against human papillomavirus in males: A systematic review. *BMC Med* 2018;16(1):110.
37. Kashofer K, Winter E, Halbwedl I, et al. HPV-negative penile squamous cell carcinoma: Disruptive mutations in the TP53 gene are common. *Mod Pathol* 2017;30(7):1013–1020.
38. McDaniel AS, Hovelson DH, Cani AK, et al. Genomic profiling of penile squamous cell carcinoma reveals new opportunities for targeted therapy. *Cancer Res* 2015;75(24):5219–5227.
39. Necchi A, Giannatempo P, Lo Vullo S, et al. Panitumumab treatment for advanced penile squamous cell carcinoma when surgery ve chemotherapy have failed. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(3):231–236.
40. Burt LM, Shrieve DC, Tward JD. Stage presentation, care patterns, ve treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(1):94–100.
41. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. Penile cancer. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017:701–714.
42. Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 2005;46(9):1460–1465.
43. Graafland NM, Leijte JA, Valdés Olmos RA, et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009;56(2):339–345.
44. Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2009;104(5):640–644.
45. Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Versleigen MWJ, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography has high diagnostic value for pelvic ve distant staging in patients with high-risk penile carcinoma. *Euro Urol Focus* 2022;8(1):98–104.
46. Mohanty SK, Mishra SK, Bhardwaj N, et al. P53 ve p16ink4a as predictive ve prognostic biomarkers for nodal metastasis ve survival in a contemporary cohort of penile squamous cell carcinoma. *Clin Genitourinary Cancer* 2021;19(6):510–520.
47. Zargar-Shostari K, Sharma P, Spiess PE. Insight into novel biomarkers in penile cancer: Redefining the present ve future treatment paradigm? *Urol Oncol* 2018;36(10):433–439.
48. Korets R, Koppie TM, Snyder ME, et al. Partial penectomy for patients with squamous cell carcinoma of the penis: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3614–3619.
49. Marconnet L, Bouchot O, Culine S, et al. Treatment of lymph nodes in epidermoid carcinoma of the penis: Review of literature by the Committee of Cancerology of the French Association of Urology-External Genital Organs Group (CCAFU-OGE). *Prog Urol* 2010;20(5):332–342.
50. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012;62(5):923–928.
51. Hajiran A, Zemp L, Aydin AM, et al. Topical chemotherapy for penile carcinoma in situ: Contemporary outcomes ve reported toxicity. *Urol Oncol* 2021; 39(1):72.e1–e72.e5.
52. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992;19(2):291–304.
53. Chipollini J, Yan S, Ottenhof SR, et al. Surgical management of penile carcinoma in situ: Results from an international collaborative study ve review of the literature. *BJU Int* 2018;121(3):393–398.
54. Sheen MC, Sheu HM, Huang CH, et al. Penile verrucous carcinoma successfully treated by intra-aortic infusion with methotrexate. *Urology* 2003;61(6): 1216–1220.
55. Perez CA, Kraus FT, Evans JC, et al. Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy. *Radiology* 1966;86(1):108–115.
56. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis ve its therapeutic implications. *BJU Int* 2000;85(3):299–301.
57. Tang DH, Yan S, Ottenhof SR. Laser ablation as monotherapy for penile squamous cell carcinoma: A multi-center cohort analysis. *Urol Oncol* 2018;36(4):147–152.
58. Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol* 2014;192(1):120–125.
59. Kokorovic A, Duplisea J, Qiao W, et al. Oncologic outcomes ve subsequent treatment following organ sparing surgery for penile carcinoma: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol* 2021;39(5):302.e27.
60. Luzzago S, Serino A, Aurilio G, et al. Penile-sparing surgery for patients with superficial or initially invasive squamous cell carcinoma of the penis: Long term oncological outcomes. *Urol Oncol* 2021;39(10):736.e7.
61. Krieg R, Hoffman R. Current management of unusual genitourinary cancers. Part 1: Penile cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(10):1347–1352.
62. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiothérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(3):191–198.
63. McDougal WS. Preemptive lymphadenectomy markedly improves survival in patients with cancer of the penis who harbor occult metastases. *J Urol* 2005; 173(3):681.
64. Thuret R, Sun M, Leghezani G, et al. A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):439–446.
65. Chang EK, Sekar RR, Hold SK, et al. Underutilization of surgical standard of care for insured men with invasive penile cancer. *J Urol* 2021;8(3):348–354.
66. Correa AF, Handorf E, Joshi SS, et al. Differences in survival by receipt of lymph node dissection in patients with invasive penile cancer: Results from the national cancer database. *J Urol* 2018;199(5):1238–1244.
67. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2002;167(4):1638–1642.
68. Kharadjian TB, Matin SF, Pettaway CA. Early experience of robotic-assisted inguinal lymphadenectomy: Review of surgical outcomes relative to alternative approaches. *Curr Urol Rep* 2014;15(6):412.
69. Hu J, Li H, Cui Y, et al. Comparison of clinical feasibility ve oncological outcomes between video endoscopic ve open inguinal lymphadenectomy for penile cancer: A systemic review ve meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(22):e15862.
70. Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. Prospective validation of the association of local tumor stage ve grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma ve clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001;165(5):1506–1509.
71. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: Systemic review ve meta-analysis of the literature. *J Urol* 2012;187(1): 25–31.
72. Nazzani S, Catanzaro M, Biasoni D, et al. Clinical outcomes in clinical N0 squamous cell carcinoma of the penis according to nodal management: Early, delayed or selective (following Dynamic Sentinel Node Biopsy) Inguinal lymph node dissection. *J Urol* 2021;206(2):354–363.
73. Schmid SC, Seitz AK, Haller B, et al. Final results of the PräVAC trial: Prevention of wound complications following inguinal lymph node dissection in patients with penile cancer using epidermal vacuum-assisted wound closure. *World J Urol* 2021;39(2):613–620.
74. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, ve cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3851–3857.
75. Necchi A, Lo Vullo S, Nicolai N, et al. Prognostic factors of adjuvant taxane, cisplatin, ve 5-fluorouracil chemotherapy for patients with penile squamous cell carcinoma after regional lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(6):518–523.
76. Nicolai N, Sangalli LM, Necchi A, et al. A combination of cisplatin ve 5-fluorouracil with a taxane in patients who underwent lymph node dissection for nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis: Treatment outcome ve survival analyses in neoadjuvant ve adjuvant settings. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):323–330.
77. Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, et al. Nomogram-based prediction of overall survival after regional lymph node dissection ve the role of perioperative chemotherapy in penile squamous cell carcinoma: A retrospective multicenter study. *Urol Oncol* 2019;37(8):531.e7–e531.e15.
78. Winters BR, Kearns JT, Holt SK, et al. Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection? Findings from the National Cancer Database. *Urol Oncol* 2018;36(3):92.e11–e92.e16.
79. Johnson PAS, Boulware D, Djajadiningrat R, et al. Primary penile cancer: The role of adjuvant radiation therapy in the management of extranodal extension in lymph nodes. *Eur Urol Focus* 2019;5(5):737–741.
80. Necchi A, Lo Vullo S, Perrone F, et al. First-line therapy with dacitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: Results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study. *BJU Int* 2018;121(3):348–356.
81. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014;113(6):871–877.
82. Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, de Jong J, et al. Expression of programmed death ligand 1 in penile cancer is of prognostic value ve associated with HPV status. *J Urol* 2017;197(3 Pt 1):690–697.



Matthew T. Campbell, Jose A. Karam, ve Christopher J. Logothetis

Çeviren : Adil Bakır

GİRİŞ

Testis kanserleri, 15 ila 35 yaş arası erkekleri etkileyen en yaygın malign neoplazmdir. Testis kanserlerinin yaklaşık %90'ı germ hücreli tümörlerdir ve bunlar genel olarak seminom veya seminom dışı germ hücreli tümörler (NSGCT'ler) olarak sınıflandırılabilir. Bu bölümde erkek ekstraponadalgerm hücreli tümörler de tartışılmaktadır. Kadınlardaki analoggerm hücreli ve seks kordstromal tümörleri buraya dahil edilmemiştir, ancak çoğu durumda erkek ve kadınlar ortak bir biyoloji ve terapötik yaklaşımı paylaşmaktadır.

İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılında testis kanserinin tahmini insidansı 9.470 vaka ve buna bağlı 440 ölüm olmuştur.¹ Yaklaşık %95'lik kansere özgü sağkalım oranı, dünya çapında milyonlarca testis kanserinin hayatta kalmasına yol açmıştır.² İnsidans coğrafi bölgelere göre değişir; İskandinavya, İsviçre ve Almanya'da en yüksek, Afrika ve Asya'da en düşüktür.³ Testikülergerm hücreli tümörler en çok ergenler ve genç yetişkin erkekler arasında yaygın olmasına rağmen, potansiyel olarak her yaş ve genetik altyapıya sahip erkek çocuklarda ve yetişkin erkeklerde ortaya çıkabilir. Henüz keşfedilmemiş nedenlerden dolayı, testis germ hücreli tümörlerinin görülme sıklığı son 30 yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'nın büyük bir bölümünde artmıştır.⁴ Ayrıca, daha yüksek ortalama gelirli ülkelerde görülme sıklığında açıklanamayan bir artış olmasına rağmen, tedavinin iyileştirilmesiyle mortalite oranı stabilize olmuş veya iyileşmiştir. Batı ülkelerindeki germ hücreli tümörlü hastaların sonuçlarındaki bu iyileşme, mortalite oranının yüksek kaldığı, ortalama geliri daha düşük olan ülkelerle çelişmektedir.⁵

Risk Faktörleri

Aile geçmişinde birinci derece akrabasında testis germ hücreli tümör bulunan veya kişisel kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde germ hücreli tümör gelişme riski daha yüksektir.⁶ Testis kanserinden sağ kurtulanlar aynı zamanda kontralateral testislerde ikinci bir primer kanser gelişme riski altındadır. Bu risk faktörleri testis germ hücreli tümörlerinin genetik veya gelişimsel bir etiyolojisini akla getirmektedir. Henüz kesin bir doğum sonrası çevresel risk faktörü tanımlanmamış olsa da, İsveç'te yapılan bir araştırma, ağır esrar kullanımı ile testis kanserine yakalanma riski arasında bir korelasyon buldu.⁷

Amerika Birleşik Devletleri'nde testis kanseri, Afrika kökenli Amerikalılar arasında nadirdir ve en çok beyaz erkekler arasında yaygındır.⁸ Testis kanseri teşhisindeki ve coğrafi dağılımındaki bu ırksal eşitsizlik, beyaz fenotip ile genetik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir, ancak henüz yüksek penetranslı bir alel tanımlanmamıştır.⁴ Testikülergerm hücreli tümörlere sıklıkla intratübülergerm hücreli neoplazi (ITGCN) eşlik eder ve bu durum Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ergenlik sonrası erkeklerde germ hücreli neoplazi in situ (GCNIS) olarak yeniden sınıflandırıldı.⁹

Daha önce spermatositikseminomlar olarak adlandırılan spermatositik tümörler dışındaki tüm yetişkin germ hücreli tümörlerin GCNIS'den kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁰ Yaygın olarak kabul edilen teori, GCNIS'nin rahimde başladığı yönündedir.¹¹ GCNIS'in çok odaklılığı, testis içinde bir alan etkisi olduğunu düşündürür ve iki taraflı testis kanseri vakaları için mekanik bir açıklama sağlar.

Testis kanseri öyküsü olmayan erkeklerde bazen başka nedenlerle yapılan testis biyopsisi veya orşiektomi sırasında GCNIS'e rastlanır. Ultrasonda tesadüfen testikülermikrolitiazisin bulunması, diğer açılardan sağlıklı bir erkekte de GCNIS'in kanıtını sağlayabilir.¹²

Bu tür bireyler için testis kanseri riski belirlenmemiştir ancak bu kişilere potansiyel artan risk konusunda ve yeni testis semptomlarını bildirmeleri konusunda danışmanlık verilmelidir. Karşı tarafta GCNIS olduğu tespit edilen tek taraflı germ hücreli tümörlü erkeklerde, kontralateral testislerde 5 yıllık germ hücreli tümör gelişme riskinin %50 olduğu tarihsel olarak rapor edilmiştir.¹³

İLK GELİŞ VE YÖNETİM

Belirtiler ve Bulgular

Testis şişmesi en sık görülen şikayettir ve çoğu durumda bu semptom hastanın kendisi tarafından keşfedilir. Hastalar ayrıca basınç benzeri bir his, ağırlık veya hafif ile orta şiddette testis ağrısı da bildirebilirler. Bu bazen orşit veya epididimit ile karıştırılır ve başlangıçta antibiyotiklerle tedavi edilir. Akut veya şiddetli ağrı nadiren testis kanserinden kaynaklanır ve testis torsiyonu gibi farklı bir nedeni akla getirir. Bir neoplazmdan şüphelenildiğinde testis ultrason muayenesi yapılmalı ve testis içinde bir veya daha fazla hipoeoik lezyon görülmelidir. Ultrason, katı bir kitleyi kistik kitleden ve intratestiküler yerleşimden intraskrotal veya ekstratestiküler lokasyondan ayırır. Ultrasonografide testis içi katı kitlenin bir neoplazm olduğu varsayılır ve radikal inguinalorşiektominin bir göstergesidir.¹⁴

Hastaların yaklaşık %75'inde testis kitlesi vardır ve klinik metastaz kanıtı yoktur (klinik evre I). Diğerleri de semptomatik olabilen metastatik hastalıkla başvururlar. Primer tümörler, metastatik hastalığın varlığında bile küçük ve asemptomatik olabilir ve bazen "yanıp" sadece fibrotikskar (burned-out primer) bırakırlar. Bu tür vakalarda başvuru anında klinik semptomların kaynağı metastazlar olabilir ve semptomlar arasında sırt ağrısı, nefes darlığı, öksürük, jinekomasti, hemoptizi ve kilo kaybı yer alabilir.¹⁵ Testislerin ultrasonografisi, palpe edilebilen bir testis kitlesi olmasa bile tanının konulmasında yardımcı olur.¹⁴ Yüksek serum tümör belirteçlerinin saptanması, gizli bir testis primer veya ekstraponadalgerm hücreli tümörden şüphelenildiğinde de yardımcı olabilir.¹⁶

Teşhis

Radikal inguinalorşiektomi, solidintratestiküler kitle için standart tanı ve tedavi prosedürüdür.¹⁷ Transskrotal orşiektomi veya biyopsi, tümör hücrelerinin inguinal ve pelvik lenfatik drenaja yayılması ris-

TABLO 47.6**Dünya Sağlık Örgütü Testis Seks Kordonu ve Gonadal Stromal Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırması**

Leydig hücreli tümör
Malign Leydig hücreli tümör
Sertoli hücreli tümörler
Lipit zengin varyant Sertoli hücreli tümör
Sklerozan Sertoli hücreli tümör
Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör
Granüloza hücreli tümörler
Granüloza hücreli tümör
Erişkin tip granüloza hücreli tümör
Juvenil (çocuk tipi) granüloza hücreli tümör
Thekoma ya da fibroma grubu tümörler
Thekoma
Fibroma
İnkomplet diferansiye seks kord veya gonadal stromal tümör
Mikst formu seks kord/gonadal stromal tümörler
Malign seks kord/gonadal stromal tümörler
Germ hücre + seks kord/gonadal stromal komponentli tümörler
Gonadoblastom
Sınıflandırmamayan germ hücre–seks kord/gonadal stromal tümör

Eble JN, Sauter G, Epstein JI ve ark. tarafından düzenlenen, DSÖ Tümör Sınıflaması (İdrar Yolu ve Erkek Genital Organ Tümörlerinin Patolojisi ve Genetiği) başlıklı kaynaktan, 2004 tarihli IARC Yayını'ndan alınan izinle.

tastatik seks kordstomal tümörlerinin mitotan tedavisiyle ilgili bildirilen sonuçlar karışık, ancak özellikle steroid hormon fazlalığı semptomu olan fonksiyonel tümörler için düşünülebilir.

Granüloza Hücreli Tümörler

Testisin granüloza hücreli tümörleri nadirdir.¹⁶¹ Overingranüloza hücreli tümörlerine benzemektedirler. Tümörler östrojen salgılar ve hastalar jinekomasti ile başvurulabilirler. Tedavisi genellikle küratif olan radikal orşiektomidir. Granüloza hücreli tümör (juvenil tip), yenidoğanlarda en sık görülen testis neoplazmidir.

Gonadoblastom

Gonadoblastoma hem germ hücresi hem de seks kordstomal elemanlarını içerir.⁹ Testikülerdisgenezi ve karyotipik anomalilerle ilişkilidir. Primer tümörün germ hücre bileşeninin metastazı potansiyeli vardır.

Mezotelyoma

Tunikavajinalmezotelyoması testis ve spermatik kordu invaze edebilir.¹⁶² Tedavi, spermatikkord ve hemiskrotumun tamamen eksizyonu ile radikal orşiektomidir. LVI veya testis parankiminvazyonu olan hastalarda RPLND düşünülmelidir.

Rete Testis Adenokarsinomu

Rete testis adenokarsinomu kötü prognoza sahiptir.¹⁶³ Radyoterapi veya kemoterapiye yanıt vermez. Tedavisi radikal orşiektomidir ve hastaların %30 ila %50'si metastatik hastalıktan sonraki 1 yıl içinde ölür. RPLND seçilmiş hastalarda düşünülmelidir ve düşük hacimli metastatik hastalığı olan hastalarda küratif olabilir.

Epidermoid Kist

Epidermoid kist sıklıkla asemptomatiktir.¹⁶⁴ Palpasyonda sert ve keskin sınırları vardır ve ultrason muayenesinde kistik görünür. Germ hücreli tümörlerle ilişkisi belirsizdir ve ITGCN ile ilişkili değildir. Histolojik olarak kist skuamözepitel ile döşelidir ve komşu testis parankimibenignidir. Klinik gidişat iyi huyludur. Tümörün enükleasyonu veya radikal orşiektomi ile tedavi küratiftir.

Lenfoma

Lenfoma, testisin ağrısız büyümesiyle kendini gösterir ve bilateral olabilir.⁹ 50 yaş üstü erkeklerde testisin en sık görülen ikincil malignitesidir. Tipik olarak ilerlemiş sistemik hastalık ortamında ortaya çıkar ve sıklıkla merkezi sinir sistemi veya kemik iliği tutulumunun eşlik ettiği görülür.

Metastatik Karsinom

Metastatik karsinom nadiren primer testis kanseri ile karıştırılır. En sık ileri yayılmış hastalık ortamında ortaya çıkar. Tedavi primer tümörün tipine göre belirlenir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. Travis LB, Beard C, Allan JM, et al. Testicular cancer survivorship: Research strategies ve recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(15):1114–1130.
3. Bray F, Ferlay J, Devesa SS, et al. Interpreting the international trends in testicular seminoma ve nonseminoma incidence. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3(10):532–543.
4. Rapley EA, Nathanson KL. Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20(3):225–230.
5. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, et al. International variations ve trends in testicular cancer incidence ve mortality. *Eur Urol* 2014;65(6):1095–1106.
6. Husmann DA. Cryptorchidism ve its relationship to testicular neoplasia ve microlithiasis. *Urology* 2005;66(2):424–426.
7. Callaghan RC, Allebeck P, Akre O, et al. Cannabis use ve incidence of testicular cancer: A 42-year follow-up of Swedish men between 1970 ve 2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(11):1644–1652.
8. Ghazarian AA, Trabert B, Devesa SS, et al. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Andrology* 2015;3(1):13–18.
9. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system ve male genital Organs—prt a: Renal, penile, ve testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105.
10. Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):29.
11. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, et al. Molecular genetics of testicular germ cell tumors. *Am J Cancer Res* 2012;2(2):153–167.
12. Tan MH, Eng C. Testicular microlithiasis: Recent advances in understanding ve management. *Nat Rev Urol* 2011;8(3):153–163.
13. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jørgensen S, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: Study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6559):1398–1401.
14. Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, et al. Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: A clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep* 1998;5(6):1425–1429.
15. Chieffi P, Chieffi S, Franco R, et al. Recent advances in the biology of germ cell tumors: Implications for the diagnosis ve treatment. *J Endocrinol Invest* 2012;35(11):1015–1016.
16. Rao B, Pagliaro LC. Testicular germ cell tumors. In: Silverman P, ed. *Onco-logic Imaging: A Multidisciplinary Approach*. 1. Philadelphia: Elsevier; 2012. 335–357.
17. Richie JP. Surgical aspects in the treatment of patients with testicular cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5(6):1127–1142.
18. Chieffi P, Franco R, Portella G. Molecular ve cell biology of testicular

- germ cell tumors. *Int Rev Cell Mol Biol* 2009;278:277–308.
19. Lempiäinen A, Sankila A, Hotakainen K, et al. Expression of human chorionic gonadotropin in testicular germ cell tumors. *Urol Oncol* 2014;32(5):727–734.
 20. Gigantino V, La Mantia E, Franco R, et al. Testicular ve testicular adnexa tumors in the elderly. *Anticancer Drugs* 2013;24(3):228–236.
 21. Almstrup K, Hoei-Hansen CE, Wirkner U, et al. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res* 2004;64(14):4736–4743.
 22. Houldsworth J, Korkola JE, Bosl GJ, et al. Biology ve genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5512–5518.
 23. Alvarado-Cabrero I, Hernández-Toriz N, Paner GP. Clinicopathologic analysis of choriocarcinoma as a pure or predominant component of germ cell tumor of the testis. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):111–118.
 24. Ehrlich Y, Beck SDW, Ulbright TM, et al. Outcome analysis of patients with transformed teratoma to primitive neuroectodermal tumor. *Ann Oncol* 2010;21(9):1846–1850.
 25. Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF, et al. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4285–4291.
 26. Geurts van Kessel A, van Drunen E, de Jong B, et al. Chromosome 12q heterozygosity is retained in i(12p)-positive testicular germ cell tumor cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;40(1):129–134.
 27. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: Predisposition genes ve the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer* 2011;11(4):278–288.
 28. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors ve clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(2):R109–R121.
 29. Ma YT, Cullen MH, Hussain SA. Biology of germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(3):457–471, vii.
 30. Shen H, Shih J, Hollern DP, et al. Integrated molecular characterization of testicular germ cell tumors. *Cell Rep* 2018;23(11):3392–3406.
 31. Smiraglia DJ, Szymanska J, Kraggerud SM, et al. Distinct epigenetic phenotypes in seminomatous ve nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncogene* 2002;21(24):3909–3916.
 32. Netto GJ, Nakai Y, Nakayama M, et al. Global DNA hypomethylation in intratubular germ cell neoplasia ve seminoma, but not in nonseminomatous male germ cell tumors. *Mod Pathol* 2008;21(11):1337–1344.
 33. Litchfield K, Levy M, Huddart RA, et al. The genomic landscape of testicular germ cell tumours: From susceptibility to treatment. *Nat Rev Urol* 2016;13(7):409–419.
 34. Litchfield K, Levy M, Orlando G, et al. Identification of 19 new risk loci ve potential regulatory mechanisms influencing susceptibility to testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2017;49(7):1133–1140.
 35. Wang F, Liu A, Peng Y, et al. Diagnostic utility of SALL4 in extragonadal yolk sac tumors: An immunohistochemical study of 59 cases with comparison to placental-like alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, ve glypican-3. *Am J Surg Pathol* 2009;33(10):1529–1539.
 36. Bagrodia A, Lee BH, Lee W, et al. Genetic determinants of cisplatin resistance in patients with advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2016;34(33):4000–4007.
 37. Juliachs M, Muñoz C, Moutinho CA, et al. The PDGFRβ-AKT pathway contributes to CDDP-acquired resistance in testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(3):658–667.
 38. Feldman DR, Iyer G, Van Alstine L, et al. Presence of somatic mutations within PIK3CA, AKT, RAS, ve FGFR3 but not BRAF in cisplatin-resistant germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(14):3712–3720.
 39. Emerson RE, Ulbright TM. Intratubular germ cell neoplasia of the testis ve its associated cancers: The use of novel biomarkers. *Pathology* 2010;42(4):344–355.
 40. Cao D, Li J, Guo CC, et al. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33(7):1065–1077.
 41. Brimo F, Strigley JR, Ryan CJ, et al. Testis. 8th ed. MB A. ed. New York: Springer; 2017.
 42. Tickoo SK, Hutchinson B, Bacik J, et al. Testicular seminoma: A clinicopathologic ve immunohistochemical study of 105 cases with special reference to seminomas with atypical features. *Int J Surg Pathol* 2002;10(1):23–32.
 43. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, et al. Advanced seminoma-treatment results ve prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy ve for patients with recurrent disease: A single-institution experience in 145 patients. *Cancer* 2003;98(4):745–752.
 44. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International germ cell cancer collaborative group. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594–603.
 45. Vugrin D, Chen A, Feigl P, et al. Embryonal carcinoma of the testis. *Cancer* 1988;61(11):2348–2352.
 46. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* 2000;163(3):796–801.
 47. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4(1):155–160.
 48. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomised trial. *Lancet* 2005;366(9482):293–300.
 49. Regouc M, Belge G, Lorch A, et al. Non-coding microRNAs as novel potential tumor markers in testicular cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):749.
 50. Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, et al. Serum levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: Results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1412–1423.
 51. Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, et al. Diagnosis ve treatment of early stage testicular cancer: AUA guideline. *J Urol* 2019;202(2):272–281.
 52. Beard CJ, Travis LB, Chen MH, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: A population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013;119(15):2771–2777.
 53. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4906–4911.
 54. Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I testicular seminoma—risk of late relapse. *Can J Urol* 2002;9(5):1637–1640.
 55. Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, et al. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: Clinical outcomes ve prognostic factors for relapse in a large US cohort. *Am J Clin Oncol* 2014;37(4):356–359.
 56. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: Mature results on relapse ve contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29(8):957–962.
 57. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical Stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2017;35(2):194–200.
 58. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: A report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research ve Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005;23(6):1200–1208.
 59. Sharda NN, Kinsella TJ, Ritter MA. Adjuvant radiation versus observation: A cost analysis of alternate management schemes in early-stage testicular seminoma. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2933–2939.
 60. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429–1439.
 61. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354–1365.
 62. Nallu A, Mannuel HD, Hussain A. Testicular germ cell tumors: Biology ve clinical update. *Curr Opin Oncol* 2013;25(3):266–272.
 63. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: The Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol* 2011;59(4):556–562.
 64. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: Impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2781–2788.
 65. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, ve either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316(23):1435–1440.
 66. Behnia M, Foster R, Einhorn LH, et al. Adjuvant bleomycin, etoposide ve cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. The Indiana University experience. *Eur J Cancer* 2000;36(4):472–475.
 67. Swanson DA. Two courses of chemotherapy after orchidectomy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular tumours. *BJU Int* 2005;95(4):477–478.
 68. Albers P, Siener R, Krega S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin ve etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2966–2972.
 69. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: The SWENO-TECA management program. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2122–2128.
 70. Dearnaley DP, Fossa SD, Kaye SB, et al. Adjuvant bleomycin, vincristine ve cisplatin (BOP) for high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: A prospective trial (MRC TE17). *Br J Cancer*

- 2005;92(12):2107–2113.
71. Cullen M, Huddart R, Joffe J, et al. The 111 study: A single-arm, phase 3 trial evaluating one cycle of bleomycin, etoposide, ve cisplatin as adjuvant chemotherapy in high-risk, Stage I nonseminomatous or combined germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2020;77(3):344–351.
 72. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005;174(2):557–560; discussion 560.
 73. Eggener SE, Carver BS, Sharp DS, et al. Incidence of disease outside modified retroperitoneal lymph node dissection templates in clinical stage I or IIA nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol* 2007;177(3):937–942; discussion 42–43.
 74. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): Modifications of technique ve impact on ejaculation. *J Urol* 1993;149(2):237–243.
 75. Sheinfeld J. Mapping studies ve modified templates in nonseminomatous germ cell tumors. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(2):60–61.
 76. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, et al. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4365–4369.
 77. Davol P, Sumfest J, Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 2006;67(1):199.
 78. Williams SB, Lau CS, Josephson DY. Initial series of robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Eur Urol* 2011;60(6):1299–1302.
 79. Steiner H, Peschel R, Janetschek G, et al. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: A single-center 10-year experience. *Urology* 2004;63(3):550–555.
 80. Taylor J, Becher E, Wysock JS, et al. Primary robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection for men with nonseminomatous germ cell tumor: Experience from a multi-institutional cohort. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1403–1408.
 81. Flechtner HH, Fischer F, Albers P, et al. Quality-of-life analysis of the German prospective multicentre trial of single-cycle adjuvant BEP versus retroperitoneal lymph node dissection in clinical Stage I nonseminomatous germ cell tumours. *Eur Urol* 2016;69(3):518–525.
 82. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: Final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1101–1106.
 83. Chung PW, Warde PR, Panzarella T, et al. Appropriate radiation volume for stage IIA/B testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):746–748.
 84. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: Patterns of recurrence ve outcome of treatment. *Eur Urol* 2004;45(6):754–759; discussion 759–760.
 85. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies ve cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4370–4378.
 86. Thibault C, Fizazi K, Barrios D, et al. Compliance with guidelines ve correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. *Eur J Cancer* 2014;50(7):1284–1290.
 87. Albers P, Hiestar A, Siemer RG, et al. The PRIMETEST trial: Interim analysis of a phase II trial for primary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in stage II A/B seminoma patients without adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2019;37(7 suppl):507.
 88. Daneshmand S, Cary C, Masterson TA, et al. SEMS trial: Result of a prospective, multi-institutional phase II clinical trial of surgery in early metastatic seminoma. *J Clin Oncol* 2021;39(6 suppl):375.
 89. Kamran SC, Seisen T, Markt SC, et al. Contemporary treatment patterns ve outcomes for clinical Stage IS testicular cancer. *Eur Urol* 2018;73(2):262–270.
 90. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, et al. Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: Pattern ve prognostic factors for relapse. *J Clin Oncol* 2001;19(7):2020–2025.
 91. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy ve retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA ve IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5597–5602.
 92. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. European organization for research ve treatment of cancer genitourinary tract cancer collaborative group ve the medical research council testicular cancer working party. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):839–846.
 93. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, et al. Primary germ cell tumors of the mediastinum: II. Mediastinal seminomas—a clinicopathologic ve immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997;80(4):691–698.
 94. Oldenburg J, Alfseen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer ve minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3310–3317.
 95. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, et al. Etoposide ve cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9290–9294.
 96. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: A randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18(5):917–924.
 97. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide ve cisplatin versus etoposide ve carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993;11(4):598–606.
 98. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide ve either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: Final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97(8):1869–1875.
 99. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: A randomized Medical Research Council/European Organization for Research ve Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998;16(2):692–701.
 100. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy ve autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(3):247–256.
 101. Cafferty FH, White JD, Shamash J, et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine ve cisplatin/bleomycin, etoposide ve cisplatin) ve standard bleomycin, etoposide ve cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer* 2020;127:139–149.
 102. Beck SD, Patel MI, Sheinfeld J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: Clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004;171(1):168–171.
 103. Fizazi K, Culine S, Kramar A, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3868–3876.
 104. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): A phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1442–1450.
 105. Forquer JA, Harkenrider M, Fakiris AJ, et al. Brain metastasis from nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(11):1567–1580.
 106. Lortot Y, Pagliaro L, Fléchon A, et al. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2017;87:140–146.
 107. Rabbani F, Farivar-Mohseni H, Leon A, et al. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003;62(6):1092–1096.
 108. Goodarzi MO, Van Herle AJ. Thyrotoxicosis in a male patient associated with excess human chorionic gonadotropin production by germ cell tumor. *Thyroid* 2000;10(7):611–619.
 109. Giralat SA, Dexeus F, Amato R, et al. Hyperthyroidism in men with germ cell tumors ve high levels of beta-human chorionic gonadotropin. *Cancer* 1992;69(5):1286–1290.
 110. Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions ve a proposal for histopathologic classification ve clinical staging. *Cancer* 1997;80(4):681–690.
 111. McNeil MM, Leong AS, Sage RE. Primary mediastinal embryonal carcinoma in association with Klinefelter’s syndrome. *Cancer* 1981;47(2):343–345.
 112. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter’s syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987;5(8):1290–1294.
 113. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al. Chemotherapy of extragonadal germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1985;3(3):316–325.
 114. Rodney AJ, Tannir NM, Siefker-Radtke AO, et al. Survival outcomes for men with mediastinal germ-cell tumors: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urol Oncol* 2012;30(6):879–885.
 115. Nichols CR, Saxman S, Williams SD, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. A modern single institution experience.

- rience. *Cancer* 1990;65(7):1641–1646.
116. Fizazi K, Culine S, Droz JP, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: Results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16(2):725–732.
 117. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum ve retroperitoneum: Results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1864–1873.
 118. Radaideh SM, Cook VC, Kesler KA, et al. Outcome following resection for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors ve rising serum tumor markers post-chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(4):804–807.
 119. Moran CA, Suster S, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, ve combined nonteratoma germ cell tumors of the mediastinum—a clinicopathologic ve immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer* 1997;80(4):699–707.
 120. Li R, Duplisea JJ, Petros FG, et al. Robotic postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Eur Urol Oncol* 2011;4(4):651–658.
 121. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152(2 Pt 1):424–427.
 122. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Williams SD. VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1986;4(4):528–536.
 123. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990;66(12):2476–2481.
 124. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, ve cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6549–6555.
 125. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy ve stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357(4):340–348.
 126. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: Results ve prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1706–1713.
 127. Nieto Y, Tu SM, Bassett R, et al. Bevacizumab/high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplant for poor-risk relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;28(10):2125–2132.
 128. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, ve paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: A study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19(3):448–453.
 129. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(1):108–114.
 130. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25(5):513–516.
 131. Cooper MA, Einhorn LH. Maintenance chemotherapy with daily oral etoposide following salvage therapy in patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1167–1169.
 132. Vaughn DJ, Flaherty K, Lal P, et al. Treatment of growing teratoma syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(4):423–424.
 133. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: A Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29(1):209–214.
 134. Tsimberidou AM, Vo HH, Subbiah V, et al. Pembrolizumab in patients with advanced metastatic germ cell tumors. *Oncologist* 2021;26(7):e558–e1098.
 135. Necchi A, Giannatempo P, Raggi D, et al. An Open-label randomized phase 2 study of Durvalumab alone or in combination with tremelimumab in patients with advanced germ cell tumors (APACHE): Results from the first planned interim analysis. *Eur Urol* 2019;75(1):201–203.
 136. McGregor BA, Campbell MT, Xie W, et al. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab ve ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer* 2021;127(6):840–849.
 137. Eggener SE, Carver BS, Loeb S, et al. Pathologic findings ve clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007;109(3):528–535.
 138. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11(2):324–329.
 139. Eastham JA, Wilson TG, Russell C, et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994;43(1):74–80.
 140. Carver BS, Motzer RJ, Kondagunta GV, et al. Late relapse of testicular germ cell tumors. *Urol Oncol* 2005;23(6):441–445.
 141. Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor ve outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6999–7004.
 142. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1725–1732.
 143. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1513–1523.
 144. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer* 2017;123(20):4057–4065.
 145. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, ve quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359–1367.
 146. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82(1):51–77.
 147. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000;355(9209):1075–1076.
 148. Travis LB, Fossa SD, Sesso HD, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity ve ototoxicity: New paradigms for translational genomics. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):dju044.
 149. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, et al. Relationship between cisplatin administration ve the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24(6):918–924.
 150. Drögemöller BI, Brooks B, Critchley C, et al. Further investigation of the role of ACYP2 ve WFS1 pharmacogenomic variants in the development of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients. *Clin Cancer Res* 2018;24(8):1866–1871.
 151. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M, et al. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione S-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007;25(6):708–714.
 152. Kaasa S, Aass N, Mastekaasa A, et al. Psychosocial well-being in testicular cancer patients. *Eur J Cancer* 1991;27(9):1091–1095.
 153. Gritz ER, Wellisch DK, Wang HJ, et al. Long-term effects of testicular cancer on sexual functioning in married couples. *Cancer* 1989;64(7):1560–1567.
 154. Hellesnes R, Myklebust TÅ, Fosså SD, et al. Testicular cancer in the cisplatin Era: Causes of death ve mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3561–3573.
 155. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3386–3391.
 156. Nichols CR, Hoffman R, Einhorn LH, et al. Hematologic malignancies associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *Ann Intern Med* 1985;102(5):603–609.
 157. Ladanyi M, Samaniego F, Reuter VE, et al. Cytogenetic ve immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(3):221–227.
 158. Orazi A, Neiman RS, Ulbright TM, et al. Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1993;71(12):3873–3881.
 159. Di Tonno F, Tavolini IM, Belmonte P, et al. Lessons from 52 patients with leydig cell tumor of the testis: The GUONE (North-Eastern Uro-Oncological Group, Italy) experience. *Urol Int* 2009;82(2):152–157.
 160. Giglio M, Medica M, De Rose AF, et al. Testicular Sertoli cell tumours ve relative sub-types. Analysis of clinical ve prognostic features. *Urol Int* 2003;70(3):205–210.
 161. Miliaras D, Anagnostou E, Moysides I. Adult type granulosa cell tumor: A very rare case of sex-cord tumor of the testis with review of the literature. *Case Rep Pathol* 2013;2013:932086.
 162. Plas E, Riedl CR, Pflüger H. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: Review of the literature ve assessment of prognostic parameters. *Cancer* 1998;83(12):2437–2446.
 163. Perimenis P, Athanopoulos A, Speakman M. Primary adenocarcinoma of the rete testis. *Int Urol Nephrol* 2003;35(3):373–374.
 164. Anheuser P, Kranz J, Stolle E, et al. Testicular epidermoid cysts: A reevaluation. *BMC Urol* 2019;19(1):52.

Bölüm 5 JİNEKOLOJİK KANSERLERİ

48 Serviks Kanseri

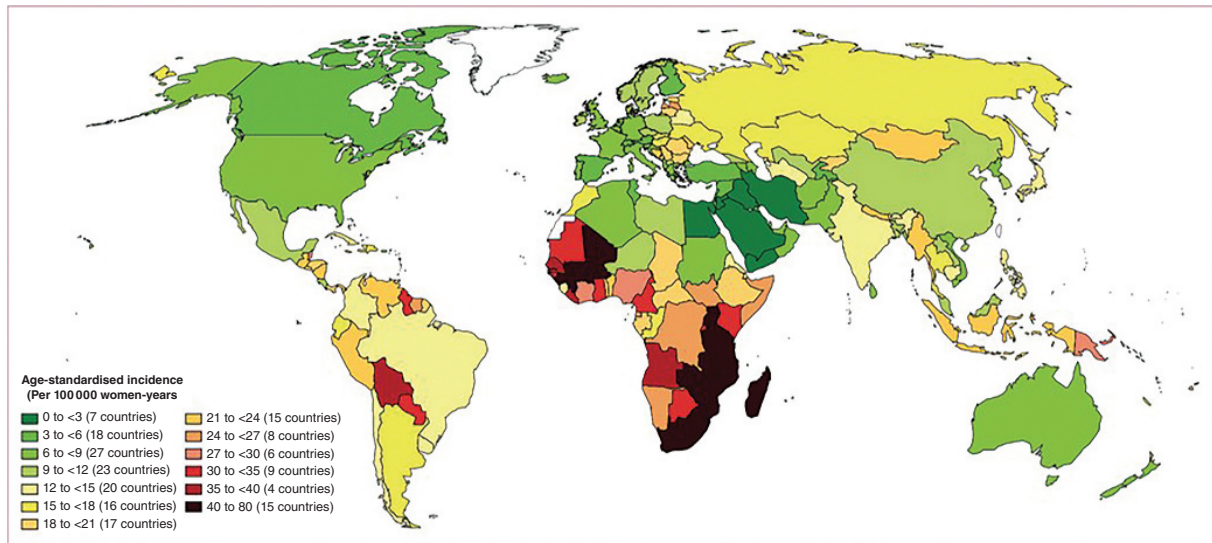
Kirsten Jorgensen, Jose Alejandro Rauh-Hain, ve Ann H. Klopp
Çevirenler : Şendağ Yaslıkaya, Batur Eryazar, İsmail Oğuz Kara

EPİDEMİYOLOJİ

Amerikan Kanser Derneği, 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 14.480 yeni invaziv servikal kanseri vakası teşhis edildiğini ve 4.290 kadının bu hastalıktan dolayı hayatını kaybettiğini bildirdi¹. Son yüzyılda gelişmiş ülkelerde, servikal kanserde genel olarak yaşa bağlı düzeltilmiş ölüm oranlarında bir azalma olduğu bildirildi, buna rağmen orta ve düşük gelirli ülkelerde anlamlı bir düşüş izlenmezken, servikal kansere bağlı ölümlerin global %90'ü künyü taşımaya devam etmektedir². Servikal kanser görülme sıklığı, 2000 yılında 471.000 vaka iken, bu 2008 yılında 529.000'e ve 2018 yılında ise 570.000'e ulaşarak, dünyada çapındaki kanser vaka ve ölümlerinin en sık dördüncü nedeni haline geldi³. Ayrıca squamoz hücreli servikal kanser görülme sıklığı azalırken, özellikle 55 yaş altı genç kadınlarda adenokanser insidansı artmaktadır. Bu artışın nedeni artan tarama programları, tarama teknolojilerindeki güncelleme ve risk faktörlerinde ki değişiklikler olarak sayılabilir de, henüz tam olarak nedeni anlaşılamamıştır⁴.

Servikal kanserler tüm dünyada küresel eşitsizliği açıkça yansıtan şekilde görülme sıklığı ve mortalitede önemli farklılıklar göstermektedir (Şekil 48.1). 2018 yılında yaklaşık 311.000 kadın servikal kansere bağlı ölmüş olup, servikal kanserlerden ölüm oranı, tüm kanserlerde bütün ülkelerin içinde en yüksek varyasyona sahiptir³. Dünya yaş ile standardize insidans oranları (ISIRs), 2018 yı-

lında İnsani Gelişim İndeksi (HDI) yüksek ülkelerde her 100.000'de kadın oranı 9,6 iken, düşük HDI olan ülkelerde bu oran 100.000'de 26,7'ye yükselmektedir³. En yüksek vakalar 100.000'de 40 oranı ile doğu, güney ve batı Afrika'da yer alırken, Çin ve Hindistan ise hem vakaların hem de ölüm yükünün %35'ine katkıda bulunmuştur. 2018 yılında 185 ülke arasında servikal kanser değerlendirilmesinde, tüm yaş grubu kadınlarda 98 (%52) ülkede ve 45 yaş altındaki kadınlarda 146 (%79) ülkede en sık görülen ilk 3 malignite içinde yer almıştır³. İnsidans ve mortalite oranlarındaki farklılıklar, belirli risk faktörlerine maruz kalma ve koruyucu önlemlere, tarama ve etkili tedaviye erişimdeki eşitsizliklerdeki farklılıkların yansıması olabilir. Dünya Sağlık Asamblesi, dünya çapında servikal kanserin önlenmesi ve iyileştirilmesinde küresel eşitsizliklerin ele alınması amacıyla Ağustos 2020'de Servikal Kanserin Ortadan Kaldırılmasına Yönelik Küresel Stratejiyi kabul etti. Bu stratejinin hedefi, tüm ülkelerde 100.000 kadından 4'ünden daha düşük bir insidans oranına ulaşmaktır. Bu yolda başarının üç temel anahtarı ise, kızların 15 yaşına kadar %90'ına insan papilloma virüsü (HPV) aşısı yapılması, 35 yaş sonrası kadınlarda %70'inin tarama programlarına alınması, 45 yaşına gelindiğinde ise prekanseröz lezyonu olan kadınların %90'ının ve invaziv kanseri olan kadınların %90'ının tedavi edilmesidir. Hedef, 2030 yılına kadar "90-70-90" hedeflerine ulaşarak 21. yüzyılın sonuna kadar servikal kanserin eliminasyonunu sağlamaktır².



Şekil 48.1 2018 yılı için ülkelere göre tahmini servikal kanserin yaşa standartlaştırılmış insidansının coğrafi dağılımını. (From Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):e191–e203.

aksine, antijenleri majör histokompatibilite kompleksinden (MHC) bağımsız bir şekilde doğrudan bağlayabilir; bu nedenle, çeşitli HLA tiplerine sahip hastalarda yüzeyde eksprese edilen hedeflerin çoğunu potansiyel olarak tespit edebilirler. Bu, tümör hücrelerinin MHC ile ilişkili antijenleri kaybetmesi durumunda bağışıklık gözetiminden kaçabilme olasılığının olduğu bir durumda, immünoterapi için özellikle önemlidir. GD2, prostat spesifik membran antijeni, MUC-1, mezotelin veya diğer pozitif belirteçler gibi antijenleri hedefleyen CAR'ların kullanıldığı devam eden faz I/II çalışmaları, bu teknolojilerin serviks kanserli kadınların yönetimindeki rolüne ilişkin daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Antikor-İlaç Konjugatları

Doku faktörü, koagülasyon kaskadında kilit rol oynayan bir hücre yüzey proteinidir ve çoğu servikal kanserde gözlenen yüksek eks-

presyon ile kanserle ilişkili sinyal yollarında, anjiyogenezde ve metastazda rol oynar.²¹⁶ Tisotumab vedotin, ilerlemiş solid tümörlü hastalarda faz I/II çalışmasında değerlendirilen monometil aurista-tin E benzeri bir antidoku faktör antikor-ilaç konjugatıdır.

Tekrarlayan veya metastatik SCC, adenokarsinom veya adenoskuamöz serviks kanseri olan; bevacizumab ile çift kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu olan (yerel standartlara göre uygunsa) ve tekrarlayan veya metastatik hastalık için daha önce iki veya daha az sistemik rejim almış olan 101 değerlendirilebilir hasta ile yapılan bir faz II çalışmada, doğrulanmış ORR %24 olup, 7 (%7) tam yanıt ve 17 (%17) kısmi yanıt elde edilmiştir.²¹⁷ Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak FDA, Eylül 2021'de tisotumab vedotine hızlandırılmış onay vermiştir. Önceden tedavi görmüş serviks kanserli hastalarda kemoterapiye karşı tisotumab vedotinin karşılaştırıldığı faz III çalışması devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination Initiative. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>. Accessed June 5, 2022.
3. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence ve mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e191–e203.
4. van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, et al. Increasing incidence of invasive ve in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. *Cancer Med* 2017;6(2):416–423.
5. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer* 2017;123(6):1044–1050.
6. Sheppard CS, El-Zein M, Ramanakumar AV, et al. Assessment of mediator of racial disparities in cervical cancer survival in the United States. *Int J Cancer* 2016;138(11):2622–2630.
7. Fleming S, Schluterman NH, Tracy JK, et al. Black ve white women Maryland receive different treatment for cervical cancer. *PLoS One* 2014;9(8):e104344.
8. Sharma C, Deutsch I, Horowitz DP, et al. Patterns of care ve treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. *Cancer* 2012;118(14):3618–3626.
9. Dalton HJ, Farley JH. Racial disparities in cervical cancer: Worse than wethought. *Cancer* 2017;123(6):915–916.
10. Zhang X, Zeng Q, Cai W, et al. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: Data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health* 2021;21(1):894.
11. Drolet M, Bénard E, Pérez N, et al. Population-level impact ve herdefects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review ve meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2019;394(10197):497–509.
12. Burd EM. Human papillomavirus ve cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:1, 1–17.
13. Farooq QA, Shaikat Z, Zhou T, et al. Inferring virus-host relationship between HPV ve its host Homo sapiens using protein interaction network. *Sci Rep* 2020;10(1):8719.
14. Wentzensen N, Vinokurova S, Doeberitz MK. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004;64(11):3878–3884.
15. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein ve its contribution to malignant progression. *Oncogene* 2001;20(54):7874–7887.
16. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338(7):423–428.
17. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii human papillomavirus cohort study. *Cancer Res* 2008;68(21):8813–8824.
18. Zhou C, Tuong ZK, Frazer IH. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell ve the local immune system. *Front Oncol* 2019;9:682.
19. Centers for Disease Control ve Prevention. Basic information about HPV ve Cancer. https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/index.htm. Accessed June 5, 2022.
20. Lewis RM, Laprise JF, Gargano JW, et al. Estimated prevalence ve incidence of disease-associated human papillomavirus types among 15- to 9-Year-olds in the United States. *Sex Transm Dis* 2021;48(4):273–277.
21. Williams VM, Filippova M, Soto U, et al. HPV-DNA integration ve carcinogenesis: Putative roles for inflammation ve oxidative stress. *Future Virol* 2011;6(1):45–57.
22. Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):862–874.
23. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, ve cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1105–1112.
24. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, ve risk of cervical cancer: A pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1023–1031.
25. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health* 2021;9(2):e161–e169.
26. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control: A Healthier Future for Girls ve Women.; 2013. Accessed November 28, 2021. https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf.
27. Roden R, Wu T-C. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):753–763.
28. Centers for Disease Control ve Prevention. HPV vaccination: What everyone should know. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html>. Accessed June 5, 2022.
29. Kaiser Family Foundation. The HPV vaccine: Access ve use in the U.S. <https://www.kff.org/womens-health-policy/fact-sheet/the-hpv-vaccine-access-and-use-in-the-u-s/>. Accessed June 5, 2022.
30. Centers for Disease Control ve Prevention. Birth-18 years immunization schedule. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>. Accessed June 5, 2022.
31. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy ve immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three ve two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020;38(6):1302–1314.
32. U.S. Food ve Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil9 to include individuals 27 through 45 years old. <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>. Accessed June 5, 2022.
33. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines—A review of the first decade. *Gynecol Oncol* 2017;146(1):196–204.
34. Haghsheenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, et al. Efficacy of human papillomavirus L1 protein vaccines (Cervarix ve Gardasil) in reducing the risk of cervical intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. *Int J Prev Med* 2017;8:44.
35. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papil-

- lomalavirus16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexistinginfection a randomized trial. *JAMA* 2007;298(7):743–753.
36. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol* 2013;130(2):264–268.
 37. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, et al. The use of both therapeutic ve prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Front Immunol* 2020;11:188.
 38. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide ve WHO ve UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med* 2021;144:106399.
 39. Richardson LA, Tota J, Franco EL. Optimizing technology for cervical cancer screening in high-resource settings. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011;6(3):343–353. Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med* 2017;98:5–14.
 41. U.S. Preventive Services Task Force, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;320(7):674.
 42. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: A historical perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4–5):359–372.
 43. Luff RD. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda workshop. *Am J Clin Pathol* 1992;98(2):152–154.
 44. Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, ve Explanatory Notes. 3rd ed. 2015 edition. New York: Springer; 2015.
 45. Davey DD, Souers RJ, Goodrich K, et al. Bethesda 2014 implementation and human papillomavirus primary screening: Practices of laboratories participating in the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(10):1196–1202.
 46. Alli PM, Ali SZ. Atypical squamous cells of undetermined significance—rule out high-grade squamous intraepithelial lesion: Cytopathologic characteristics and clinical correlates. *Diagn Cytopathol* 2003;28(6):308–312.
 47. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: Terminology for reporting results of cervical cytology: Cancer screening, prevention, control. *JAMA* 2002;287(16):2114–2119.
 48. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102–131.
 49. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: New Bethesda terminology and management guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58(6):399–406.
 50. Loureiro J, Oliva E. The spectrum of cervical glandular neoplasia ve issues in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(4):453–483.
 51. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix-uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(S1):28–44.
 52. Robert ME, Fu YS. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix—a review with emphasis on prognostic factors ve unusual variants. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:173–189.
 53. Eifel P, Levenback C. Cancer of the Female Lower Genital Tract. Ontario: BC Decker Inc; 2001;13–14.
 54. Salvo G, Odetto D, Saez Perrotta MC, et al. Measurement of tumor size in early cervical cancer: An ever-evolving paradigm. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(8):1215–1223.
 55. Jhingran A, Eifel PJ, Wharton JT, Tortolero-Luna G. Histologic classification of epithelial tumors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Published online 2003. Accessed November 28, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12450/>.
 56. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria ve classification: Validation ve interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019;43(1):75–83.
 57. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: A temporary review ve recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(suppl 1):S75–S91.
 58. Satoh, T, Takei Y, Treilleux I, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 suppl 3):S102–S108.
 59. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, et al. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, ve IVA carcinoma of the cervix: Extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis—a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):425–430.
 60. Choi HJ, Ju W, Myung SK, et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, ve positron emission tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010;101(6):1471–1479.
 61. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, et al. Sensitivity ve negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):96–101.
 62. Uzan C, Souadka A, Gouy S, et al. Analysis of morbidity ve clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer ve negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *Oncologist* 2011;16(7):1021–1027.
 63. Gee MS, Atri M, Bandos AI, et al. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical ve endometrial cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;287(1):176–184.
 64. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: Enter cross-sectional imaging. *Radiology* 2019;292(1):15–24.
 65. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. The FILM Trial: A randomized phase III multicenter study assessing near infrared fluorescence in the identification of sentinel lymph nodes (SLN). *Gynecol Oncol*. 2018;149(suppl 1):7.
 66. Tax C, Rovers MM, De Graaf C, et al. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step: A diagnostic review. *Gynecol Oncol* 2015;139(3):559–567.
 67. Lécure F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: Results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1686–1691.
 68. Favre G, Guani B, Balaya V, et al. Sentinel lymph-node biopsy in early-stage cervical cancer: The 4-year follow-up results of the Senticol 2 trial. *Front Oncol* 2020;10:621518.
 69. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer—a national prospective multicenter study (SENTIREC trial). *Gynecol Oncol* 2021;162(3):546–554.
 70. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1989;33(3):283–289.
 71. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: The case for lymph node debulking. *Cancer* 1998;82(11):2241–2248.
 72. Osborne EM, Klopp AH, Jhingran A, et al. Impact of treatment year on survival and adverse effects in patients with cervical cancer ve paraaortic lymph node metastases treated with definitive extended-field radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):e165–e173.
 73. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathologic study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):352–357.
 74. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ II, et al. Concurrent chemotherapy ve pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–1613.
 75. Ryu SY, Kim MH, Nam BH, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *Br J Cancer* 2014;110(2):278–285.
 76. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998;68(3):220–225.
 77. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63(3):304–311.
 78. Tian T, Gong X, Gao X, et al. Comparison of survival outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database: A propensity score matching study. *Infect Agent Cancer* 2020;15:33.
 79. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review ve meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802–5812.
 80. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, et al. Relationship between low hemoglobin levels ve outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: Has the impact of anemia

- been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(1):196–205.
81. Gien LT, Beauchemin M-C, Thomas G. Adenocarcinoma: A unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):140–146.
 82. Klopp AH, Eifel PJ. Biological predictors of cervical cancer response to radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(2):143–150.
 83. Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) ve vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):922–928.
 84. Gaffney DK, Holden J, Davis M, et al. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with diminished survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1213–1217.
 85. Oka K, Suzuki Y, Iida H, et al. Pd-ECGF positivity correlates with better survival, while iNOS has no predictive value for cervical carcinomas treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):217–221.
 86. Tsai CJ, Eifel PJ, Jhingran A, et al. Galectin-7 levels predict radiation response in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):645–649.
 87. Kobayashi Y, Yoshinouchi M, Tianqi G, et al. Presence of human papillomavirus DNA in pelvic lymph nodes can predict unexpected recurrence of cervical cancer in patients with histologically negative lymph nodes. *Clin Cancer Res* 1998;4(4):979–983.
 88. McIntyre JB, Wu JS, Craighead PS, et al. PIK3CA mutational status ve overall survival in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):409–414.
 89. Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; et al. Integrated genomic ve molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543(7645):378–384.
 90. Kidd EA, El Naqa I, Siegel BA, et al. FDG-PET-based prognostic nomograms for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127:1, 136–140.
 91. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012;83(1):185–190.
 92. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(2) CD001774 doi:10.1002/14651858.CD001774.pub2.
 93. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al. Treatment of (“bulky”) stage Ib cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine ve cisplatin prior toradical hysterectomy ve pelvic/para-aortic lymphadenectomy: A phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):362–369.
 94. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy ve radiotherapy inpatients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2018;36(16):1548–1555.
 95. Kenter G, Greggi S, Vergote I, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIB cervical cancer. EORTC 55994. *J Clin Oncol*, 2019;37(15 suppl) 5503–5503
 96. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results ve pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: A systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2016;106(5):1195–1211.e5.
 97. Plante M. Bulky early-stage cervical cancer (2–4 cm Lesions): Upfront radical trachelectomy or neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-preserving surgery: Which is the best option? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(4):722–728.
 98. Plante M, van Trommel N, Lheureux S, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2–4 cm) cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy ve Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEO-CON-F). APMHC, DGOG, GCI. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(5):969–975.
 99. Cheung LC, Egemen D, Chen X, et al. 2019 ASCCP Risk-Based management consensus guidelines: Methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):90–101.
 100. World Health Organization. *WHO Guidelines for the Use of Thermal Ablation for Cervical Pre-Cancer Lesions*. Geneva: World Health Organization; 2019.
 101. Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 ve IA2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2020;30(6):735–743.
 102. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JC, Zeferino LC, et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: Analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer*, 2015 May;25(4):694–698.
 103. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Rodolakis A, et al. Laser CO2 conization: Asafe mode of treating conservatively microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):229–233.
 104. Phongnarisorn C, Srisomboon J, Khunamornpong S, et al. The risk of residual neoplasia in women with microinvasive squamous cervical carcinoma and positive cone margins. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):655–659.
 105. Roman LD, Felix JC, Muddersbach LI, et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;90(5):759–764.
 106. Mathevet P, Dargent D, Roy M, et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: Cold knife, laser, ve LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54(2): 175–179.
 107. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, Tropé A, Lönnberg S. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2016;128(6):1265–1273.
 108. Kyrgiou M, Athanasios A, Paraskeva M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive ve early invasive disease according to cone depth: Systematic review ve meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i3633.
 109. Athanasios A, Veroniki AA, Efthimiou O, et al. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: Protocol for a systematic review ve network meta-analysis from the CIRCLe Group. *BMJ Open* 2019;9(8):e028008.
 110. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: Treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(6):505–509.
 111. Sopracordevole F, Chiossi G, Barbero M, et al. Surgical approach ve long term clinical outcome in women with microinvasive cervical cancer. *Anticancer Res* 2014;34(8):4345–4349.
 112. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;79(20):1895–1904.
 113. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1905–1914.
 114. Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes ve costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):5502–5502.
 115. Orr WJ Jr. *Complications in Gynecologic Surgery: Prevention, Recognition, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
 116. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman P, et al. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1130–1139.
 117. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet North Am Ed* 1997;350(9077):535–540.
 118. Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL, et al. Modified radical hysterectomy: Morbidity ve mortality. *Gynecol Oncol* 1995;59(2):277–282.
 119. Pieterse, QD, Maas CP, ter Kuile MM, et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, ve sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1119–1129.
 120. Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, et al. Fertility preservation inpatients with early cervical cancer: Radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):S25–S28.
 121. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, et al. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy—a systematic literature review. *Gynecol Oncol* 2013;131(1):77–82.
 122. Alexander-Sefre F, Chee N, Spencer C, et al. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy ve radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2006;101:3, 450–454.
 123. Salvo G, Ramirez PT, Leitao MM, et al. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: International Radical Trachelectomy Assessment Study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;226(1):97.e1–97.e16 doi:10.1016/j.ajog.2021.08.029.
 124. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: A prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(10):1317–1325.
 125. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, et al. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57(1):3–6.
 126. Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84(1):145–149.

127. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):475–480.
128. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007;110(6):1281–1286.
129. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):93–99.
130. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Conservative surgery in early stage cervical cancer: What percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 2010;119(2):183–186.
131. Grigsby PW, Pere, CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA ve carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol* 1991;21(2):375–378.
132. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol* 2006;65(1):169–176.
133. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation ve chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):721–728.
134. Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, et al. Postoperative chemoradiation therapy in high-risk cervical cancer: Re-evaluating the findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a large, population-based cohort. *Int J Radiat Oncol* 2015;93(5):1032–1044.
135. Huguet F, Cojocariu OM, Levy P, et al. Preoperative concurrent radiation therapy ve chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, ve IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1508–1515.
136. Huang H, Feng YL, Wan T, et al. Effectiveness of sequential chemoradiation vs concurrent chemoradiation or radiation alone in adjuvant treatment after hysterectomy for cervical cancer: The STARS phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(3):361–369.
137. Landoni F, Colombo A, Milani R, et al. Randomized study between radical surgery ve radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol* 2017;28(3):e34.
138. Park J-Y, Kim DY, Kim JH, et al. Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy. *Ann Oncol* 2010;21(5):994–1000.
139. Kives S, Lefebvre G, Clinical Gynaecology Committee. Supracervical hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(1):62–68.
140. Shen Z, Zhou Y, Cheng Y, et al. Retrospective analysis of surgery for cervical stump carcinoma at early stage. *Mol Clin Oncol* 2018;8:352–355.
141. Barillot I, Horiot JC, Cuisenier J, et al. Carcinoma of the cervical stump: A review of 213 cases. *Eur J Cancer* 1993;29(9):1231–1236.
142. Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: A review. *Int J Womens Health* 2014;6:555–564.
143. Fields EC, Weiss E. A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation ve management of cervical cancer. *Radiat Oncol* 2016;11(1):15.
144. Beharee N, Shi Z, Wu D, et al. Diagnosis ve treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med* 2019;8(12):5425–5430.
145. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy: Balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72(3):184–193.
146. Morice P, Uzan C, Gouy S, et al. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379(9815):558–569.
147. Sood AK, Sorosky JJ, Mayr N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: Prognostic variables ve delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):832–838.
148. Han J, Hu X, He X, et al. Cervical cancer in pregnancy: One case report and a review of current treatment recommendations. *Gynecol Pelvic Med* 2019;2.
149. Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med* 2021;384(1):42–50.
150. Matsuo K, Mandelbaum RS, Matsuzaki S, et al. Cesarean radical hysterectomy for cervical cancer in the United States: A national study of surgical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(5):507–511.e2.
151. Johansson ALV, Fredriksson I, Mellemejaer L, et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: An overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. *Eur J Cancer* 2021;155:106–115.
152. Cao L, Wen H, Feng Z, et al. Role of adjuvant therapy after radical hysterectomy in intermediate-risk, early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):52–58.
153. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy ve pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–183.
154. National Institutes of Health U.S. National Library of Medicine. Randomized phase III clinical trial of adjuvant radiation versus chemoradiation in intermediate risk, stage I/IIA cervical cancer treated with initial radical hysterectomy ve pelvic lymphadenectomy (NCT #01101451). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101451>. Accessed June 5, 2022.
155. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of tumor size ve morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(1):9–16.
156. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):538–547.
157. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with ve without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):343–353.
158. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic ve para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22(5):872–880.
159. Peterit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1301–1307.
160. Eifel PJ, Ho, A, Khalid N, et al. Patterns of radiation therapy practice for patients treated for intact cervical cancer in 2005 to 2007: A quality research in radiation oncology study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(2):249–256.
161. Peterit DG, Frank SJ, Viswanathan AN, et al. Brachytherapy: Where has it gone? *J Clin Oncol* 2015;33(9):980–982.
162. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):111–119.
163. Venkatesan AM, Menias CO, Jones KM, et al. MRI for radiation therapy planning in human papillomavirus-associated gynecologic cancers. *Radiographics* 2019;39(5):1476–1500.
164. Fontanilla HP, Klopp AH, Lindberg ME, et al. Anatomic distribution of [18F] fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes in patients with cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 2013;3(1):45–53.
165. Schernberg A, Bockel S, Annede P, et al. Tumor shrinkage during chemoradiation in locally advanced cervical cancer patients: Prognostic significance, and impact for image-guided adaptive brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):362–372.
166. Verma J, Sulman EP, Jhingran A, et al. Dosimetric predictors of duodenal toxicity after intensity modulated radiation therapy for treatment of the para-aortic nodes in gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(2):357–362.
167. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, ve adjuvant hysterectomy compared with radiation ve adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154–1161.
168. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144–1153.
169. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with ve without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20(4):966–972.
170. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group ve Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339–1348.
171. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8289–8295.
172. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin ve radiation followed by adjuvant gemcitabine ve cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678–1685.
173. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin ve radiation followed by adjuvant gemcitabine ve cisplatin versus concur-

- rent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678–1685
174. Mileschkin LR, Moore KN, Barnes E, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *J Clin Oncol* 2021;39(18 suppl):LBA3–LBA3.
 175. Kang S, Nam BH, Park JY, et al. Risk assessment tool for distant recurrence after platinum-based concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2369–2374.
 176. Swanick CW, Kowalczyk A, Sikorska K, et al. Comparison of computed-tomography- ve magnetic resonance imaging-based clinical target volume contours at brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(4):793–800.
 177. Koh V, Choo BA, Lee KM, et al. Feasibility study of toxicity outcomes using GEC-ESTRO contouring guidelines on CT based instead of MRI-based planning in locally advanced cervical cancer patients. *Brachytherapy* 2017;16(1):126–132.
 178. Hande V, Chopra S, Kalra B, et al. Point-A vs. volume-based brachytherapy for the treatment of cervix cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2022;170:70–78.
 179. Dimopoulos JCA, Lang S, Kirisits C, et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):56–63.
 180. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):412–419.
 181. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103(3):305–313.
 182. Dimopoulos JCA, Kirisits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary ve interstitial brachytherapy of cervical cancer: Clinical feasibility ve preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):83–90.
 183. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group ve the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60.
 184. Jhingran A, Eifel PJ. Perioperative ve postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I–III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1177–1183.
 185. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: Dosimetric ve clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):855–866.
 186. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3651–3657.
 187. Mirabeau-Beale KL, Viswanathan AN. Quality of life (QOL) in women treated for gynecologic malignancies with radiation therapy: A literature review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):403–409.
 188. Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM, et al. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy ve vaginal dilator use: Consensus using the Delphi method. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(8):1499–1506.
 189. Araya-Castro P, Sacomori C, Diaz-Guerrero P, et al. Vaginal dilator ve pelvic floor exercises for vaginal stenosis, sexual health ve quality of life among cervical cancer patients treated with radiation: Clinical report. *J Sex Marital Ther* 2020;46(6):513–527.
 190. Hata M, Koike I, Miyagi E, et al. Radiation therapy for patients with bone metastasis from uterine cervical cancer: Its role ve optimal radiation regimen for palliative care. *Anticancer Res* 2018;38(2):1033–1040.
 191. Corrigan KL, Yoder A, De B, et al. Long-term survival following definitive radiation therapy for recurrence or oligometastases in gynecologic malignancies: A landmark analysis. *Gynecol Oncol* 2022;164(3):550–557.
 192. Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(4):295–301.
 193. Lakhman Y, Nougaret S, Miccò M, et al. Role of MR imaging ve FDG PET/CT in selection ve follow-up of patients treated with pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Radiographics* 2015;35(4):1295–1313.
 194. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):546–551.
 195. Schmidt A-M, Imesch P, Fink D, et al. Indications ve long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):604–609.
 196. Diver EJ, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:693535.
 197. Chiva LM, Lapuente F, González-Cortijo L, et al. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: State of the art ve new achievements. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):S60–S66.
 198. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989;32(2):198–202.
 199. Cadron I, Van Gorp T, Amant F, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107(1):S113–S118.
 200. Brader KR, Morris M, Levenback C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: Factors determining response ve implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1879–1884.
 201. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113–3119.
 202. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626–4633.
 203. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649–4655.
 204. Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel ve carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):307–311.
 205. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2129–2135.
 206. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1069–1074.
 207. Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734–743.
 208. Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, et al. Genetic basis for PD-L1 expression in squamous cell carcinomas of the cervix ve vulva. *JAMA Oncol* 2016;2(4):518–522.
 209. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy ve safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470–1478.
 210. Wendel Naumann R, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety ve efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: Results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol* 2019;37.
 211. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856–1867.
 212. Stevanovic S, Draper LM, Langan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1543–1550.
 213. Stevanovic S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers. *Clin Cancer Res* 2019;25(5):1486–1493.
 214. Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, et al. Safety ve efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor-infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl):2538–2538.
 215. Doran SL, Stevanovic S, Adhikary S, et al. T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers: A first-in-human, phase I/II study. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2759–2768.
 216. Randall LM, Walker AJ, Jia AY, et al. Expanding our impact in cervical cancer treatment: Novel immunotherapies, radiation innovations, ve consideration of rare histologies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:252–263. doi:10.1200/edbk_320411.
 217. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy ve safety of tislelizumab in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV204/GOG-3023/ENGOT-cx6): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(5):609–619.



Hima Bindu Musunuru, John Austin Vargo, Alexander B. Olawaiye, ve Sushil Beriwal
Çevirenler : Yasemin Aydınalp Camadan, Şuhesa Ataş İpek, Ertuğrul Bayram, Tolga Köşeci

VAJİNA KARSİNOMU

Primer vajinal kanser, kadın üreme sisteminden kaynaklanan kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturan, %0,04 görülme sıklığı ve %0,02 mortalite oranıyla nadir görülen bir malignitedir. ¹

Epidemioloji

Vajinal kanser öncelikle yaşlı kadınlarda görülen bir hastalıktır ve insidansı altıncı ve yedinci dekatlarda en yüksek seviyeye ulaşır. Genç yaş grubunda teşhis edilen vajinal kanserler ya insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu² ya da annenin dietilstilbestrol (DES)'e maruz kalmasıyla ilişkilidir.³

Vajinal kanserin gelişimi için iki yol öne sürülmüştür: HPV'ye bağımlı ve HPV'den bağımsız. HPV DNA, konak hücre DNA'sına entegre edildiğinde kanserojen etkisi viral onkoproteinler E6 ve E7 aracılığıyla ortaya çıkar. E7 proteini retinoblastoma proteinine bağlanarak onu etkisiz hale getirir, hücre döngüsü kontrolünü etkiler ve tümör baskılayıcı protein p16'nın aşırı ekspresyonuna yol açar. E6 onkoproteini, p53 proteininin degradasyonuna neden olur ve bu da hücre döngüsü kontrolünün daha da bozulmasına yol açar.

Vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN), vajinal skuamöz hücreli karsinomun (SCC) öncü lezyonudur. İnsidansı sürekli olarak artarak 100.000 kadın başına yaklaşık 0,2 ila 0,3 vakaya ulaşır. VAIN sıklıkla servikal intraepitelyal neoplaziye veya vulvar intraepitelyal neoplaziye eşlik eder. Bu durumların hepsi, HPV enfeksiyonu veya immüno-supresyon da dahil olmak üzere benzer etiyolojiye sahiptir. Retrospektif çalışmalar, VAIN tanısı alan hastaların %5 ila %10'unda, ortalama tanı süresi yaklaşık 5 yıllık olan genital sistemin invaziv lezyonları geliştiğini göstermektedir. Bir çalışmada HPV 16/18'e karşı aşılama ile vajinal SCC'lerin yaklaşık %60'ının önlenilebileceği tahmin edilmiştir.

Vajinanın alt üçte birlik kısmında yer alan tümörler, diğer bölgedeki tümörlerle karşılaştırıldığında daha sıklıkla aşırı p53 ekspresyonuna, yüksek Ki-67 ekspresyonuna ve düşük E-cadherin ekspresyonuna sahiptir. ⁴ Vajinal SCC'de EGFR sıklıkla ve VEGF orta derecede eksprese edilir.

Doğal Tarihi ve Yayılma Şekli

Vajinal kanserlerin yaklaşık %50'si vajinanın üst üçte birlik kısmında, çoğunlukla arka duvarda ortaya çıkar.⁵ Tümörler ekzofitik veya ülseratif, infiltrate edici bir büyüme modeli sergileyebilir. Vajinal tümörler lokal invazyon ve/veya çeşitli yollardan yayılabilir. Direkt yayılım lateralde paravajinal dokulara, pelvik yan duvara, anterior-da mesaneye, uretraya ve posterior-da rektuma doğru olabilir. Vajinadan kaynaklanan tümörler yukarıya doğru yayılarak serviks ve uterusu da tutabilse de bu tür tümörler Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) kriterlerine göre serviks kanseri olarak sınıflandırılır.

Vajina, mukoza ve submukozada geniş bir anastomoz yapan lenfatik ağ ile beslenir. Vajinal kubbenin lenfatikleri alt servikste lenfatiklerle iletişim kurarak obturator ve hipogastrik düğümlere lateral olarak drene olur. Vajina arka duvarının lenfatikleri üst ve alt

gluteal düğümlere veya presakral düğümlere drene olabilirken ⁶ vajinanın alt üçte birlik kısmı pelvik düğümlere veya inguinofemoral lenf düğümlerine drene olabilir. ⁷

Vajinal kanserde lenf nodu metastazı tümörün evresine ve konumuna bağlıdır. Çalışmalar, pozitif pelvik nod görülme sıklığının evre I hastalığı olan hastalarda %14 civarında⁸, evre II hastalığı olanlarda ise %25 ile %30 arasında olduğunu ileri sürmektedir.⁹ İnguinal lenf nodu pozitifliği görülme oranının %17 olduğu, alt vajinal tümörü olan hastalarda bu riskin %38'e kadar çıktığı bildirilmektedir.⁸

Hematojen yayılım geç bir olaydır; en sık görülen bölge akciğer olup, bunu karaciğer ve kemik takip etmektedir. ¹⁰

Patoloji

Vajinal metastazlar primer vajinal malignitelerden daha yaygındır; vajinal malignitelerin %80'inden fazlası ya komşu tümörlerden doğrudan invazyonla ya da metastatik yayılımla gelişir. Primer vajinal malignitelerin yaklaşık %80 ila %90'ı SCC'dir.¹¹ Bu tümörler genel olarak nodüler, ülseratif veya ekzofitik olabilir. Vajinal SCC, iyi diferansiye (G1), orta derecede (G2) veya az farklılaşmış veya farklılaşmamış (G3) olarak derecelendirilebilir. Verrüköz karsinom, lokal agresif ancak düşük malignite potansiyeline sahip farklı bir SCC varyantıdır.

Primer vajinal neoplazmaların %5 ila %10'unu oluşturan vajinal adenokarsinomlar (VAC'ler)¹¹ çoğunlukla intrauterin DES'e maruz kalma sonrasında rapor edilir.¹² VAC'nin histolojik alt tipleri arasında berrak hücre, müsinöz, endometrioid ve farklılaşmamış karsinom bulunur.¹⁰

Primer vajinal melanomlar genital melanomların %20'sinden azını oluşturur. Bunlar nadiren KIT, NRAS, TP53, ATRX veya NF2 mutasyonları ile ilişkilidir.¹³ 5 yıllık sağkalım oranları %15 ile %20 arasında olduğundan kötü prognoza sahip olma eğilimindedirler.

Embriyonel rabdomiyosarkom (sarkom botryoides), genellikle 6 yaşından önce ortaya çıkan oldukça malign bir vajinal sarkomdur. Bu tümör vajinayı dolduran ve dışarı çıkan yumuşak nodüller oluşturur. Multimodal tedavinin kullanılmasıyla bu tümörün prognozu iyileşti.¹⁴

Tanı, Klinik Değerlendirme ve Evreleme

VAIN'li hastaların çoğu ve invaziv karsinomlu hastaların %20'sine kadarı başvuru sırasında asemptomatiktir. Bu vakalarda, karsinom genellikle anormal bir Pap testinin incelenmesi sırasında teşhis edilir. İnvaziv kanserli hastaların yaklaşık %50'si anormal vajinal kanama ile başvurur.

Hastaların ilk muayenesi, tüm vajinanın tam olarak görüntülenmesi ve bimanuel muayeneyi de içeren ayrıntılı bir pelvik muayeneden oluşmalıdır. Anestezi altında yapılan muayene, hastalığın tam boyutunun yeterli şekilde görüntülenmesini sağlamak için yararlı olabilir. Hastalık ön ve/veya arka vajinal duvarları içerdiğinde sistoüretroskopi ve rijit proktoskopi mesane ve/veya anorektal mukozanın değerlendirilmesinde yardımcı olur.

Hastalar tam kan sayımına ve tam bir biyokimyasal profile sahip olmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT), bölgesel yayılımı ve hid-

dogmasını sorgulatmıştır. Özetle, bu hastalar için agresif bir definitif tedavi güçlü bir şekilde düşünülmelidir.

Tedavi Komplikasyonları

En sık görülen ameliyat sonrası komplikasyonlar cinsel işlev bozukluğu ve psikososyal sorunlardır,¹²² bunu yara enfeksiyonu (%50'ye kadar), yaranın parçalanması, selülit, pelvik taban prolapsusu (sistose, rektose, uterin prolapsus: %28'e kadar) ve idrar veyagaita inkontinansı takip eder. Lenfödem, kasık diseksiyonu sonrası hastaların %14 ila %48'inde ortaya çıkan kronik, morbiditeye neden olan bir durumdur.

IMRT'nin, pelvisin postoperatif tedavisinde daha iyi mesane ve bağırsak yaşam kalitesi ve daha düşük derece 2 veya daha yüksek geç bağırsak toksisitesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir.^{124,125} Definitif dönemde IMRT, deri ve deri altı dokulara verilen RT dozunu azaltarak akut deri toksisitesini azaltabilir.⁸⁹ IMRT'nin diğer bir avantajı kemik iliğinin korunmasıdır, bu da daha düşük akut hematolojik toksisiteyi sağlar.¹²⁶ IMRT ayrıca pelvik yetmezlik(patolojik?) kırığı riskinin azalmasıyla da ilişkilidir (range 2% to 12%).¹²⁷

Vulva kanseri için haftalık sisplatin ile doz artırılmış IMRT'nin kullanıldığı çalışmalarda, akut grade 3 toksisite insidansı %29 idi ve temel olarak dermatit, ağrı ve gastrointestinal toksisiteden oluşuyordu. %6'sında geç grade 3 toksisite kaydedildi: vajinal stenoz (VS) ve perineal ağrıydı.¹²⁸

Pelvik RT vajinal toksisite ve VS ile ilişkilendirilmiştir.¹²⁸ Vajinal dilatörlerin VS'yi önlemek için etkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁹

Moleküler Faktörler ve Metastatik Hastalığın Tedavisi

Sistemik tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve/veya immünoterapi yer alır. Kemoterapiyle yanıt oranları

%15 ile %40 arasında değişmektedir. Yaygın olarak kullanılan rejimler arasında platin grubu/paklitaksel, sisplatin/vinorelbin, sisplatin/gecimitabin veya tek ajanlı paklitaksel yer alır.

HPV negatif VSCC'de, yüksek düzeyde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonu ilerlemiş hastalık, nodal metastaz ve daha kötü OS ile ilişkilidir. Birkaç küçük çalışma yinelenen VSCC de EGFR inhibitörlerinin kullanımını araştırdı.¹³⁰

Çok sayıda çalışma, RT'nin kanser hücrelerinin immünmikro çevresini harekete geçirmede önemli bir rol oynadığını göstermiştir. İmmünoterapinin kullanımı vulvar karsinomda gelişen bir araştırma alanıdır. Son faz II çalışmalar, HPV pozitif hastalarda tek ajanlı nivolumab ile cesaret verici sonuçlar bildirmiştir¹³¹ ve pembrolizumabın rolünü araştırmaktadır.^{132,133}

Ağırlıklı olarak HPV kaynaklı bir hastalık olan anal kanser çalışmalarından (NCT03233711 ve NCT04046133) elde edilen sonuçlara göre, eş zamanlı ve adjuvan immünoterapi, HPV kaynaklı vulvar karsinom için CRT bağlamında test edilmelidir. HPV kaynaklı kanserlerde PD(L)-1 inhibitörleri için prediktif biyobelirteçler ortaya çıkıyor.

VEGF-A'ya bağlanan humanize bir monoklonal antikor olan Bevacizumab, GOG 240 çalışmasının sonuçlarına göre kalıcı, tekrarlayan veya metastatik serviks kanseri olan hastalar için onaylanmıştır.¹³⁴ Bu çalışmadan yola çıkarak sisplatin/paklitaksel/bevasizumab, tekrarlayan/metastatik VSCC için sistemik tedavi seçeneklerine dahil edilmiştir. VVM'lerde en yaygın olarak KIT mutasyonları bulunur ve bunu TP53 ve NF-1 takip eder. KIT mutasyonlarını barındıran rezeke edilemeyen veya metastatik vajinal veya vulvar melanomlu hastalar, KIT veya MAPK hedefli tedavilerden potansiyel olarak fayda görebilir.¹³⁵

KAYNAKLAR

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
- Hellman K, Silfversward C, Nilsson B, et al. Primary carcinoma of the vagina: Factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956–96. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(3):491–501.
- Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the vagina. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S29–S42.
- Hellman K, Johansson H, Andersson S, et al. Prognostic significance of cell cycle- and invasion-related molecular markers and genomic instability in primary carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(1):41–51.
- Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: Prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):380–385.
- Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl 2):S84–S87.
- Park JM, Charnsangavej C, Yoshimitsu K, et al. Pathways of nodal metastasis from pelvic tumors: CT demonstration. *Radiographics* 1994;14(6): 1309–1321.
- Al-Kurdi M, Monaghan JM. Thirty-two years experience in management of primary tumours of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(11):1145–1150.
- Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: Analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995;56(1):45–52.
- Frank SJ, Deavers MT, Jhingran A, et al. Primary adenocarcinoma of the vagina not associated with diethylstilbestrol (DES) exposure. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):470–474.
- Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer* 1998;83(5):1033–1040.
- Herbst AL. Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. *Cancer* 1981;48(Suppl 2):484–488.
- Wang HY, Wu XY, Zhang X, et al. Prevalence of NRAS mutation, PD-L1 expression and amplification, and overall survival analysis in 36 primary vaginal melanomas. *Oncologist* 2020;25(2):e291–e301.
- Andrassy RJ, Wiener ES, Raney RB, et al. Progress in the surgical management of vaginal rhabdomyosarcoma: A 25-year review from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Surg* 1999;34(5):731–734; discussion 734–735.
- Taylor MB, Dugar N, Davidson SE, et al. Magnetic resonance imaging of primary vaginal carcinoma. *Clin Radiol* 2007;62(6):549–555.
- Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):733–737.
- American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging System, 2020.
- Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):138–147.
- Davis KP, Stanhope CR, Garton GR, et al. Invasive vaginal carcinoma: Analysis of early-stage disease. *Gynecol Oncol* 1991;42(2):131–136.
- Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, et al. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):37–45.
- Alonso I, Felix A, Torne A, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):194–199.
- Brunner AH, Grimm C, Polterauer S, et al. The prognostic role of human papillomavirus in patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(5):923–929.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1266–1297.
- Rhodes HE, Chenevert L, Munsell M. Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3): Comparing clinical outcomes of treatment with intravaginal estrogen. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18(2):115–121.
- Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FL, et al. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer* 2019;145(1):78–86.
- Cheng D, Ng TY, Ngan HY, et al. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(7):648–652.
- Piovano E, Macchi C, Attamante L, et al. CO2 laser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: Effectiveness and predictive factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(4):383–388.
- Tranoulis A, Laios A, Mitsopoulos V, et al. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia—A systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;218:129–136.
- Fiascone S, Vitonis AF, Feldman S. Topical 5-fluorouracil for women with

- high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2017;130: 1237–1243.
30. MacLeod C, Fowler A, Dalrymple C, et al. High-dose-rate brachytherapy in the management of high-grade intraepithelial neoplasia of the vagina. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):74–77.
 31. Song JH, Lee JH, Lee JH, et al. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat* 2014;46(1):74–80.
 32. Barcellini A, Lecchi M, Tenconi C, et al. High-dose-rate brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: A dosimetric analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2019;11(2):146–151.
 33. B, et al. 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN3. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):105–111.
 34. Blanchard P, Monnier L, Dumas I, et al. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Oncologist* 2011;16(2): 182–188.
 35. Yang J, Delara R, Magrina J, et al. Management ve outcomes of primary vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159(2):456–463.
 36. Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group – ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiother Oncol* 2020;145:36–44.
 37. Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy* 2012;11(1):68–75.
 38. Westerveld H, Schmid MP, Nout RA, et al. Image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) for primary vaginal cancer: Results of the International Multicenter RetroEMBRACE cohort study. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1459.
 39. Orton A, Boothe D, Williams N, et al. Brachytherapy improves survival in primary vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2016;141:501–506.
 40. Reshko LB, Gaskins JT, Metzinger DS, et al. The impact of brachytherapy boost ve radiotherapy treatment duration on survival in patients with vaginal cancer treated with definitive chemoradiation. *Brachytherapy* 2021;20:75–84.
 41. Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, et al. Adoption ve impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecol Oncol* 2014;135(3):495–502.
 42. Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA, et al. Carcinoma of the vagina—Experience at the Princess Margaret Hospital (1974–1989). *Gynecol Oncol* 1995;56(3):435–443.
 43. Goodman CD, Mendez LC, Velker V, et al. 3D image-guided interstitial brachytherapy for primary vaginal cancer: A multi-institutional experience. *Gynecol Oncol* 2021;160(1):134–139.
 44. Small W Jr, Bosch WR, Harkenrider MM, et al. NRG oncology/RTOG consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity modulated pelvic radiation therapy in postoperative treatment of endometrial ve cervical cancer: An update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(2):413–424.
 45. Kim CH, Olson AC, Kim H, et al. Contouring inguinal ve femoral nodes; how much margin is needed around the vessels? *Pract Radiat Oncol* 2012;2(4):274–278.
 46. Berger T, Seppenwoolde Y, Potter R, et al. Importance of technique, target selection, contouring, dose prescription, ve dose-planning in external beam radiation therapy for cervical cancer: Evolution of practice from EMBRACE-I to II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):885–894.
 47. Vargo JA, Kim H, Choi S, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: Analysis of regional control ve recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1091–1098.
 48. Manuel MM, Cho LP, Catalano PJ, et al. Outcomes with image-based interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Radiother Oncol* 2016;120(3):486–492.
 49. Gebhardt BJ, Vargo JA, Kim H, et al. Image-based multichannel vaginal cylinder brachytherapy for the definitive treatment of gynecologic malignancies in the vagina. *Gynecol Oncol* 2018;150(2):293–299.
 50. Kim H, Rajagopalan MS, Houser C, et al. Dosimetric comparison of multichannel with one single-channel vaginal cylinder for vaginal cancer treatments with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2014;13(3):263–267.
 51. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, et al. Dose-effect relationship ve risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016;118(1):160–166.
 52. Westerveld H, de Leeuw A, Kirchheiner K, et al. Multicentre evaluation of a novel vaginal dose reporting method in 153 cervical cancer patients. *Radiother Oncol* 2016;120(3):420–427.
 53. Perrone AM, Ferioli M, Galuppi A, et al. Palliative treatment with electrochemotherapy in recurrent ve metastatic vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(7):939–946.
 54. Dimopoulos JC, Schmid MP, Fidarova E, et al. Treatment of locally advanced vaginal cancer with radiochemotherapy ve magnetic resonance image-guided adaptive brachytherapy: Dose-volume parameters ve first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1880–1888. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.049.
 55. Huertas A, Dumas I, Escande A, et al. Image-guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancers: A monocentric experience. *Brachytherapy* 2018;17(3):571–579. doi: 10.1016/j.brachy.2018.01.005.
 56. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
 57. Brusen Villadsen A, Bundgaard-Nielsen C, Ambuhl L, et al. Prevalence ve type distribution of human papillomavirus infections in Danish patients diagnosed with vulvar squamous cell tumors ve precursors. *Gynecol Oncol Rep* 2021;37:100828.
 58. Hagedorn M, Goluke T, Mall G. [Lichen sclerosus ve squamous cell carcinoma of the vulva]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:864–868.
 59. Williams EA, Werth AJ, Sharaf R, et al. Vulvar squamous cell carcinoma: Comprehensive genomic profiling of HPV+ versus HPV- forms reveals distinct sets of potentially actionable molecular targets. *JCO Precis Oncol* 2020;4:PO.19.00406.
 60. Carlson JA, Amin S, Malfetano J, et al. Concordant p53 ve mdm-2 protein expression in vulvar squamous cell carcinoma ve adjacent lichen sclerosus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001;9(2):150–163.
 61. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807–810.
 62. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:11–14.
 63. Koss LG, Brockunier A Jr. Ultrastructural aspects of Paget's disease of the vulva. *Arch Pathol* 1969;87(6):592–600.
 64. Mert I, Semaan A, Winer I, et al. Vulvar/vaginal melanoma: An updated surveillance epidemiology ve end results database review, comparison with cutaneous melanoma ve significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(6):1118–1125.
 65. Visco AG, Del Priore G. Postmenopausal Bartholin gland enlargement: A hospital-based cancer risk assessment. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):286–290.
 66. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):309–314.
 67. Skala SL, Ebbott JA, Zhao L, et al. Predictive value of an alternative strategy for measuring depth ve size of stage 1 vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(3):265–271.
 68. Kupperts V, Stiller M, Somyville T, et al. Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality ve grade of disease. *J Reprod Med* 1997;42(3):140–144.
 69. Viswanathan C, Kirschner K, Truong M, et al. Multimodality imaging of vulvar cancer: Staging, therapeutic response, ve complications. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1387–1400.
 70. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993;49(3):279–283.
 71. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):179–184.
 72. Kamran MW, O'Toole F, Meghan K, et al. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy ve inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: A correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:230–235.
 73. Garganese G, Collarino A, Fragomeni SM, et al. Groin sentinel node biopsy ve (18)F-FDG PET/CT-supported preoperative lymph node assessment in cN0 patients with vulvar cancer currently unfit for minimally invasive inguinal surgery: The GroSNaPET study. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(9):1776–1783.
 74. Klapdor R, Wolber L, Hanker L, et al. Predictive factors for lymph node metastases in vulvar cancer: An analysis of the AGO-CaRe-1 multicenter study. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):565–570.
 75. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology ve Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997–1003; discussion 1003–1004.
 76. Polterauer S, Schwameis R, Grimm C, et al. Lymph node ratio in inguinal lymphadenectomy for squamous cell vulvar cancer: Results from the AGO-CaRe-1 study. *Gynecol Oncol* 2019;153:286–291.
 77. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):537–546.
 78. Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):266–275.
 79. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):8–14.
 80. Dohopolski MJ, Horne ZD, Pradhan D, et al. The prognostic significance of p16 status in patients with vulvar cancer treated with vulvectomy ve adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(1):152–160.
 81. Allo G, Yap ML, Cuartero J, et al. HPV-independent vulvar squamous cell carcinoma is associated with significantly worse prognosis compared with HPV-associated tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39(4):391–399.
 82. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV ve p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):649–656.
 83. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:43–47.
 84. Thuesen B, Andreasson B, Bock JE. Sexual function ve somatopsychic reactions after local excision of vulvar intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(2):126–128.
 85. Tristram A, Hurt CN, Madden T, et al. Activity, safety, ve feasibility of cido-

- fovir ve imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT(3) VIN): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1361–1368.
86. Krupp PJ, Bohm JW. 5-fluorouracil topical treatment of in situ vulvar cancer. A preliminary report. *Obstet Gynecol* 1978;51:702–706.
 87. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018;148(1):126–131.
 88. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence ve long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021;148:90–98.
 89. Beriwal S, Shukla G, Shinde A, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy ve chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: Analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1269–1274.
 90. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: Improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(2):381–389.
 91. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:489–495.
 92. Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, et al. Relationship of margin status ve radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):545–549.
 93. Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, et al. Adjuvant radiation therapy for margin-positive vulvar squamous cell carcinoma: Defining the ideal dose-response using the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):107–117.
 94. Woelber L, Prieske K, Eulenburg CZ, et al. Adjuvant radiotherapy ve local recurrence in vulvar cancer – A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol* 2022;164(1):68–75.
 95. Ashmore S, Crafton SM, Miller EM, et al. Optimal overall treatment time for adjuvant therapy for women with completely resected, node-positive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2021;161(1):63–69.
 96. Woelber L, Eulenburg C, Kosse J, et al. Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer – A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):571–576.
 97. Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH, et al. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):419–424.
 98. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(2):389–396.
 99. Koh WJ, Chiu M, Stelzer KJ, et al. Femoral vessel depth ve the implications for groin node radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:969–974.
 100. Beriwal S, Coon D, Heron DE, et al. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):291–295.
 101. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node positive vulvar cancer: The AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3):dju426.
 102. Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):365–372.
 103. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in Vulvar cancer: Systematic review ve meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2837–2846.
 104. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping ve sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3786–3791.
 105. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):155–159.
 106. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis ve chances of non-sentinel-node involvement ve survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010;11(7):646–652.
 107. Glaser S, Olawaiye A, Huang M, et al. Inguinal nodal region radiotherapy for vulvar cancer: Are we missing the target again? *Gynecol Oncol* 2014;135(3):583–585.
 108. Richman AH, Vargo JA, Ling DC, et al. Dose-escalated intensity modulated radiation therapy in patients with locally-advanced vulvar cancer—does it increase response rate? *Gynecol Oncol* 2020;159(3):657–662.
 109. Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, et al. Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021;39:3623–3632.
 110. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):79–85.
 111. Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy ve weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):529–533. doi:10.1016/j.jgyno.2011.11.003.
 112. Rao YJ, Chundury A, Schwarz JK, et al. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique ve outcomes. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(2):148–158. doi:10.1016/j.adro.2017.02.006.
 113. Rishi A, Rollins M, Ahmed KA, et al. High-dose intensity-modulated chemoradiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: Outcome ve toxicity. *Gynecol Oncol* 2020;156(2):349–356. doi:10.1016/j.jgyno.2019.11.027.
 114. Thacker NG, Klopp AH, Jhingran A, et al. Survival outcomes for patients with stage IVB vulvar cancer with grossly positive pelvic lymph nodes: Time to reconsider the FIGO staging system? *Gynecol Oncol* 2015;136(2):269–273. doi:10.1016/j.jgyno.2014.12.013.
 115. Stecklein SR, Frumovitz M, Klopp AH, et al. Effectiveness of definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vulva with gross inguinal lymphadenopathy. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):474–479.
 116. van Triest B, Rasing M, van der Velden J, et al. Phase II study of definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell cancer of the vulva: An efficacy study. *Gynecol Oncol* 2021;163(1):117–124.
 117. Dyer BA, Jenshus A, Mayadev JS. Integrated skin flash planning technique for intensity-modulated radiation therapy for vulvar cancer prevents marginal misses ve improves superficial dose coverage. *Med Dosim* 2019;44:7–10.
 118. Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, et al. Consensus recommendations for radiation therapy contouring ve treatment of vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1191–200.
 119. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68(6):733–740.
 120. Mohamed S, Fokdal L, Assenolt MS, et al. Dosimetric impact of edema on inguinal lymph node boost in locally advanced vulvar cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2021;22:315–319.
 121. Thaker NG, Klopp AH, Jhingran A, et al. Survival outcomes for patients with stage IVB vulvar cancer with grossly positive pelvic lymph nodes: Time to reconsider the FIGO staging system? *Gynecol Oncol* 2015;136(2):269–273.
 122. Jefferies H, Clifford C. Aloneness: the lived experience of women with cancer of the vulva. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011;20(6):738–746.
 123. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244—The Lymphedema ve Gynecologic Cancer (LEG) Study: Incidence ve risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol* 2020;156(2):467–474.
 124. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2538–2544.
 125. Chopra S, Gupta S, Kannan S, et al. Late toxicity after adjuvant conventional radiation versus image-guided intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer (PARCER): A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3682–3692.
 126. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: A phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):83–90.
 127. Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, et al. Pelvic insufficiency fractures after external beam radiation therapy for gynecologic cancers: A meta-analysis ve meta-regression of 3929 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(3):475–484.
 128. Damast S, Jeffery DD, Son CH, et al. Literature review of vaginal stenosis ve dilator use in radiation oncology. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(6):479–491.
 129. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;51(8):1393–1402.
 130. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):141–146.
 131. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety ve efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: Results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2825–2834.
 132. Yeku O, Russo AL, Lee H, et al. A phase 2 study of combined chemoinmunotherapy with cisplatin-pembrolizumab ve radiation for unresectable vulvar squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2020;18(1):350.
 133. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, ve tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 2019;37(4):318–327.
 134. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734–743.
 135. Zarei S, Voss JS, Jin L, et al. Mutational profile in vulvar, vaginal, ve urethral melanomas: Review of 37 cases with focus on primary tumor site. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39(6):587–594.



Kaled M. Alektiar, Nadeem R. Abu-Rustum, ve Vicki Makker
Çevirenler : Mehmet Mutlu Kidi, Hatice Asoğlu Rüzgar, Ertuğrul Bayram

EPİDEMİYOLOJİ

Endometrial kanser, en yaygın jinekolojik malignite olup Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda en sık tanı konulan dördüncü kanserdir. Amerikan Kanser Derneği, 2022 yılında 65.950 yeni vaka ve 12.550 ölüm olacağını tahmin etmektedir.¹ Endometrial kanser için ortalama tanı yaşı 63'tür, ancak 50 yaşın altındaki kadınlarda vaka sayısında sürekli bir artış olduğu görülmektedir.² Her 35 kadından birinin (%2,8) yaşamı boyunca endometrial kansere yakalanma olasılığı vardır. Bu hastalıktan ölüm oranı her yıl yaklaşık %2 oranında artıyor gibi görünmektedir¹ ve ırklar arası eşitsizlik ile sosyoekonomik ve coğrafi farklılıklar, endometrial kanserle ilişkili insidans ve mortalitede önemli belirleyicilerdir.³ Endometrioid adenokarsinomların aksine, non-endometrioid alt tiplerin insidansı 2000'den 2015'e kadar yılda yaklaşık %2,9 oranında artmıştır. Ayrıca, bu çalışma döneminde siyahi kadınlarda (100.000 kadın başına 25,9) beyaz kadınlara (11,4), Hispanik kadınlara (10,1) ve Asya/Pasifik Adalı kadınlara (7,5) kıyasla daha yüksek oranda non-endometrioid alt tipleri görülmüştür.³

Endometrial kanserin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte kronik progesteron ile karşılanmamış östrojenik stimülasyon ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Normal endometrium hormonal olarak duyarlı bir dokudur; östrojenik stimülasyon hücresel büyüme ve glandüler proliferasyon yaratarak progesteronun olgunlaşma etkileri ile döngüsel olarak dengelenir. Menarş ve menopoz genellikle ovulasyonun olmaması veya düzensiz olması ile ilişkili olduğundan, erken menarş veya geç menopoz yaşayan kadınların ek östrojenik maruziyet yaşama olasılığı ve dolayısıyla endometrial kanser gelişme riski daha yüksektir. Nulliparite, kısmen anovulatuvar adet döngülerine bağlı olarak endometrial kanser riskinin artmasıyla da ilişkilidir. Obezite, endometrial kanser için en güçlü risk faktörlerinden biridir ve ABD'deki vakaların yaklaşık %57'sinin sebebidir. BKİ'deki her 5 birimlik artış için endometrial kanser gelişme riskinin yaklaşık %50 oranında arttığı tahmin edilmektedir.² Morbid obez kadınlar, muhtemelen adipositleri adrenal kaynaklı androstenedionu dolaşımdaki zayıf bir östrojen olan östrona dönüştürdüğü için endometrial kanser açısından en yüksek risk altındaki gruptur. Obezite ile ilişkili hiperglisemi, insülin direnci ve IGF-1 sinyalizasyonunda ortaya çıkan anormallikler, mTOR (the mammalian target of rapamycin) yolağını aktive edebilir ve hücre proliferasyonunun artışını uyarabilir. İnflamasyon ve oksidatif stresin yanı sıra sitokinler, steroid hormonlar ve adipokin patofizyolojisindeki değişiklikler obez kadınlarda endometrial onkogenezi tetikleyebilir.⁴ İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus ve hipertansiyon da büyük ölçüde obeziteye sekonder olarak endometrial kanser riskini artırmaktadır. Sadece östrojen hormon replasman tedavisi ve ardından oral kontraseptif kullanımı endometrial kanser riskini anlamlı ölçüde arttırırken, kombine preparatların (yani progesteron içeren) koruyucu etkisi vardır.²

Meme kanseri olan hastalarda tamoksifen kullanımı endometrial kanser riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Premenopozal ka-

dınlarda tamoksifenin antiöstrojenik etkisi vardır, ancak postmenopozal kadınlarda östrojen reseptörlerinin upregülasyonu nedeniyle zayıf bir östrojenik etki yaratır. Tamoksifen kullanımının endometrioid ve non-endometrioid endometrial kanser gelişim riskini iki katına çıkardığı tahmin edilmektedir. Tamoksifen 5 yıldan uzun süre kullanıldığında bu risk dört katına çıkar.²

Tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %3'ü (50 yaşın altındaki kişilerde %9'u) Lynch sendromu veya herediter non-polipozis kolorektal kanserle ilişkilidir.² Lynch sendromu, DNA mismatch (yanlış eşleşme) tamir genlerinden (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) birinde germline mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant kalıtmı bir kansere yatkınlık sendromudur. Bu sendromu olan kadınların endometrial kanser riski %40 ila %60 arasında olup bu oran kolorektal kanser riskine eşit veya daha yüksektir. Endometrial kanser için tahmini yaşam boyu risk MLH1 veya MSH2 mutasyon taşıyıcıları için %40 ila %60, MSH6 taşıyıcıları için %16 ila %20 ve PMS2 taşıyıcıları için %15 arasında değişmektedir. Bu endometrial kanserlerin tanı yaşı sporadik vakalardaki 61 yaşın aksine ortalama 50'dir⁵ ve daha sıklıkla alt uterus segment tutulumu görülmektedir. Histoloji açısından, endometrioid en yaygın olanıdır, ancak Lynch sendromlu hastalarda berrak hücreli karsinom, seröz karsinom ve karsinosarkom gibi başka türler de bildirilmiştir. Cowden sendromu endometrial, meme ve tiroit kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Cowden sendromunda yaşam boyu endometrial kanser riski %28 gibi yüksek bir orandadır.⁶

Doğal Öykü ve Yayıma Yolları

Endometrial kanser için en yaygın semptom, hastaların %80 ila %90'ı tarafından bildirilen postmenopozal vajinal kanamadır. Ancak postmenopozal kanama ile başvuran kadınlarda endometrial kanser insidansı sadece %10 ila %15'tir. Bu insidans hastanın yaşına, vajinal kanama ataklarının sayısına, diyabet ve yüksek beden kitle indeksi gibi diğer risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak %1 ila %25 arasında değişebilir. Diğer prezentasyon şekilleri arasında vajinal akıntı, anormal Papanicolaou smear veya rutin transvajinal ultrasonda kalınlaşmış endometrium yer alır. Üriner veya rektal kanama, ağrı, alt ekstremiteler lenfödem, asit ve öksürük ve/veya hemoptizi nadirdir ve genellikle ilerlemiş hastalığın göstergesidir.

Uterusun zengin ve karmaşık bir lenfatik ağı vardır. Uterusun ana gövdesi, parametriumda yoğunlaşan ve pelvik nodlarda sonlanan lenfatik kanallar aracılığıyla drene olur. Fundus ve fundal uterus serozasının üst kısmını drene eden kanallar over damarlarına paraleldir ve üst batındaki para-aortik lenf nodlarına boşalır. Birkaç küçük lenfatik damar round ligamentten yüzeyel inguinal nodlara doğru ilerler. Sık olmamakla birlikte mesane ve rektum gibi komşu organlara invazyon olabilir. Tümör hücreleri periton boşluğuna erişebilir ve bazen over kanserlerine benzer şekilde periton implantlarına yol açabilir. Uzak yayılım bölgeleri arasında akciğerler, karaciğer ve kemik bulunur.

Adjuvan radyasyonun rolü ile ilgili olarak, eski serilerde ESS alt tipleri arasında ayırım yapılmamıştır ve anlamlı sonuçlara varmak zordur. Seagle ve ark.¹⁵⁵ tarafından bildirilen bir Ulusal Kanser Veri Tabanı analizi, adjuvan kemoterapi veya RT kullanımının düşük gradeli ESS'de azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu öne sürmüştür; bunun tedavi alan hastalarda muhtemelen daha büyük (ölçülmemiş olsa da) hastalık derecesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Seagle ve ark.¹⁵⁵ çalışmasında sağkalımla ilişkili bulunmayan *adjuvan hormonal tedavinin* kullanımına ilişkin prospektif veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ilerlemiş veya tekrarlayan hastalığı etkiliği göz önüne alındığında, genellikle III.Evre veya daha ileri hastalığı olan kadınlara önerilir.

Sınırlı metastazların (örn. akciğer) cerrahi rezeksiyonu düşünülmelidir. Tekrarlayan hastalıkta, progesterinler ve aromataz inhibitörlerinin her ikisi de uzun süreli yanıtlar oluşturabilir.¹³³ Kemoterapi-

pinin rolü belirsizdir. Metastatik yüksek gradeli ESS'nin antrasiklin bazlı ve gemsitabin artı dosetaksel kemoterapisine yanıt verdiği bildirilmiştir.¹³³

İndiferansiye uterus sarkomu bir dışlama tanısı olarak kabul edilir. Tanımlayıcı genetik yeniden düzenleme içermeyen yüksek gradeli tümörlerdir, ESS'lerden daha az yaygındır ve genellikle postmenopozal kadınlarda görülürler.¹³³ Hastaların yarısı IV.Evre hastalıkla baş vurur. Erken evre hastalığın rezeksiyonundan sonra aylar içinde progresyon görülebilir. Cerrahi, erken evre hastalık için birincil tedavidir; diğer ESS'lerde olduğu gibi, lenf nodu diseksiyonu ihtiyacı belirsizdir. Gemisitabin/dosetaksel, doksorubisin ve ifosfamid bazı rejimlerin kısa süreli yanıtlar verdiği bildirilmiştir.¹³³ İndiferansiye endometrial sarkomları yüksek gradeli ESS'lerle birlikte değerlendirilen bir Ulusal Kanser Veri Tabanı incelemesi, adjuvan kemoterapi ve RT'nin sağkalım artışı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.¹⁵⁵

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33.
2. Lu KH, Broadus RR. Endometrial cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2053–2064.
3. Clarke M, Devesa S, Harvey S, et al. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrioid cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1895–1908.
4. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and cancer mechanisms: Cancer metabolism. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4277–4283.
5. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.
6. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):400–407.
7. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001;20(10):1025–1036.
8. Faria SC, Devinne CE, Rao B et al. Imaging ve staging of endometrial cancer. *Semin Ultrasound CT MRI* 2019;40(4):287–294.
9. Freidman S, Itani M, Dehdasshti R. PET imaging in gynecologic malignancies. *Radiol Clin North Am* 2021;59(5):813–833.
10. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, ve histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1265–1272.
11. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106(4):812–819.
12. Felix AS, Brasky TM, Cohn DE, et al. Endometrial carcinoma recurrence according to race ve ethnicity: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 study. *Int J Cancer* 2018;142(6):1102–1115.
13. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e631–e638.
14. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, et al. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003;98(11):2368–2377.
15. Luo LY, Aviki EM, Lee A, et al. Socioeconomic inequality ve omission of adjuvant radiation therapy in high-risk, early-stage endometrial cancer. *Gyn Oncol* 2021;161(2):463–469.
16. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, et al. Redefining stage I endometrial cancer: Incorporating histology, a binary grading system, myometrial invasion, ve lymph node assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1620–1628.
17. Fader AN, Java J, Tenney M, et al. Impact of histology ve surgical approach on survival among women with early-stage, high-grade uterine cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary analysis. *Gynecol Oncol* 2016;143(3):460–465.
18. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, et al. Surgical-pathological findings in type 1 ve 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):519–525.
19. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):820–827.
20. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer: A pooled analysis of PORTEC 1 ve 2 trials. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1742–1750.
21. Croog VJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR, et al. Adjuvant radiation for early stage endometrial cancer with lymphovascular invasion. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):49–54.
22. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: Toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):399–403.
23. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: A pooled analysis of PORTEC-1 ve PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(3):530–539.
24. Kandath C, Schultz N, Cherniak AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73.
25. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial cancer: Transitioning from histology to genomics. *Curr Oncol* 2022;29(2):741–757.
26. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76(1):52–63.
27. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol* 2019; 155(2):374–383.
28. DeLair DF, Burke KA, Selenica P, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol* 2017;243(2):230–241.
29. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, ve endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103–104.
30. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: Should the 1988 FIGO stages IA ve IB be altered? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(3):511–516.
31. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, et al. Positive peritoneal cytology is highly predictive of prognosis ve relapse patterns in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):49–53.
32. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145(2):262–268.
33. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, et al. Massively parallel sequencing-based clonality analysis of synchronous endometrioid endometrial ve ovarian carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv427.
34. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5331–5336.
35. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence ve survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(7):695–700.
36. Wright JD, Havrilesky LJ, Cohn DE, et al. Estimating potential for savings for low risk endometrial cancer using the Endometrial Cancer Alternative Payment Model (ECAP): A companion paper to the Society of Gynecologic Oncology Report on the Endometrial Cancer Alternative Payment Model. *Gynecol Oncol* 2018;149(2):241–247.

37. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707–1716.
38. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125–136.
39. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, et al. Detection rate ve diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12(5):469–476.
40. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(3):384–392.
41. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):531–535.
42. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):234–239.
43. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: A controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):873–878.
44. Creutzberg CL, van Putten WL, Wärlám-Rodenhuys CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1234–1241.
45. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: Improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119(9):1067–1074.
46. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic ve vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: A prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1249–1255.
47. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744–751.
48. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns ve survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: A multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;136:235–239.
49. de Boer SM, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis ve treatment on health-related quality of life ve cancer survivorship: Results from the randomized PORTEC-2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(4):797–809.
50. Randall M, Filiaci V, McMeekin D, et al. Phase II trial: Adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate ve high-risk, early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1810–1818.
51. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Patterns of recurrence ve post-hoc survival analysis of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;9(9):1273–1285.
52. Kiess AP, Damast S, Makker V, et al. Five-year outcomes of adjuvant carboplatin/paclitaxel chemotherapy ve intravaginal radiation for stage I-II papillary serous endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):321–325.
53. Zhang M, Yang TJ, Desai NB, et al. Comparison of outcome in early-stage uterine clear cell carcinoma ve serous carcinoma. *Brachytherapy* 2019;18(1):38–43.
54. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy ve radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2422–2431.
55. Matei D, Filiaci VL, Randall M, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317–2326.
56. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, et al. Quantifying the risk of recurrence ve death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):297–301.
57. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis ve benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388–3397.
58. Matsuo K, Khetan VU, Brunette LL, et al. Characterizing isolated tumor cells in regional lymph of early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2022;165(2):264–269.
59. Backes FJ, Felix AS, Plante M, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat? *Gynecol Oncol* 2021;161(2):347–352.
60. Shih KK, Milgrom SA, Abu-Rustum NR, et al. Postoperative pelvic intensitymodulated radiotherapy in high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):535–539.
61. MacKay HJ, Freixinos VR, Fleming GF. Therapeutic targets ve opportunities in endometrial cancer: Update on endocrine therapy ve nonimmuno- therapy targeted options. *m Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–11.
62. Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, et al. Everolimus, letrozole, ve metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: A multi-center, single arm, phase II study. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):581–587.
63. Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus ve letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study. *Gyn Oncol* 2022;164(3):481–491.
64. Mizra MR, Bjorge L, Marme F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptorpositive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO/EN-GOT-EN3 trial. *Annals of Oncol* 2020;31(4):S1142–S1215.
65. Miller D, Filiaci V, Mannel RS, et al. carboplatin ve paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival ve adverse event analysis of a phase III trial (NRG/GOG 209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–3850.
66. Pignata S, Scambia G, Pisano C, et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: The END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer ve Gynecologic Malignancies) group. *Br J Cancer* 2007;96(11):1639–1643.
67. Nagao S, Nishio S, Michimae H, et al. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC- 004/Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):567–573.
68. Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3104–3108.
69. Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):523–526.
70. Tait DL, Blessing JA, Hoffman JS, et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):118–121.
71. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):277–281.
72. Escobar PF, Markman M, Zanotti K, et al. Phase 2 trial of pegylated liposomal doxorubicin in advanced endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129(11):651–654.
73. Di Legge A, Trivellizzi IN, Moruzzi MC, et al. Phase 2 trial of nonpegylated doxorubicin (Myocet) as second-line treatment in advanced or recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(8):1446–1451.
74. Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, et al. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):247–251.
75. Katsumata N, Noda K, Nozawa S, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: A Japanese Cooperative Study. *Br J Cancer* 2005;93(9):999–1004.
76. Miller DS, Blessing JA, Drake RD, et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):443–446.
77. Coleman RL, Sill MW, Lankes HA, et al. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):538–543.
78. Nimeiri HS, Oza AM, Morgan RJ, et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma: A trial

- of the Chicago, PMH, ve California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):37–40.
79. Correa R, Mackay H, Hirte HW, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic endometrial carcinoma: A trial of the Princess Margaret Hospital, The University of Chicago, ve California Cancer Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2010;28(15):5038.
 80. Bender D, Sill MW, Lankes HA, et al. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):507–512.
 81. Dizon DS, Sill MW, Schilder JM, et al. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014;135(3):441–445.
 82. Powell MA, Sill MW, Goodfellow PJ, et al. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014;135(1):38–43.
 83. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259–2265.
 84. Aghajanian C, Filiaci VL, Dizon DS, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2018;150(2):274–281.
 85. Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: A trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3278–3285.
 86. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2010;116(23):5415–5419.
 87. Ray-Coquard I, Favier L, Weber B, et al. Everolimus as secondor third-line treatment of advanced endometrial cancer: ENDORAD, a phase II trial of GINECO. *Br J Cancer* 2013;108(9):1771–1777.
 88. Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE, et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: Results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013;108(5):1021–1026.
 89. Tsoref D, Welch S, Lau S, et al. Phase II study of oral ridaforolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):184–189.
 90. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The relationship between histology ve outcome in advanced ve recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):16–22.
 91. Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–7.
 92. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II Keystone-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10.
 93. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity ve safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(11):1–7.
 94. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: Results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI–MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol* 2020;38(3):214–222.
 95. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient ve mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2786–2794.
 96. Antill YC, Kok PS, Robledo K, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient ve repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002255.
 97. Vergote I, Powell MA, Teneriello MG, et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):575–582.
 98. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–2992.
 99. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–448.
 100. Lheureux S, Matei D, Konstantinopoulos PA, et al. Translational randomized phase II trial of cabozantinib in combination with nivolumab in advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer. *J Immunother Cancer* 2022;10(3):e004233.
 101. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/ Neu (NCT01367002): Updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3928–3935.
 102. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast ve gastric/ gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: Results from the NCI- MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 2019;30(11):1821–1830.
 103. Liu JF, Xiong N, Campos SM, et al. Phase II study of the WEE1 inhibitor adavosertib in recurrent uterine serous carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1531–1539.
 104. Berger AA, Dao F, Levine DA. Angiogenesis in endometrial carcinoma: Therapies ve biomarkers, current options, ve future perspectives. *Gynecol Oncol* 2021;160(3):844–850.
 105. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2- a randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):406–412.
 106. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, et al. Phase II trial of combination bevacizumab ve temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):22–27.
 107. Myers AP, Konstantinopoulos PA, Barry WT, et al. Phase II, 2-stage, 2-arm, PIK3CA mutation stratified trial of MK-2206 in recurrent endometrial cancer. *Int J Cancer* 2020;147(2):413–422.
 108. Westin SN, Labrie M, Litton JK, et al. Phase Ib Dose Expansion ve Translational Analyses of Olaparib in Combination with Capivasertib in Recurrent Endometrial, Triple-Negative Breast, ve Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(23):6354–6365.
 109. Rimel BJ. A Randomized, Phase II study comparing single-agent olaparib, single agent cediranib, ve the combination of cediranib/olaparib in women with recurrent, persistent or metastatic endometrial cancer. Presented at: 2021 SGO Virtual Annual Meeting on Women's Cancer; 2021; Virtual. Abstract 11636.
 110. Moukartzel LA, Braxton KF, Zhou QC, et al. Non-exenterative surgical management of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2021; 162(2):268–276.
 111. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75(1):99–102.
 112. Wylie J, Irwin C, Pintilie M, et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):66–72.
 113. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1366–1372.
 114. Ho JC, Allen PK, Jhingran A, et al. Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):40–46.
 115. Corrigan KL, Yoder A, De B, et al. Long-term survival following definitive radiation therapy for recurrence or oligometastases in gynecological malignancies: A landmark analysis. *Gynecol Onco* 2022;164(3):550–557.
 116. Toboni MD, Crane EK, Brown J, et al. Uterine carcinosarcomas: From pathology to practice. *Gynecol Oncol* 2021;162(1):235–241. doi: 10.1016/j. ygyno.2021.05.003.
 117. Cherniack AD, Shen H, Walter V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. *Cancer Cell* 2017;31(3):411–423.
 118. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I ve II: An European Organisation for Research ve Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (Protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44(6):808–818.
 119. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide ve mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):177–185.
 120. Desai NB, Kollmeier MA, Makker V, et al. Comparison of outcomes in early stage uterine carcinosarcoma ve uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;135(1):49–53.
 121. Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. Randomized phase III

- trial of paclitaxel ve carboplatin versus paclitaxel ve ifosfamide in patients with carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG oncology trial. *J Clin Oncol* 2022;40(9):968–977. doi:10.1200/JCO.21.02050.
122. van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, et al. Cisplatin, doxorubicin ve ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). *Eur J Cancer* 2003;39(4):481–487.
 123. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):147–153.
 124. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526–531.
 125. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, et al. Phase II evaluation of paclitaxel ve carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2727–2731.
 126. Aghajanian C, Sill MW, Secord AA, et al. Iniparib plus paclitaxel ve carboplatin as initial treatment of advanced or recurrent uterine carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;126(3):424–427.
 127. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, et al. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):268–270.
 128. Miller BE, Blessing JA, Stehman FB, et al. A phase II evaluation of weekly gemcitabine ve docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;118(2):139–144.
 129. Miller DS, Blessing JA, Schilder J, et al. Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;98(2): 217–221.
 130. Mackay HJ, Buckanovich RJ, Hirte H, et al. A phase II study single agent of aflibercept (VEGF Trap) in patients with recurrent or metastatic gynecologic carcinosarcomas ve uterine leiomyosarcoma. A trial of the Princess Margaret Hospital, Chicago ve California Cancer Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):136–140.
 131. McCourt CK, Deng W, Dizon DS, et al. A phase II evaluation of ixabepilone in the treatment of recurrent/persistent carcinosarcoma of the uterus, an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):101–106.
 132. Hunt JT, Chambers LM, Yao Met al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol Rep* 2021;37:100840.
 133. Shushkevich A, Thaker PH, Littell RD, et al. State of the science: Uterine sarcomas: From pathology to practice. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):3–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.08.008.
 134. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies ve the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):208–216.
 135. Pedra Nobre S, Hensley ML, So M, et al. The impact of tumor fragmentation in patients with stage I uterine leiomyosarcoma on patterns of recurrence ve oncologic outcome. *Gynecol Oncol* 2021;160(1):99–105. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.10.020.
 136. Iasonos A, Keung EZ, Zivanovic O, et al. External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2013;119(10):1816–1822.
 137. Hensley ML, Enserro D, Hatcher H et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high-grade uterine leiomyosarcoma: A phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2018;36(33):3324–3330.
 138. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329–334.
 139. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1180–1185.
 140. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, et al. Gemcitabine ve docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDis): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1397–1410.
 141. Tap W.D, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of doxorubicin plus Olaparatumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: The ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:1266–1276.
 142. Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. A phase II trial of temo- zolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: A study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005;104(8):1706–1712.
 143. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, et al. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):48–51.
 144. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):644–647.
 145. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):323–328.
 146. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR Jr, et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):460–465.
 147. Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, et al. Efficacy ve safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):531–537.
 148. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: A phase II study from the European Organization for Research ve Treatment of Cancer—Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126–3132.
 149. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879–1886.
 150. O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):424–429.
 151. George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/ or progesterone receptors. *Cancer* 2014;120(5):738–743.
 152. Shanes ED, Friedman LA, Mills AM. PD-L1 expression ve tumor-infiltrating lymphocytes in uterine smooth muscle tumors: Implications for immuno- therapy. *Am J Surg Pathol* 2019;43:792–801.
 153. Ben-Ami E, Barysauskas CM, Solomon S, et al. Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study. *Cancer* 2017;123:3285–3290.
 154. Lee CH, Mariño-Enriquez A, Ou W, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: A histologically high-grade ve clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):641–653.
 155. Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S, et al. Low-grade ve high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):254–262.



Ross S. Berkowitz, Kevin M. Elias, ve Neil S. Horowitz
Çevirenler : Mehmet Türker, İsmail Oğuz Kara

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) trofoblastik dokudan kaynaklanmakta olan birbiriyle ilişkili bir grup koşulukapsamakta ve altı farklı klinikopatolojik antiteden oluşmaktadır: komplet hidatidiform mol (KHM), parsiyel hidatidiform mol (PHM), invaziv mol (IM), koryokarsinom (KKA), plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epitelioid trofoblastik tümörler (ETT'ler). Son dördü nüntamamı malignindir ve gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olarak adlandırılırlar. Tüm trofoblastik tümörler tanı, tedavinin etkilerini izlemek ve nüksü tespit etmek için tümör belirteci olarak da kullanılabilen human koryonik gonadotropini (hCG) üretmektedir.¹ Her ne kadar bu tümörler jinekolojik malignitelerin %1'inden azını oluştursa da, üreme çağındaki kadınlarda yaşamı tehdit etme potansiyelleri, iyi yapılandırılmış rehberler ile erken ve uygun tedavi edildiğinde üreme potansiyelini koruyarak yüksek kürabilite sağlanabilmesi nedeniyle tıbbi onkologların bu tümörlerin doğal seyrini ve yönetimini anlaması önemlidir.

İNSİDANS

GTN sıklıkla molar gebeliksonrası ortaya çıkmasına rağmen, ektopik gebelikler, düşükler veya canlı doğumlar da dahil olmak üzere herhangi bir gebelik sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde molar gebelik yaklaşık 1.000 gebelikte 1 görülürken, Latin Amerika ve Asya'da bu oran 10 kata kadar çıkabilmektedir.¹ KHM'li hastaların yaklaşık %20'sinde ve PHM'li hastaların <%5'inde en yaygın invazif mol olmak üzere GTN gelişmektedir.

GENETİK, PATOLOJİ VE DOĞAL SEYİR

KHMDiffüz trofoblastik hiperplazi ve atipi ile birlikte hidropik villus kümeleri ile karakterizedir. KHM'ler diploiddir ve genellikle 46,XX karyotipe sahiptir, ancak yaklaşık %10'u 46,XY karyotipe sahiptir.² Tüm kromozomlar androjenetiktir, yani paternal kökenlidir ve boş bir ovumun daha sonra duplikasyon gelişen haploid tek sperm veya kendiliğinden iki sperm tarafından döllenmesinden kaynaklanır.²

PHM, tanımlanabilir fetal veya embriyonik doku ile ilişkili olarak değişken miktarda anormal villöz genişleme ve fokal trofoblastik hiperplazi gösterir. PHM hem anneye hem de babaya ait kromozomlar içerir ve normal bir yumurtanın iki sperm tarafından döllenmesiyle oluşan tipik olarak triploid, 69, XXY'dir.¹

Molar doku miyometriyal duvarı invaze ettiğinde IM meydana gelir. KHM'li hastaların yaklaşık %15'inde ve PHM'li hastaların yaklaşık %1-5'inde IM gelişir.¹

KKA, villus içermeyen sinsiyo trofoblastlar ve sitotrofoblastlardan oluşan invaziv, oldukça vasküler ve anaplastik trofoblastik dokudan oluşmaktadır. KKA'lar hematogen metastaz yapmaktadır ve her türlü hamileliği takip edebilir, ancak en sık KHM'den sonra gelişmektedir. Uzak metastatik hastalık sıklıkla tanının geciktirgi nonmolar gebeliklerden sonra görülür.³

PSTT'ler ve ETT'ler, ara trofoblastlardan türeyen, düşük düzeyde hCG üreten ve kemoterapiye nispeten dirençli olan nadir ve benzersiz GTN formlarıdır.^{1,3,4}

TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Molar Gebelik Sonrası

Molar gebeliğin ultrasonla erken tanısı, post-molar GTN gelişme potansiyelini değiştirmemekle birlikte KHM'nin histolojik özelliklerinde ve klinik prezantasyonunda değişikliklere yol açmıştır.⁵ Molar evakuasyon sonrasında hCG normale dönene kadar haftalık olarak takip edilmektedir. Doğrulayıcı normal hCG, PHM için normalizasyondan 1 ay sonra, KHM için 3 defa aylık olarak kontrol edilir. Aşağıdaki FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians) kılavuzları önerisine istinaden GTN tanısı konmaktadır.^{5,6}

1. 3 haftalık dönemde β -hCG değerlerinin 4 testte plato çizmesi (%10 artış veya azalma olabilir)
2. En az 2 hafta boyunca 3 veya daha fazla testte β -hCG düzeylerinde $\geq$ %10 artış
3. Koryokarsinomun histolojik olarak kanıtlanması
4. Metastatik hastalık varlığı

Nonmolar Gebelik Sonrası

Nonmolar gebelikten sonra hCG seviyesinde artış gelişen hastalarda, aksi kanıtlanana kadar GTN (KKA, PSTT veya ETT) vardır. Nonmolar gebelik sonrasında (ektopik gebelikler hariç), seri hCG düzeyleri rutin olarak değerlendirilmemektedir. Ancak GTN gelişme riski arttığı içindaha önce molar bir gebelik öyküsü olan kadınlarda standart olarak değerlendirilmelidir. *Bununla birlikte, üreme çağında olup anormal vajinal kanama veya metastatik hastalık ile başvuran herhangi bir kadın GTN'yi dışlamak için hCG taramasından geçmelidir.* hCG artışı durumunda hastalığın yaygınlığını belirlemek için hastanın klinik ve radyolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Hızlı büyüme, yüksek tümör yükü ve kanama eğilimi KKA'yı tıbbi bir acil durum haline getirmektedir. Metastazlar akciğerlerde (%80), vajinada (%30), pelviste (%20), beyinde (%10), karaciğerde (%10) ve diğer bölgelerde (<%5) bulunabilir. Kanama riski göz önüne alındığında, koryokarsinomun histolojik kanıtı için metastaz bölgelerinden biyopsi önerilmez. Metastatik hastalık ve yüksek hCG varlığına göre tedavi başlanabilmektedir.

HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN ÖLÇÜMÜ

Molar gebelik takibi, GTN tanısı ve tedavinin etkinliğinin izlenmesi için hCG'nin seri kantitatif ölçümü esastır. hCG, diğer glikoproteinlerle ortak olan α ve hormona özgü β alt birimlerinden oluşan bir glikoproteindir. β alt biriminin birden fazla formu ve bileşeni vardır

oranına sahip olduğu kabul edilmektedir. FIGO evresi ve önceki gebelikten itibaren geçen süre (özellikle > 48 ay) en önemli iki prognostik faktör olarak görünmektedir. PSTT ve ETT'nin nasıl yönetileceğine ilişkin evrensel olarak kabul edilmiş kılavuzlar mevcut olmasa da, agresif klinik davranışı göz önüne alındığında, cerrahi ve yoğun kemoterapiden oluşan multimodal tedavinin (sisplatin bazlı veya kök hücre nakli ile birlikte yüksek doz kemoterapinin) sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.⁴⁴

GESTASYONEL TROFOBASTİK NEOPLAZİ TEDAVİSİ SONRASI GEBELİK

Kemoterapiyle başarılı bir şekilde tedavi edilen GTN'li hastalarda normal üreme fonksiyonu beklenmektedir.⁴⁵ NETDC veri tabanı,

1965 ile 2014 yılları arasında tedavi edilen hastalardaki takip eden 677 gebeliğin takibini içermektedir. Bu gebeliklerin 500'ü canlı doğum (%66,9), 44'ü erken doğum (%6,6), 7'si ektopik gebelik (%1,0), 10 ölü doğum (%1,5) ve 9 tekrarlayan molar gebelik (%1,3) ile sonuçlanmıştır. 123 gebelikte (%18,4) birinci ve ikinci trimesterde spontan abortus meydana gelmiştir. 12 bebekte (%2,4) majör ve minör konjenital anomaliler tespit edilmiştir. Bu değerler genel gebelik popülasyonu ile kıyaslanabilir seviyededir. Kemoterapötik ajanların teratojenik ve mutajenik potansiyele sahip olduğu bilinmesine rağmen konjenital malformasyonların düşük insidansı güven vericidir. Gelecekteki gebeliklerde, tekrarlayan molar gebeliği dışlamak için erken trimester ultrasonunu ve bu hastalara yeni bir GTN gelişimini dışlamak için gebelik bitiminden (postpartum veya postabortus) yaklaşık 6 hafta sonra hCG testi yaptırılmalarını şiddetle tavsiye ediyoruz.

KAYNAKLAR

- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376(9742):717-729.
- Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268(5621):633-634.
- Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, et al. Epidemiology, diagnosis, ve treatment of gestational trophoblastic disease: A society of gynecologic oncology evidenced-based review ve recommendation. *Gynecol Oncol* 2021;163(3):605-613.
- Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors ve epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, ve treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):208-214.
- Berkowitz RS, Horowitz NS, Elias KM. Hydatidiform mole: Treatment ve follow-up in UpToDate (ed. B. Goff) Wolters Kluwer Health; 2021. <https://www.uptodate.com/contents/hydatidiform-mole-treatment-and-follow-up?source=autocomplete&index=1-4&search=hyda> (Accessed on October 4, 2021).
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis ve management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):86-93.
- Cole LA, Butler SA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin ve human chorionic gonadotropin free beta-subunit: Tumor markers ve tumor promoters. *J Reprod Med* 2008;53(7):499-512.
- Braga A, Maestá I, Matos M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):283-287.
- Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy: A systematic review ve meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2020;135(1):12-23.
- Cole LA, Sasaki Y, Muller CY. Normal production of human chorionic gonadotropin in menopause. *N Engl J Med* 2007;356(11):1184-1186.
- Khanlian SA, Cole LA. Management of gestational trophoblastic disease ve other cases with low serum levels of human chorionic gonadotropin. *J Reprod Med* 2006;51(10):812-818.
- Frijstein MM, Lok C, van Trommel NE, et al. Lung metastases in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A retrospective cohort study. *BJOG* 2020;127(3):389-395.
- Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, et al. Brain metastases in gestational trophoblastic neoplasia: An update on incidence, management ve outcome. *Gynecol Oncol* 2015;137(1):73-76.
- Mapelli P, Mangili G, Picchio M, et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):505-513.
- McGrath S, Short D, Harvey R, et al. The management ve outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). *Br J Cancer* 2010;102(5):810-814.
- Braga A, Paiva G, Ghorani E, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1188-1198.
- Freitas F, Braga A, Viggiano M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):452-459.
- Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(6):CD007102.
- Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):354-360.
- Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(7):825-831.
- Maesta I, Nitecki R, Desmarais CCF, et al. Effectiveness ve toxicity of sec ond-line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2020;157(2):372-378.
- Maesta I, Nitecki R, Horowitz NS, et al. Effectiveness ve toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol* 2018;148(1):161-167.
- Lybol C, Sweep FCGJ, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):576-579.
- Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, et al. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2010;55(5):194-198.
- Cagayan MS. High-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Primary management with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclo phosphamide ve vincristine) chemotherapy. *J Reprod Med* 2012;57:231-236.
- Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: Good outcomes with induction low-dose etoposide-cis platin ve genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(2):280-286.
- Braga A, Elias KM, Horowitz NS, et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia ve chemoresistance/relapsed disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;74:81-96.
- Alazzam M, Tidy J, Osborne R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(1):CD008891.
- Zhao Y, Zhang W, Duan W. Management of gestational trophoblastic neoplasia with 5-fluorouracil ve actinomycin D in northern China. *J Reprod Med* 2009;54(2):88-94.
- Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008;19(9):1578-1583.
- Frijstein MM, Lok CAR, Short D, et al. The results of treatment with high dose chemotherapy ve peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer* 2019;109:162-171.
- Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012;57(5-6): 219-224.
- Bolze PA, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in premalignant ve malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous ve independent of clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(3): 554-561.
- Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*

- 2017;390(10110):2343–2345.
35. You B, Bolze P-A, Lotz J-P, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to single-agent chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3129–3137.
 36. Cheng H, Zong L, Kong Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): A single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(11): 1609–1617.
 37. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: An update. *J Reprod Med* 2012;57(7-8):288–292.
 38. Cagayan MS, Lu-Lasala LR. Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: A 12-year review at the Philippine General Hospital. *J Reprod Med* 2006;51(10):785–792.
 39. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47(6):465–471.
 40. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51(10):773–776.
 41. Kanis MJ, Lurain JR. Pulmonary resection in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):796–800.
 42. Zong L, Yang J, Wang X, et al. Management ve prognosis of patients with liver metastases from gestational trophoblastic neoplasia: A retrospective cohort study. *Cancer Manag Res* 2018;10:557–563.
 43. Lehman E, Gershenson DM, Burke TW, et al. Salvage surgery for the morefractory gestational trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 1994;12(12): 2737–2742.
 44. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival ve identification of novel prognostic factors for placental-site ve epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2019;120(6): 587–594.
 45. Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete ve partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, ve gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):188–194.



Krishnansu S. Tewari, Richard T. Penson, ve Bradley J. Monk
Çevirenler : Sedat Biter, Esra Asarkaya, Tolga Köşeci, Berksoy Şahin

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Amerikan Kanser Derneği ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), 2022 yılında yaklaşık 19.880 yeni over kanseri vakası olacağını ve 12.810 kadının bu hastalıktan öleceğini tahmin etmektedir. Epitelyal over kanseri için yaşam boyu risk %1,28'dir, yani 78 kadından 1'i bu hastalığa yakalanma riski altındadır. Bu hastalığa ailevi veya bilinen genetik yatkınlığı olan kadınlar arasında risk daha da yüksektir.¹

Over kanserleri; epitelyal tümörler, seks kordstromal tümörler ve overinmalignterm hücreli tümörlerinin yanı sıra overinnonspesifik tümörleri ve overemetastaz kanserlerden oluşur.^{2,3} Lenfomalar ve sarkomlar dahil olmak üzere spesifik olmayan tümörler, sırasıyla over lenfositlerinden ve fibroblastlardan kaynaklanır. Overe sıklımetastaz yapan tümörler arasında fallop tüpü, endometriyum, serviks, meme, apendiks ve mide veya gastrointestinal sistem kanserleri yer alır; bunlardan sonuncusu Krukenberg tümörleri olarak bilinir.³

Epitelyal over kanserleri (EOK) en sık görülen over kanserleridir ve over kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Bu maligniteler, overi çevreleyen koelomikepitelden kaynaklanır ve peritonun primerkarsinomları ile ortak embriyonik kökene sahiptir.^{2,3} EOK'nin en yaygın alt tipi olan yüksek gradeliseröz lezyon, çoğunlukla fallop tüpünün fimbriated ucundan kaynaklanır ve vakaların yaklaşık %10 ila %15'inde kalıtsal olarak, %5 ila %10'unda ise edinsel olarak meme kanserine yatkınlık geni 1 veya gen 2'deki (BRCA1 veya BRCA2) mutasyonla ilişkilidir.² Tanı anında kemosenitif olmasına rağmen, edinilmiş ilaç direncinin ortaya çıkması, tekrarlayan ve ilerleyen hastalığa ve nihayetinde hastaların çoğunda ölüme yol açan en büyük klinik engeli oluşturmaktadır.

Etiyoloji

EOK için belirlenmiş risk faktörleri arasında yaş ve ailede hastalık öyküsü bulunurken, koruyucu faktörler arasında artan parite, oral kontraseptif ilaç (OKS) kullanımı ve salpingo-ooferektomi yer almaktadır.³ Laktasyon, tamamlanmamış gebelikler, histerektomi ve tüp ligasyonu zayıf bir koruyucu etki sağlayabilir. İnfertilite, nullipar kadınlar arasında yumurtalık kanseri riskine katkıda bulunabilir. Çevresel faktörler de riske faktörü olabilir, çünkü en yüksek insidansa sahip ülkeler endüstriyel ülkelerdir. Bu durum, endüstride kullanılan fiziksel veya kimyasal ürünlerin nedensel faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Vajina yoluyla giren spesifik çevresel karsinogenler veya beslenme faktörleri olarak belirlenmiş özel bir risk faktörü yoktur. Ayrıca virüsleri suçlayan hiçbir kanıt da yoktur.

Epidemiyoloji

EOK insidansında geniş bir coğrafi varyasyon vardır; yaşa göre düzeltilmiş en yüksek olay oranları (100.000'de >8) Kuzey Amerika ile Orta ve Doğu Avrupa'nın sanayileşmiş ülkelerinde görülür.⁴ Oranlar Asya ve Afrika'da en düşüktür (100.000'de ≤3) ve Güney Amerika'da orta düzeydedir (100.000'de 5,8).⁴

İlginç bir şekilde risk, düşük oranlara sahip ülkelere yüksek oranlara sahip ülkelere (örneğin Japonya) göçle birlikte artmaktadır.

Bu gözlemler, neden olan karsinogenlerin, kültürel geçiş sırasında değişebilecek olan yakın çevresel faktörlerin (örneğin, gıda ve kişisel gelenekler) olduğu teorisini desteklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oranlar beyazlar arasında en yüksek, Afrikalı Amerikalılar ve Asyalılar arasında en düşük ve Latinler arasında orta seviyededir.

EOK teşhisinde medyan yaş 60 ila 64 arasındadır, ancak vakaların üçte birinden fazlası 65 yaş ve üzeri hastalarda görülür.⁴ İlginç bir şekilde, yaşlı kadınların ilk teşhis sırasında over kanserinin ileri evrelerinde olma olasılığı genç kadınlara göre daha yüksektir. Son üç dekatta, 65 yaşından küçük kadınlarda ölüm oranları azalırken, 65 yaşından büyük kadınlarda bu oranlar artmıştır. Bu değişiklik, genç hastalarda OKS kullanımının artmasından ve sağkalım eğrisinin sağa kaymasından kaynaklanıyor olabilir.

Etkilenen aile üyeleri önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır; probandların birinci derece akrabaları üç ila yedi kat artmış riske sahiptir ve genellikle daha erken yaşlarda görülür. Germline BRCA1 mutasyonu ile ilişkili yaşam boyu EOK riski %50'yi aşmakta ve germline BRCA2 mutasyonu ile ilişkili risk %12 ila %20 arasında değişmektedir. DNA onarım genleri BRIP1, RAD51C ve RAD51D'de mutasyon olan hastalarda yaşam boyu EOK riski sırasıyla %5,8, %5,2 ve %12'dir. Tüm vakaların yaklaşık %2'si herediter nonpolipozis ziskolorektal kanser sendromu ile ilişkili olabilir ve genellikle endometrioid veya berrak hücreli alt tiplerdir.

Hormonal ve fertilité ile ilgili faktörler EOK patogenezinde rol oynamaktadır; aralıksız ovülasyon hipotezi, her ovülasyon döngüsünü takiben yüzey epitelinin onarımı ile daha yüksek oranda spontan mutasyon meydana geldiğini ileri sürmektedir. Erken menarş yaşı ve geç menopoz yaşı, toplam ovülasyon sayısını artırarak riski artırır. Bu teori, Long Island tavuğu olarak bilinen tek taraflı ovülasyon görülen bazı hayvan modelleri tarafından desteklenmiştir; bu tavukta over kanserinin sadece ovule olan overde geliştiği görülmüştür. Ancak infertil ve nullipar kadınlar arasındaki tahmini ovülasyon döngüsü sayısı, genel popülasyonda gözlenen overkarsinomunun tam ölçüsünü açıklamıyor gibi görünmektedir.³ Alternatif olarak, gonadotropin hipotezi, lüteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormonun (FUH) patogeneze doğrudan rol oynayabileceğini öne sürmektedir. İnfertilite birçok epidemiyolojik çalışmada bir risk faktörü olarak görünmektedir, ancak tamamlanmamış gebelikler (yani, spontan ve/veya indüklenmiş düşükler) bazı çalışmalarda (ancak hepsinde değil) düşük risk ile ilişkilendirilmiştir.

Gebelik anovülasyona neden olduğu ve hipofiz gonadotropinlerinin salgılanmasını baskıladığı için, her iki hipotez de hastalığı açıklayan unsurlar içerebilir. Benzer şekilde, laktasyon aynı zamanda hipofiz gonadotropinlerinin salgılanmasını baskıladığı ve anovülasyona yol açtığı için, her iki hipotez de laktasyonun koruyucu bir etkisi olduğunu öngörmektedir ve bu etki bazı raporlarda gösterilmiştir. Ovülasyon üzerindeki etkileri nedeniyle, çok sayıda epidemiyolojik çalışma OKS kullanımı ve over kanseri riski arasında tutarlı bir ters ilişki olduğunu bildirmiştir. OKS kullanımının her

lere edilebilirliğini incelemek üzere tasarlanan faz II ROCKET çalışmasını durdurmuştur.

JunoTherapeutics, fludarabin (nörotoksisiteye yol açtığı bilinen bir geçmişe sahiptir) kullanılmadan ve ön koşullandırma için sadece siklofosamid kullanılarak denemeye devam edilmesini önerdi. FDA bekletme kararı birkaç gün sonra kaldırıldı.

BİSPESİFİK T-HÜCRE BAĞLAYICILARI

Bispesifik antikolarlar da çok yönlülükleri, özgüllükleri, maliyetleri ve üretim kolaylıkları nedeniyle ilgi görmektedir.¹⁴⁸Bispesifik T-hücre-si çekici (BiTE) antikolar, bir kolunda CD3'e ve diğer kolunda bir tümör antijenine özgü olan bispesifik antikoların bir alt sınıfıdır. BiTE antikoları, T-hücresi reseptör özgüllüğü, kostimülasyon veya peptit antijen sunumu için geleneksel gerekliliklerden bağımsız olarak her türlü sitotoksik T hücre-sini bir kanser hücresine bağlayabilir.¹⁴⁸ Bazıları BiTE antikolarını kanser tedavisinde "kayıp halka" olarak önermiştir.¹⁴⁹Blinatumomab (Blincty; Amgen, Thousand Oaks, CA), rekombinant bscCD19 × CD3 yapısı ile karakterize edilen umut verici bir BiTE olarak ortaya çıkmıştır ve B-hücreli maligniteleri olan hastaların faz II çalışmasında (NCT01466179) dikkate değer antitümör aktivite göstermiştir.¹⁵⁰ Bu durum, Aralık 2014'te ALL'nin nadir bir formunun (Philadelphia kromozomu negatif ALL) tedavisi için sınıfının ilk örneği olan blinatumomab antikorumun FDA tarafından hızlandırılmış bir şekilde onaylanmasını sağlamış ve ayrıca BiTE teknolojisinin daha geniş bir tümör antijeni repertuarına karşı hızla yaygınlaşmasına yol açmıştır.

İMMÜN ARACILI TOKSİSİTE

Farklı immünolojik ajanların toksisite profilleri farklılık gösterebilir.¹⁵¹ Anti-PD-1 tedavisi ile ilgili özellikle endişe verici olan, bir faz I çalışmasında bildirilen otoimmünpnömoniye bağlı üç ölümdür (daha önce tartışılmıştır). Nishino ve ark.¹⁵² anti-PD-1 ile ilişkili pnömoni gelişen üç melanom hastasını rapor etmiştir. Nivolumab ile tedavi edilen iki hastada, akciğer hacimlerinde azalma ve efüzyonlarla birlikte akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tipi pnömoni, yaygın buzlu cam opasiteleri, retiküleropasiteler, konsolidasyon ve tüm lobları tutan traksiyon bronşektazisi gelişmiştir. Her iki hasta da yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve intravenöz antibiyotik ajanlar, glukokortikoidler ve infliksimab almıştır.¹⁵³ Hastalardan biri 10 hafta boyunca iyileşmiş, ancak ikinci hasta tanıdan 4 hafta sonra ölmüştür. Yine nivolumab alan üçüncü hastaya, periferik ve alt akciğerlerde buzlu cam opasiteleri ve retiküleropasiteler ile birlikte nonspesifikinterstisyelpnömoni teşhisi konmuştur.¹⁵² Ayaktan oral glukokortikoidlerle tedavi edilen hastanın pnömonisi 2 hafta sonra düzelmiş ve bu noktada nivolumab tedavisine devam ederek 2 yıllık tedavi süresini 12 döngü ile tamamlamıştır. Yayın sırasında 39 aydır nükseden pnömonit olmaksızın melanomdanprogresyonsuz kalmıştır.¹⁵² Over kanserindeki uygulamalar ileride yapılacaktır.

Kontrol noktası inhibitörleri ile immünite ile ilişkili advers olaylar diğer otoimmün hastalıklara ve endokrinopatilere benzeyebileceğinden, tedaviyi yürüten onkolog ve hasta açısından pratik bir dikkat ihtiyacı vardır. Tedavinin temel prensipleri arasında tedavinin periyodik olarak durdurulması ve kortikosteroid kullanımı yer almaktadır. Tanı prosedürleri (örneğin, otoimmün kolit ortamında kolonoskopi) düşünülebilir ancak zorunlu değildir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımındaki en büyük kısıtlamanın, immünite ile ilişkili advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi olduğu kabul edilmelidir.

BAĞIŞIKLIK İLE İLGİLİ YANIT KRİTERLERİ

İmmün hücrelerin ve immün fonksiyon araçlarının primer tümör yükü ve metastatik odak alan(lar)ına toplanması nedeniyle, geleneksel yanıt kriterleri immünoterapinin (özellikle kontrol noktası inhibisyonu) terapötik faydasını olduğundan az gösterebilir çünkü objektif yanıt ve sürekli hastalık stabilizasyonu, tümör yükünde algılanan veya gerçek bir artış veya yeni lezyonların ortaya çıkmasından sonra da meydana gelebilir. Pembrolizumab ile tedavi edilen 327 hastadan oluşan ileri evre melanom alt grubunda, Hodi ve ark.¹⁵³ bağışıklıkla ilişkili yanıt kriterlerini (irRC) RECIST v1.1 ile karşılaştırmış ve kohortta gerçekten de atipik yanıtların gözlemlendiğini ve geleneksel RECIST'in hastaların yaklaşık %15'inde pembrolizumab tarafından sağlanan sağkalım faydasını olduğundan düşük gösterebileceğini bildirmiştir. Araştırmacılar, RECIST v1.1 tarafından tanımlanan ilk ilerlemenin ötesinde tedavinin, potansiyel sağkalım kazanımlarında sonuçta kayıpla birlikte tedavinin olgunlaşma öncesi kesilmesini önleyebileceğini düşünmektedir. Anti-PD-L1 atezolizumabın kullanıldığı OAK akciğer kanseri çalışmasında, RECIST'e göre psödoprogresyona rağmen protokole yönelik tedavide kalmayı seçen hastalar, plasebo kullananlara kıyasla (medyan GS, 5 ila 6 ay) GS'lerini iki katına çıkarmıştır (yaklaşık 11 ila 12 aydan 23 ila 24 aya).¹⁵⁴ Bu nedenle, GS geleneksel olarak immünoterapilerin FDA tarafından değerlendirildiği koridor olmuştur. Ancak, Hızlandırılmış Onay programının uygulanmasıyla birlikte, bazı kontrol noktası inhibitörleri güçlü ORR'ye dayalı olarak ruhsat onayı almıştır. Derin ve sürekli bir yanıt, nihayetinde önemli ölçüde iyileştirilmiş bir GS'ye dönüşebilir.

PALYATİF BAKIM

Palyatif bakımın erken entegrasyonu yaşam kalitesini artırır ve zaman miktarını iyileştirebilir.¹⁵⁵ Depresyon, beslenme, aktivite, kortizol, adrenerejik dürtü ve enflamasyonun patolojik fizyoloji ile nasıl etkileşime girdiği tam olarak açık değildir, ancak şefkat ve açık diyalogun yaşam sonu bakımına zorlu geçiş sırasında yardımcı olabileceği açıktır. Bağırsak tıkanıklığı olan hastalarda, girişimsel radyoloji tarafından yerleştirilen bir gastrik drenaj tüpü olan G-tüpü kullanımı kusma sıkıntısını hafifletebilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
2. Eisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial ovarian cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:285-238.
3. Scully R, Sobin L. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Vol. 9. New York: Springer Berlin; 1999.
4. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14(1):9-32.
5. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13(4):385-394.
6. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88(4 Pt 1):554-559.
7. Gates MA, Tworoger SS, Terry KL, et al. Talc use, variants of the GSTM1, GSTT1, ve NAT2 genes, ve risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epi- demiol Biomarkers Prev* 2008;17(9):2436-2444.
8. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68(5):1331-1337.
9. Temkin SM, Miller EA, Samimi G, et al. Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis

- ve survival. *Eur J Cancer* 2017;87:182-188.
10. Moore LE, Pfeiffer RM, Zhang Z, et al. Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using pre-diagnostic serum samples from the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Cancer* 2012;118(1):91-100.
 11. Lu KH, Skates S, Hernandez MA, et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 2013;119(19):3454-3461.
 12. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity ve specificity of multimodal ve ultrasound screening for ovarian cancer, ve stage distribution of detected cancers: Results of the prevalence screen of the UK Col-aborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10(4):327-340.
 13. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31(1):49-57.
 14. Rosenthal AN, Fraser L, Philpott S, et al. Final results of 4-monthly screening in the UK familial ovarian cancer screening study (UKFOCSS phase 2). *J Clin Oncol* 2013;31(15 Suppl):5507.
 15. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk: Combined results from two screening trials. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3628-3637.
 16. Cancer ve Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control ve the National Institute of Child Health ve Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987;316(11):650-655.
 17. Greer JB, Modugno F, Allen GO, et al. Androgenic progestins in oral contraceptives ve the risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105(4):731-740.
 18. Schmeier KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261-269.
 19. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: Primary results from Gynecologic Oncology Group trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3275-3283.
 20. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, et al. Epithelial ovarian cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*. 9th ed. New York: Elsevier; 2017.
 21. American College of Obstetricians ve Gynecologists. ACOG Committee Opinion: Number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(6):1413-1416.
 22. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(13):3695-3700.
 23. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158(2):338-342.
 24. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-408.
 25. Moore RG, McMeekin DC, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 ve CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40-46.
 26. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):280-288.
 27. Nolen BM, Lokshin AE. Multianalyte assay systems in the differential diagnosis of ovarian cancer. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6(2):131-138.
 28. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, et al. Differential diagnosis of a pelvic mass: Improved algorithms ve novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(Suppl 1):S5-S8.
 29. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1289-1297.
 30. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):252-259.
 31. Kiyomura M, Katayama T, Kusanagi Y, et al. Ranking the contributing risk factors in venous thrombosis in terms of therapeutic potential: Virchow's triad revisited. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(2):216-223.
 32. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, ve peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124(1):1-5.
 33. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250(22):3072-3076.
 34. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin ve paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432-439.
 35. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):301-306.
 36. Bristow RE, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Disparities in ovarian cancer care quality ve survival according to race ve socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):823-832.
 37. Lin JJ, Egorova N, Franco R, et al. Ovarian cancer treatment ve survival trends among women older than 65 years of age in the United States, 1995-2008. *Obstet Gynecol* 2016;127(1):81-89.
 38. Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123(Suppl 24):5138-5159.
 39. Magrath IT, Lwanga S, Carswell W, et al. Surgical reduction of tumour bulk in management of abdominal Burkitt's lymphoma. *Br Med J* 1974;2(5914):308-312.
 40. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-104.
 41. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-1259.
 42. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380:822-832.
 43. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide ve cisplatin compared with paclitaxel ve cisplatin in patients with stage III ve stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334(1):1-6.
 44. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin ve paclitaxel compared with cisplatin ve paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-3200.
 45. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-1691.
 46. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1419-1425.
 47. Vergote I, Topé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943-953.
 48. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2013;31:5500.
 49. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26):1950-1955.
 50. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel ve intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, ve Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001-1007.
 51. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin ve paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.
 52. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1380-1390.
 53. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: Morbidity-related treatment ve long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):221-225.
 54. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-240.
 55. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, ve tubal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):5520.
 56. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331-1338.
 57. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel ve carboplatin versus conventional paclitaxel ve carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1020-1026.
 58. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7):

- A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4): 396–405.
59. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel vs carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374(8):738–748.
 60. Clamp AR, McNeish I, Dean A, et al. 9290_PR-ICON8: A GCIg phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: Results of primary progression-free survival (PFS) analysis. Paper presented at: LBA Annual Meeting of the European Society of Medical Oncology; September 2017; Madrid, Spain.
 61. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy vs safety of first-line single-agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer: A GINECO/GCIG randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(6):853–861.
 62. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum vs paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group vs Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2460–2465.
 63. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: Follow-up of a Southwest Oncology Group vs Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):195–198.
 64. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer (O/PC/FT) after a complete clinical response (CCR) to first-line therapy: An NRG Oncology Study. Paper presented at: Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer. Washington, DC; 2017.
 65. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5165–5171.
 66. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5180–5186.
 67. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26(1):76–82.
 68. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26): 2473–2483.
 69. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484–2496.
 70. du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(1):78–89.
 71. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3374–3382.
 72. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17): 2039–2045.
 73. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin vs paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab vs secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). *Gynecol Oncol* 2015;137(Suppl 1):3–4.
 74. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10023):1066–1074.
 75. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302–1308.
 76. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): A randomised, multi-centre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8):799–808.
 77. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib vs olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1207–1214.
 78. Monk BJ, Sill MW, Walker JL, et al. Randomized phase II evaluation of bevacizumab versus bevacizumab plus fosbretabulin in recurrent ovarian, tubal, or peritoneal carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2279–2286.
 79. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1210–1217.
 80. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013; 128(3):573–578.
 81. Bridges CB. The origin of variations in sexual vs sex-limited characters. *Am Nat* 1922;56(642):51–63.
 82. Dobzhansky T. Genetics of natural populations: Recombination vs variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 1946;31(3):269–290.
 83. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684–1689.
 84. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science* 1994;265(5181):2088–2090.
 85. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: homologous recombination, hereditary cancer risk vs a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):343–350.
 86. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: Alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 vs BRCA2 mutations. *Cancer* 2010;116(22):5261–5271.
 87. Norquist BM, Harrell MI, Brady ME, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(4):482–490.
 88. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):375–380.
 89. Liu FW, Tewari KS. New targeted agents in gynecologic cancers: Synthetic lethality, homologous recombination deficiency, vs PARP inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(3):12.
 90. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, et al. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency vs drug response in breast vs ovarian cancers. *Breast Cancer Res* 2014;16(3):211.
 91. Oza AM, Perren TJ, Swart AM, et al. ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomised trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. Paper presented at: European Society of Medical Oncology Annual Congress. Amsterdam, Netherlands; 2013.
 92. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379: 2495–2505.
 93. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer vs a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1721–1731.
 94. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416–2428.
 95. Pujade-Lauraine E, Brown J, Barnicle A, et al. Homologous recombination repair mutation gene panels (excluding BRCA) are not predictive of maintenance olaparib plus bevacizumab efficacy in the first-line PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol* 2021;162(Suppl 1):S26–S27.
 96. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391–2402.
 97. Mirza MR, Lundqvist EA, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVA-NOVA2/ENGOT-ov24): A randomized, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1409–1419.
 98. Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase II OVARIO study of niraparib + bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. Paper presented at: SGO 20/20 Vision for the Future Annual Meeting on Women's Cancer; 2020; Toronto, Ontario, Canada.
 99. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy vs as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2403–2415.
 100. Christie EL, Fereday S, Doig K, et al. Reversion of BRCA1/2 germline mutations detected in circulating tumor DNA from patients with high-grade serous ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(12):1274–1280.
 101. Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, et al. Secondary somatic mutations restoring RAD51C vs RAD51D associated with acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov* 2017;7(9):984–998.
 102. Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, et al. Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(8):1305–1316.
 103. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099–2106.
 104. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin vs carboplatin compared with paclitaxel vs carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3323–3329.
 105. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduc-

- tion for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:1929–1939.
106. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1702–1710.
 107. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The Multicenter Inter-group Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, ve MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):289–295.
 108. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):5501.
 109. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):6000.
 110. Viens P, Petit T, Yovine A, et al. A phase II study of a paclitaxel ve oxaliplatin combination in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17(3):429–436.
 111. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in platinum-refractory ovarian or primary peritoneal cancer: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):446–450.
 112. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, ve the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4699–4707.
 113. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183–2193.
 114. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3312–3322.
 115. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107–3114.
 116. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: A study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2686–2691.
 117. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum ve paclitaxel-resistant ovarian ve primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):436–440.
 118. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;122(1): 111–115.
 119. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–1163.
 120. Witteveen P, Lortholary A, Fehm T, et al. Final overall survival (OS) results from AURELIA, an open-label randomised phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) for platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC). Paper presented at: European Society of Medical Oncology Annual Congress. Amsterdam, Netherlands; 2013.
 121. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480–489.
 122. Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor ve cancer research: A historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994;64(3):529–564.
 123. Nauts HC, McLaren JR. Coley toxins: the first century. *Adv Exp Med Biol* 1990;267:483–500.
 124. Parish CR. Cancer immunotherapy: The past, the present ve the future. *Immunol Cell Biol* 2003;81(2):106–113.
 125. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(23):2189–2199.
 126. Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic ve clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(8): 3005–3010.
 127. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, ve immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26): 2443–2454.
 128. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety ve antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4015–4022.
 129. Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, et al. Antitumor activity ve safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):5510.
 130. Disis ML, Patel MR, Pant S, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety ve clinical activity. *J Clin Oncol* 2016;34(15 Suppl):5533.
 131. Higuchi T, Flies DB, Marjon NA, et al. CTLA-4 blockade synergizes therapeutically with PARP inhibition in BRCA1-deficient ovarian cancer. *Cancer Immunol Res* 2015;3(11):1257–1268.
 132. Strickland K, Howitt BE, Rodig SJ, et al. Tumor-infiltrating ve peritumoral T cells ve expression of PD-L1 in BRCA1/2-mutated high grade serous ovarian cancers. *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):5512.
 133. Friedlander M, Meniawy T, Markman B, et al. A phase 1b study of the anti-PD-1 monoclonal antibody BGB-A317 (A317) in combination with the PARP inhibitor BGB-290 (290) in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):3013.
 134. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100): An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:1275–1289.
 135. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN OVARIAN 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1034–1046.
 136. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, ve chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: Placebo-controlled randomised phase III trial (IMAgyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol* 2021;39(17):1842–1855.
 137. Konstantinopoulos PA, Munster P, Forero-Torez A, et al. TOPACIO: Preliminary activity ve safety in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC) in a phase 1/2 study of niraparib in combination with pembrolizumab. Abstract presented at: 2018 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology. New Orleans, LA; 2018:24–27.
 138. Drew Y, de Jonge M, Hong SH, et al. An open-label, phase II basket study of olaparib ve durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). Abstract presented at: 2018 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology. New Orleans, LA; 2018:24–27.
 139. Oh J, Barve M, Grosen EA, et al. Randomized phase II trial of maintenance autologous tumor cell vaccine (FANG™) following clinical complete response (cCR) in stage III/IV ovarian cancer. Preliminary results. *Gynecol Oncol* 2015;137:2–3.
 140. Bruesek TJ, Tewari KS. Toll-like receptor 8: augmentation of innate immunity in platinum resistant ovarian carcinoma. *Clin Pharmacol* 2013;5(Suppl 1): S13–S19.
 141. Monk BJ, Facciabene A, Brady WE, et al. Integrative development of a TLR8 agonist for ovarian cancer chemimmunotherapy. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1955–1966.
 142. Monk BJ, Brady MF, Aghajanian C, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of chemo-immunotherapy combination using motolimod with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent or persistent ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group partners study. *Ann Oncol* 2017;28(5):996–1004.
 143. Breitbach CJ, Lichty BD, Bell JC. Oncolytic viruses: Therapeutics with an identity crisis. *EBioMedicine* 2016;9:31–36.
 144. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365(8):725–733.
 145. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507–1517.
 146. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, et al. A phase 1 study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6106–6115.
 147. Almasbakh H, Aarvak T, Vemuri MC. CAR T cell therapy: A game changer in cancer treatment. *J Immunol Res* 2016;2016:5474602.
 148. Baeuerle PA, Reinhardt C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res* 2009;69(12):4941–4944.
 149. Suryadevara CM, Gedeon PC, Sanchez-Perez L, et al. Are BiTEs the “missing link” in cancer therapy? *Oncoimmunology* 2015;4:e1008339.
 150. Wu J, Fu J, Zhang M, et al. Blinatumomab: A bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* 2015;8:104.
 151. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33:2092–2099.
 152. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373(3):288–290.
 153. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria ve RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1510–1517.
 154. Gandara DR, von Pawel J, Sullivan RN, et al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III OAK study. *J Clin Oncol* 2017;35 (15 Suppl):9001.
 155. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733–742.

Bölüm 6 MEME KANSERİ

53 Memenin Malign Tümörleri



Reshma Jagsi, Tari A. King, ve Harold J. Burstein

Çevirenler : Ahmet Taner Sümbül, Kübra Canaslan, Kezban Nur Pırlancı, Mutlu Doğan, Meral Güneş, Devrim Çabuk, Sema Sezgin Göksu, Banu Öztürk, Elif Şenocak Taşçı, Umut Demirci, Özlem Sönmez

İNSIDANS VE ETYOLOJİ

Meme kanseri, tüm dünyada en sık tanı konulan ve kadınlarda en sık ölüme yol açan kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa gibi yüksek insidans bölgeleri ile Afrika ve Asya gibi düşük insidans bölgeleri arasında ölüm oranlarında 4 kat, insidans oranlarında 10 katın üzerinde farklılık olmasına rağmen, kanser olgularının %25'ini ve kanserden ölümlerin %15'ini oluşturur.^{1,2} 2021 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 284,200 yeni meme kanseri vakası ile 44,130 ölüm tahmin edilmektedir.² 1950 ile 2020 yılları arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanserinden ölüm oranı %40 azalmış ve diğer ülkelerde de benzer düşüşler gözlenmiştir.²⁻⁴ Tarama mamografisine adaptasyon ve adjuvan tedavilerin kullanılması bu gelişmeye eşit oranda katkıda bulunmuştur.⁵ Genellikle sanayileşmemiş ülkelerde daha az görülmesine rağmen, meme kanseri insidansı düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır.¹

Meme Kanser Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde rol oynayan pek çok risk faktörü mevcuttur, ancak bu faktörlerin çoğunluğu herhangi bir kadında az ya da orta düzeyde risk artışı yaratır. Meme kanseri gelişen kadınların en az yarısında artan yaş ve kadın cinsiyet dışında tanımlanan bir risk faktörü bulunmaz. 2019 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş altındaki kadınlarda 11,870 invaziv meme kanseri ve 1070 meme kanserine bağlı ölüm gerçekleşirken 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda 256,730 meme kanseri ve 40,960 ölüm meydana gelmiştir.⁶

Ailesel Faktörler

Ailede meme kanseri öyküsü uzun zamandır bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, meme kanseri gelişen kadınların sadece %5-10'unda gerçek bir kalıtsal yatkınlık vardır. Genel olarak, bir kadının annesinde veya kız kardeşinde meme kanseri varsa, meme kanserine yakalanma riski 1.5-3 kat artar. Bununla birlikte, aile öyküsü; meme kanseri olan akrabaların sayısına, akrabalık derecesine, tanı yaşına ve etkilenmemiş akrabaların sayısına bağlı olarak değişen heterojen bir risk faktörüdür. Bilinen bir kalıtsal yatkınlığı olmasa dahi ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlar, muhtemelen paylaşılan çevresel maruziyetler, yaşam tarzı, açıklanamayan genetik faktörler veya bunların bir kombinasyonundan kaynaklanan bir miktar artmış riskle karşı karşıyadır.

Meme Kanserine Kalıtsal Yatkınlık

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, meme ve over karsinomu riskinde önemli bir artış ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar değişken penetrens dereceleri ile otozomal dominant kalıtılır. Mutasyon taşıyıcılarında tahmini yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %26-85 arasında değişmektedir. Over kanseri riski, BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarında, sırasıyla, %16-63 ve %10-27 arasında değişmektedir.⁷ BRCA1'in 700'den fazla mutasyonu ve BRCA2'nin 300 mutasyonu ta-

nımlanmıştır; gen içindeki mutasyonun pozisyonunun riski etkilediği gösterilmiştir. Bir BRCA1 veya BRCA2 mutasyonunun varlığı, ailenin anne veya baba tarafındaki aile öyküsü ile ön görülebilir. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında risk azaltma stratejileri, yoğun izlem, seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) ile kemoprevensiyon ve profilaktik cerrahi önlemleri (mastektomi ve salpingo-ooferektomi, daha sonra tartışılacaktır) içerir. Ailesinde belirgin meme kanseri öyküsü olan (yani, 50 yaşın altında iki veya daha fazla meme kanseri veya herhangi bir yaşta üç veya daha fazla meme kanseri) ancak BRCA mutasyonları için yapılan testler negatif olan kadınların meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık 4 kat arttığı dikkate alınmalıdır.⁸ Bu olguların yaklaşık %10'unda daha geniş panel testlerde genetik yatkınlık barındırdığı bulunacaktır. Buna karşılık, ailesinde bilinen bir BRCA mutasyonuna sahip olan ancak mutasyon testi negatif olan kadınlar yüksek riskli değildir ve özel bir izlem gereksinimleri yoktur.⁹

BRCA1 mutasyonları olan kadınlarda östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonu negatif (dolayısıyla "üçlü negatif") meme kanserleri görülme insidansı (daha sonra tartışılacaktır) sporadik kanserlerden daha fazladır.¹⁰ BRCA2 mutasyonu olan kanserlerin fenotipi sporadik kanserlerden farklı değildir. Tümörün, hastanın ve aile öyküsünün bir dizi özelliği, bir hastanın genetik testler göz önünde bulundurularak daha fazla kişiselleştirilmiş risk değerlendirilmesi ve genetik danışmanlık gerektirip gerektirmediğini belirlemeye yardımcı olur (bkz. Tablo 53.1).¹¹ Genç yaşta (45 yaş veya altı) meme kanseri tanısı, erkek meme kanseri, üçlü-negatif meme kanseri ve belirgin aile öyküsü veya diğer kişisel kanser öyküsü sıklıkla dikkate alınan faktörlerdir. Askenazi Yahudi popülasyonunda spesifik BRCA1 (187delAG, 5385 ins C) ve BRCA2 (6174delT) mutasyonlarının taşıyıcı sıklığının, genel popülasyondaki sıklık olan 1:500 ile karşılaştırıldığında, 1:40 gibi yüksek bir oranda olması nedeniyle, kılavuzlarda meme kanseri ilişkili risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Aile öyküsüne dayalı olarak BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olasılığını tahmin etmek için modeller mevcuttur. Genetik testlerin hem bireyler hem de aile üyeleri için etkileri dikkate değerdir-bu konular, genetik test yapılmadan önce onlarla mutlaka tartışılmalıdır.

Diğer genetik mutasyonlar, BRCA1 ve BRCA2'den daha azalmış prevalans veya penetrasyona sahip olmalarına rağmen, meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. TP53 ve PTEN'in her biri vakaların %1'den azını oluştururken, CDH1'deki mutasyonlar, diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanserine otozomal dominant yatkınlıkla ilişkilidir.¹² TP53 mutasyonu olan genç kadınlarda (Li-Fraumeni sendromu), HER2-pozitif meme kanseri için artmış yatkınlık söz konusudur.¹³ Azalmış penetrans genlerindeki mutasyonların BRCA1 veya 2 taşıyıcısı olmayan meme kanserlerinin önemli bir kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Checkpoint kinaz 2 (CHEK2) geninde spesifik bir mutasyon, 60 yaşından önce tanı konulmuş üç veya daha fazla meme kanseri vakası olan ailelerin %11,4'ünde bulunmuş-

KAYNAKLAR

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. doi:10.3322/caac.21654.
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence ve mortality rates ve trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(1):16–27.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. National Cancer Institute; 2017. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening ve adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17): 1784–1792.
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Şekils 2019–2020. American Cancer Society; 2019. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-Şekils/breast-cancer-facts-and-Şekils-2019-2020.pdf>.
- Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006; 25(43):5832–5836.
- Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2009;100(2):421–425.
- Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Breast cancer risk for noncarriers of family-specific BRCA1 ve BRCA2 mutations: Findings from the breast cancer family registry. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4505–4509.
- Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, ve p53 in patients with mutations in BRCA1 ve BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2310–2318.
- Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic ve genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3660–3667.
- Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Diagnosis, genetic counseling, ve prophylactic total gastrectomy. *Cancer* 2008; 112(12):2655–2663.
- Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: A Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):1125–1130.
- Oldenburg RA, Kroeze-Jansma K, Kraan J, et al. The CHEK2*1100delC variant acts as a breast cancer risk modifier in non-BRCA1/BRCA2 multiple-case families. *Cancer Res* 2003;63(23):8153–8157.
- CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC ve susceptibility to breast cancer: A collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases ve 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1175–1182.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371(6):497–506.
- Kurian AW, Griffith KA, Hamilton AS, et al. Genetic testing ve counseling among patients with newly diagnosed breast cancer. *JAMA* 2017;317(5): 531–534.
- Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast cancer risk genes—association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021;384(5):428–439. doi:10.1056/NEJMoa1913948.
- Buyss SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017;123(10):1721–1730. doi:10.1002/cmr.30498.
- Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause ve breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48(3):605–613.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2002;360(9251):1609–1615.
- Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(8):819–835.
- Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, et al. Induced abortion ve the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(2):81–85.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer ve mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002;289(24): 3243–3253.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer ve hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2002;360(9382): 419–427.
- Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, et al. Summary ve meta-analysis of prospective studies of animal fat intake ve breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010;23(1):169–179.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern ve risk of invasive breast cancer: The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295(6):629–642.
- LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol ve cancer: A statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(1):83–93.
- Willett WC, Tamini RM, Hankinson SE, et al. Non-genetic factors in the causation of breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2010:248.
- Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes ve the risk for subsequent breast cancer: An update of the 1985 consensus statement. cancer committee of the college of american pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(12):1053–1055.
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146–151.
- Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22(12):1232–1239.
- Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: Analysis of surveillance, epidemiology, ve end results data. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5534–5541.
- King TA, Pilewskie M, Muhsen S, et al. Lobular carcinoma in situ: A 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features ve breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3945–3952.
- Minami CA, Zabor EC, Gilbert E, et al. Do body mass index ve breast density impact cancer risk among women with lobular carcinoma in situ? *Ann Surg Oncol* 2020;27(6):1844–1851. doi:10.1245/s10434-019-08126-9.
- Boyd NE, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density ve the risk ve detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227–236.
- Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, et al. Characteristics ve outcomes of breast cancer in women with ve without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: A multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2466–2473.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879–1886.
- Pankratz VS, Hartmann LC, Degnim AC, et al. Assessment of the accuracy of the Gail model in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5374–9. doi:10.1200/JCO.2007.14.8833.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3): 643–651.
- Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 ve BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62(1):145–158.
- Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast ve ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1580–1590.
- Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial ve personal risk factors. *Stat Med* 2004;23(7):1111–1130.
- Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, et al. Breast density ve benign breast disease: Risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3137–3143.
- Yala A, Lehman C, Schuster T, et al. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology* 2019;292(1): 60–66. doi:10.1148/radiol.2019182716.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the national surgical adjuvant breast ve bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371–1388.
- Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR appropriateness criteria breast cancer screening. *J Am Coll Radiol* 2013;10(1):11–14.
- Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75–89.
- King TA, Muhsen S, Patil S, et al. Is there a role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(2):445–453.
- Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation statement. *JAMA* 2019; 322(9):857–867.
- Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: Updated evidence report ve systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322(9):868–886.
- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(2):77–84.
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345(3):159–164.
- Rebbeck TR, Friebe T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 ve BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055–1062.
- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80–87.
- Footo FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941;17(4):491–496.

57. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, focusing on issues ve updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel)* 2013;8(2):149–154.
58. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):1008–1011.
59. Kilbride KE, Newman LA. Lobular carcinoma in situ: Clinical management. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010:341.
60. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. *Cancer* 1977;39(6):2597–2602.
61. Wong SM, King T, Boileau JF, et al. Population-based analysis of breast cancer incidence ve survival outcomes in women diagnosed with lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2509–2517. doi:10.1245/s10434-017-5867-6.
62. Schnitt SJ, Brogi E, Chen YY, et al. American Registry of Pathology expert opinions: The spectrum of lobular carcinoma in situ: Diagnostic features ve clinical implications. *Ann Diagn Pathol* 2020;45:151481. doi:10.1016/j.ann-diagpath.2020.151481.
63. Mohsin SK, O'Connell P, Allred DC, et al. Biomarker profile ve genetic abnormalities in lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(3):249–256.
64. Lu YJ, Osin P, Lakhani SR, et al. Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ ve atypical lobular hyperplasia ve potential roles for gains ve losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer Res* 1998;58(20):4721–4727.
65. Etzell JE, Devries S, Chew K, et al. Loss of chromosome 16q in lobular carcinoma in situ. *Hum Pathol* 2001;32(3):292–296.
66. Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis ve management of pre-invasive breast disease: Genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 2003;5(6):313–319.
67. Ciriello G, Gatz ML, Beck AH, et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell* 2015;163(2):506–519.
68. Sakr RA, Schizas M, Carniello JV, et al. Targeted capture massively parallel sequencing analysis of LCIS ve invasive lobular cancer: Repertoire of somatic genetic alterations ve clonal relationships. *Mol Oncol* 2016;10(2): 360–370.
69. Beggs CB, Ostrovskaya I, Carniello JV, et al. Clonal relationships between lobular carcinoma in situ ve other breast malignancies. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):66.
70. Andrade VP, Ostrovskaya I, Seshan VE, et al. Clonal relatedness between lobular carcinoma in situ ve synchronous malignant lesions. *Breast Cancer Res* 2012;14(4):R103.
71. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, et al. Classic lobular carcinoma in situ ve atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: Outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013;119(5):1073–1079.
72. Nakhli F, Gilmore L, Gelman R, et al. Incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in-situ in patients with lobular neoplasia on core biopsy: Results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol* 2016;23(3):722–728.
73. Flanagan MR, Rendi MH, Calhoun KE, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Radiologic-pathologic features ve clinical management. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4263–4269.
74. Carder PJ, Shaaban A, Alizadeh Y, et al. Screen-detected pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS): Risk of concurrent invasive malignancy following a core biopsy diagnosis. *Histopathology* 2010;57(3):472–478.
75. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy ve risk of breast cancer with a favorable histology: Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281(22):2091–2097.
76. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):701–710.
77. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2): 389–398.
78. Bremer T, Whitworth PW, Patel R, et al. A biological signature for breast ductal carcinoma In Situ to predict radiotherapy benefit ve assess recurrence risk. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5895–5901. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0842.
79. Weinmann S, Leo MC, Francisco M, et al. Validation of a ductal carcinoma in situ biomarker profile for risk of recurrence after breast-conserving surgery with ve without radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):4054–4063. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-19-1152.
80. Wärnberg F, Karlsson P, Holmberg E, et al. Prognostic risk assessment ve prediction of radiotherapy benefit for women with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the breast, in a randomized clinical trial (SweDCIS). *Cancers* 2021;13(23):6103.
81. Shah C, Bremer T, Cox C, et al. The clinical utility of DCISionRT™ on radiation therapy decision making in patients with ductal carcinoma in situ following breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2021;28(11):5974–5984. doi:10.1245/s10434-021-09903-1.
82. Shah C, Bremer T, Cox C, et al. Correction to: The clinical utility of DCISion-RT™ on radiation therapy decision making in patients with ductal carcinoma in situ following breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2021;28(Suppl 3):878. doi:10.1245/s10434-021-10138-3.
83. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, et al. Use of the twelve-gene recurrence score for ductal carcinoma in situ ve its influence on receipt of adjuvant radiation ve hormonal therapy. *Ann Surg Oncol* 2021;28(8):4294–4303. doi:10.1245/s10434-020-09517-z.
84. Strand SH, Rivero-Gutiérrez B, Houlahan KE, et al. DCIS genomic signatures define biology ve correlate with clinical outcome: A Human Tumor Atlas Network (HTAN) analysis of TBCRC 038 ve RAHBT cohorts. 2021. bioRxiv 2021.2006.2016.448585. doi:10.1101/2021.06.16.448585
85. Cancer Research UK. A trial comparing surgery with active monitoring for low risk DCIS (LORIS). <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-comparing-surgery-with-active-monitoring-for-low-risk-dcis-loris>. Accessed January 7, 2022.
86. ClinicalTrials.gov. Comparing an operation to monitoring with or without endocrine therapy (COMET) trial for low risk DCIS (COMET). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926911>. Accessed January 7, 2022.
87. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014:381–410.
88. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol* 2004;121(6):857–866.
89. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. IARC Press; 2012.
90. Elston CW, Ellis IO. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. *The Breast. Churchill Livingstone*; 1998:356–384.
91. Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Publishing; 2017.
92. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: Understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(4):262–272.
93. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, et al. Early-onset breast cancer: Histopathological ve prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75(9):1318–1323.
94. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor ve prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(5):888–894.
95. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27): 2817–2826.
96. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis ve breast cancer survival. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3308–3314.
97. Piccart-Gebhart MJ. Anthracyclines ve the tailoring of treatment for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(20):2177–2179.
98. Perez EA, Dueck AC, McCullough AE, et al. Predictability of adjuvant trastuzumab benefit in N9831 patients using the ASCO/CAP HER2-positivity criteria. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):159–162.
99. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013.
100. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: A systematic review ve meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(3):477–491.
101. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(14):8418–8423.
102. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–752.
103. Weigelt B, Hu Z, He X, et al. Molecular portraits ve 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(20):9155–9158.
104. Hannemann J, Oosterkamp HM, Bosch CA, et al. Changes in gene expression associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3331–3342.
105. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, et al. Breast cancer adjuvant therapy: Time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2301–2304.
106. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70.
107. Nunes AT, Berman T ve Harris L. Molecular biology of breast cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *DeVita, Hellman, ve Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2018.
108. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3357–3365.
109. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999–2009.
110. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9640):671–679.

111. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis ve prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4465–4472.
112. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative ve node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1829–1834.
113. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic ve predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55–65.
114. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(6):560–569.
115. Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2012;23(11):2866–2873.
116. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717–729.
117. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292(22):2735–2742.
118. Morrow M, Venta L, Stinson T, et al. Prospective comparison of stereotactic core biopsy ve surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. *Ann Surg* 2001;233(4):537–541.
119. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):290–303.
120. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2672–2685.
121. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414–4422.
122. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620–626, discussion 626–627.
123. Rapti E, Verkoijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743–2749.
124. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open- bel randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380–1388. doi:10.1016/S1470-2045(15)00135-7.
125. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. Arandomizedphase III trial ofsystemictherapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108) *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):LBA2. doi:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA2.
126. Tham YL, Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasis prior to primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010:483.
127. Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin* 2015;65(6):481–495.
128. Fallowfield L, Francis A, Thompson AM. Effects of standard treatments for ductal carcinoma in situ-making informed choices. *JAMA Oncol* 2016;2(3): 396–397.
129. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: Meta-analysis of underestimation ve predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260(1):119–128.
130. Pilewskie M, Olcese C, Patil S, et al. Women with low-risk DCIS eligible for the LORIS trial after complete surgical excision: How low is their risk after standard therapy? *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4253–4261.
131. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: A meta-analysis. *Cancer* 1999;85(3):616–628.
132. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350(14):1430–1441.
133. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: Mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994;11(3):181–192.
134. Pilewskie M, Kennedy C, Shappell C, et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1522–1529.
135. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology– American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2016;34(33): 4040–4046.
136. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology– American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(5):287–295.
137. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: Ten-year results of European Organisation for Research ve Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group ve EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381–3387.
138. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 ve B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478–488.
139. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen ve radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: Long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21–29.
140. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1247–1252.
141. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360(9336):817–824.
142. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):162–177.
143. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small lowor intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):343–350.
144. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3938–3944.
145. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk ductal carcinoma in situ: Long-term report from NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3574–3582. doi:10.1200/JCO.21.01083.
146. Chua BH, Link E, Kunkler I, et al. Abstract GS2-04: A randomized phase III study of radiation doses ve fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *Cancer Res* 2021;81(4_Supplement):GS2-04. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs20-gs2-04
147. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3615–3625. doi:10.1200/JCO.20.01363.
148. Julian TB, Land SR, Fourchette V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2202–2208.
149. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: A study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1268–1273.
150. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): A randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849–856.
151. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, et al. A comparison of risk perception ve psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ ve early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(33):285–293.
152. Janz NK, Li Y, Zikmund-Fisher BJ, et al. The impact of doctor-patient communication on patients' perceptions of their risk of breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161(3):525–535.
153. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, ve lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16): 1233–1241.
154. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–1232.
155. Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations ve receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. *JAMA* 2009;302(14): 1551–1556.
156. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5526–5533.
157. Hawley ST, Hofer TP, Janz NK, et al. Correlates of between-surgeon variation in breast cancer treatments. *Med Care* 2006;44(7):609–616.
158. Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA, et al. Contralateral prophylactic mastectomy decisions in a population-based sample of patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2017;152(3):274–282.
159. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence ve locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five national surgical adjuvant breast ve bowel project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2466–2473.
160. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival after breast conservation vs mastectomy adjusted for comorbidity ve socioeconomic status: A Swedish national 6-year follow-up of 48986 women. *JAMA Surg* 2021;156(7):628–637. doi:10.1001/jamasurg.2021.1438.
161. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. Can patient-, treatment-, ve pa-

- thology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39(7): 932–944.
162. van Laar C, van der Sagen MJ, Poortmans PM, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: Trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3093–3101.
 163. Braunstein LZ, Taghian AG, Niemierko A, et al. Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161(1):173–179.
 164. Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ, et al. Contemporary locoregional recurrence rates in young patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2107–2114.
 165. Frandsen J, Ly D, Cannon G, et al. In the modern treatment era, is breast conservation equivalent to mastectomy in women younger than 40 years of age? A multi-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):1096–1103.
 166. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(9):581–588.
 167. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: Comparison of breast conservation vs mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):389–398.
 168. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5887–5892.
 169. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2011;104(9):1384–1392.
 170. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology– American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1507–1515.
 171. Greenup RA, Peppercorn J, Worni M, et al. Cost implications of the SSO-ASTRO consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1512–1514.
 172. Morrow M, Abrahamse P, Hofer TP, et al. Trends in reoperation after initial lumpectomy for breast cancer: Addressing overtreatment in surgical management. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1352–1357.
 173. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3885–3891.
 174. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684–1691.
 175. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):831–841.
 176. Cancellaro G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):713–720.
 177. Yin W, Jiang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: A meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011;6(6):e21030.
 178. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1677–1683.
 179. Mamounas EP, Liu Q, Paik S, et al. 21-Gene recurrence score and locoregional recurrence in node-positive/ER-positive breast cancer treated with chemo-endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(4):djw259.
 180. Woodward WA, Barlow WE, Jagsi R, et al. The 21-gene recurrence score and locoregional recurrence rates in patients with node-positive breast cancer treated on SWOG S8814. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2):S146.
 181. ClinicalTrials.gov. Regional radiotherapy in biomarker low-risk node positive and T3N0 breast cancer (TAILOR RT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488693>. Accessed January 7, 2022.
 182. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259–3265.
 183. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47–56.
 184. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: A subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009;27(30):4939–4947.
 185. Polgár C, Fodor J, Oros Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178(11):615–623.
 186. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15(3):963–968.
 187. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):145–152.
 188. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1529–1542.
 189. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4141–4149.
 190. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: Eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14(7):1982–1992.
 191. Bellon JR, Guo H, Barry WT, et al. Local-regional recurrence in women with small node-negative, HER2-positive breast cancer: Results from a prospective multi-institutional study (the APT trial). *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(2):303–310. doi:10.1007/s10549-019-05238-4.
 192. Vargas CE, Thorpe CS, Dueck AC, et al. Impact of adjuvant trastuzumab on locoregional failure rates in a randomized clinical trial: North Central Cancer Treatment Group N9831 (alliance) study. *Cancer* 2020;126(24):5239–5246. doi:10.1002/cncr.33154.
 193. Bouganin N, Tsvetkova E, Clemons M, et al. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: Implications for patient care and future research. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):603–606.
 194. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23(1):30–40.
 195. de la Rochefordiere A, Abner AL, Silver B, et al. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(5):925–931.
 196. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: First results from the Moving Beyond Cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):376–387.
 197. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. NRG Oncology–Radiation Therapy Oncology Group study 1014: 1-year toxicity report from a phase 2 study of repeat breast-preserving surgery and 3-dimensional conformal partial-breast reirradiation for in-breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(5):1028–1035.
 198. Bergom C, West CM, Higginson DS, et al. The implications of genetic testing on radiation therapy decisions: A guide for radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(4):698–712. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.07.026.655555.
 199. Haffty BG, Euhus DM, Pierce LJ. Genetic factors in the locoregional management of breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(20):2220–2229. doi:10.1200/JCO.19.02859.
 200. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9801):1707–1716.
 201. Lim M, Bellon JR, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1149–1154.
 202. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963–970.
 203. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382–2387.
 204. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):266–273.
 205. Kunkler IH, Williams LJ, Jack W, et al. Abstract GS2-03: Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): Wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± whole breast irradiation in women ≥65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. *Cancer Res* 2021;81(4_Supplement):GS2-03. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs20-gs2-03.
 206. Liu FF, Shi W, Done SJ, et al. Identification of a low-risk luminal A breast cancer cohort that may not benefit from breast radiotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2035–2040.
 207. Allen S, Speers C, Jagsi R. Tailoring the omission of radiotherapy for early-stage breast cancer based on tumor biology. *Semin Radiat Oncol* 2022;32(3):198–206.
 208. Whelan TJ, Pignol JB, Levine MN, et al. Long-term results of hypofraction-

- ated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–520.
209. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086–1094.
 210. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, et al. Acute vs short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1(7):931–941.
 211. Jaggi R, Griffith KA, Boike TP, et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: Comparative analysis of physician-assessed vs patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol* 2015;1(7):918–930.
 212. Wang S-L, Fang H, Hu C, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery in the modern treatment era: A multicenter, randomized controlled trial from China. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3604–3614. doi:10.1200/jco.20.01024.
 213. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261–3272. doi:10.1200/JCO.19.02750.
 214. Whelan T, Levine M, Sussman J. Hypofractionated breast irradiation: What's next? *J Clin Oncol* 2020;38(28):3245–3247. doi:10.1200/JCO.20.01243.
 215. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy vs late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613–1626. doi:10.1016/S0140-6736(20)30932-6.
 216. Russo AL, Arvold ND, Niemierko A, et al. Margin status vs the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(2):353–361.
 217. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10099):1048–1060.
 218. Jaggi R. Early-stage breast cancer: Falling risks vs emerging options. *Lancet* 2017;390(10099):1010–1012.
 219. Correa C, Harris EE, Leonard MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73–79.
 220. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015;51(4):451–463.
 221. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4175–4183. doi:10.1200/JCO.20.00650.
 222. NSABP B-39, RTOG 0413: A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(10):719–721.
 223. Olivetto JA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4038–4045.
 224. White J, Thompson A, Whelan T. Accelerated partial breast irradiation vs intraoperative partial breast irradiation: Reducing the burden of effective breast conservation. *J Clin Oncol* 2020;38(20):2254–2262. doi:10.1200/JCO.20.00070.
 225. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987–998.
 226. Pierce LJ, Feng M, Griffith KA, et al. Recent time trends vs predictors of heart dose from breast radiation therapy in a large quality consortium of radiation oncology practices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1154–1161.
 227. Dess RT, Liss AL, Griffith KA, et al. Ischemic cardiac events following treatment of the internal mammary nodal region using contemporary radiation planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1146–1153.
 228. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs vs heart vs from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1641–1649.
 229. Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response vs accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2438–2441.
 230. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy vs safety of neoadjuvant pertuzumab vs trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25–32.
 231. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant pertuzumab vs trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1448–1457. doi:10.1200/JCO.20.01204.
 232. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556–557.
 233. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathological complete response in women with early-stage breast cancer: An analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):676–684. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6650.
 234. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4224–4237.
 235. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377–384.
 236. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin vs cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13–21.
 237. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(6):335–343.
 238. Golshan M, Cirincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery vs breast conservation rates: Surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg* 2015;262(3):434–439.
 239. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188–194.
 240. Meoog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94(10):1189–1200.
 241. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3960–3966.
 242. Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(12):3541–3547. doi:10.1245/s10434-018-6702-4.
 243. Mrdutt M, Heerdt A, Sevilimedu V, et al. Margin width vs local recurrence in patients undergoing breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2022;29(1):484–492. doi:10.1245/s10434-021-10533-w.
 244. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455–1461.
 245. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification vs resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263(4):802–807.
 246. Boileau JE, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258–264.
 247. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1072–1078.
 248. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261(2): 378–382. doi:10.1097/SLA.0000000000000558.
 249. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527–1532.
 250. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108–5116.
 251. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1380–1388.
 252. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review vs meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1477–1486. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1897.
 253. Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115(8):917–923. doi:10.1002/jso.24610.
 254. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response vs long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–172.
 255. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147–2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645.
 256. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine

- for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017.
257. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2158–2164.
 258. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al. Use of ve mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA* 2014;312(9):902–914.
 259. Hawley ST, Griffith KA, Hamilton AS, et al. The association between patient attitudes ve values ve the strength of consideration for contralateral prophylactic mastectomy in a population-based sample of breast cancer patients. *Cancer* 2017;123(23):4547–4555.
 260. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, ve outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy ve immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5(7):620–626.
 261. Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M, et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: A viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):521–526.
 262. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, et al. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, ve nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: A meta-analysis ve systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015;22(10):3241–3249.
 263. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive ve intraepithelial neoplasia. *Ann Oncol* 2012;23(8):2053–2058.
 264. Pusic AL, Matros E, Fine N, et al. Patient-reported outcomes 1 year after immediate breast reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium study. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2499–2506.
 265. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):76–82.
 266. Jethwa KR, Kahila MM, Whitaker TJ, et al. Immediate tissue expander or implant-based breast reconstruction does not compromise the oncologic delivery of post-mastectomy radiotherapy (PMRT). *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164(1):237–244.
 267. Jagi R, Momoh AO, Qi J, et al. Impact of radiotherapy on complications ve patient-reported outcomes after breast reconstruction. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(2):157–165.
 268. Shumway DA, Momoh AO, Sabel MS, et al. Integration of breast reconstruction ve postmastectomy radiotherapy. *J Clin Oncol* 2020;38(20):2329–2340. doi:10.1200/JCO.19.02850.
 269. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, ve total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–575.
 270. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, et al. Natural history of nodepositive breast cancer: The curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3105–3111.
 271. Hayward J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Lucy Wortham James clinical research award. *Arch Surg* 1987;122(11):1244–1247.
 272. Posther KE, McCall LM, Blumenkrantz PW, et al. Sentinel node skills verification ve surgeon performance: Data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;242(4):593–602.
 273. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927–933.
 274. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):491–500.
 275. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599–609.
 276. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: A new indication for sentinel node biopsy—a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3374–3380.
 277. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45(18):3124–3130.
 278. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2483–2493.
 279. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before ve after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609–618.
 280. Simons J, JA v Nijnatten T, Koppert LB, et al. Abstract GS1-10: Radioactive Iodine Seed placement in the Axilla with Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the prospective multicenter RISAS trial. *Cancer Res* 2021;81(4_Supplement):GS1-10. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs20-gs1-10.
 281. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(3):361–368.
 282. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, et al. Nodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neo- adjuvant chemotherapy-a rare event. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1851–1855. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4394.
 283. Wong SM, Basik M, Florianova L, et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2621–2629. doi:10.1245/s10434-020-09211-0.
 284. ClinicalTrials.gov. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
 285. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes ve bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306(4):385–393.
 286. Julian TB, Anderson SA, Krag DN, et al. 10-yr follow-up results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl):1000.
 287. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297–305.
 288. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: Final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):120–127.
 289. Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681–695.
 290. Wong SM, Almana N, Choi J, et al. Prognostic significance of residual axillary nodal micrometastases ve isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2019;26(11):3502–3509. doi: 10.1245/s10434-019-07517-2.
 291. van Nijnatten TJ, Simons JM, Moosdorff M, et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: Isolated tumor cells ve micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163(1):159–166. doi:10.1007/s10549-017-4157-0.
 292. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):97–101.
 293. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer: Bigger is not better. *N Engl J Med* 2012;367(1):79–82.
 294. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer ve sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(10):918–926. doi:10.1001/jama.2017.11470.
 295. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer ve sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569–575.
 296. Jagi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3600–3606.
 297. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–1310.
 298. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOA-SOR trial: The optimal treatment of the axilla-surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4): 672–679.
 299. Morrow M, Hawley ST, McLeod MC, et al. Surgeon attitudes ve use of MRI in patients newly diagnosed with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(7): 1889–1896.
 300. Kantor O, Means J, Grossmith S, et al. Optimizing axillary management in clinical T1–2N0 mastectomy patients with positive sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2022;29(2):972–980. doi:10.1245/s10434-021-10726-3.
 301. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307–316.
 302. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary ve medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):317–327.
 303. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539–1569.
 304. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949–955.

305. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641–1648.
306. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2):116–126.
307. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–2106.
308. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–2135.
309. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4431–4442.
310. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–1717.
311. Bryant J, Fisher B, Dignam J. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):56–61.
312. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869):805–816.
313. International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(14):1054–1065.
314. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19(4):931–942.
315. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(34):2431–2442.
316. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):751–757.
317. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131–2139.
318. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60–62.
319. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747–2757.
320. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081–1092.
321. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366(9484):455–462.
322. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17): 1262–1271.
323. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793–1802.
324. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: Intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1965–1971.
325. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1341–1352.
326. Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):766–776.
327. Rea D, Hasenburger A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: The TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl): 11.
328. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1398–1404.
329. Smith I, Yardley D, Burris H, et al. Comparative efficacy and safety of adjuvant letrozole versus anastrozole in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, node-positive early breast cancer: Final results of the randomized phase III Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) trial. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1041–1048.
330. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3784–3796.
331. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700–1712.
332. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;383(26):2557–2570. doi:10.1056/NEJMra1307118.
333. Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast* 2007;16(3):223–234.
334. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042–4057.
335. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2444–2447.
336. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836–1846.
337. Kennecke HF, Olivetto IA, Speers C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 2007;18(1):45–51.
338. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: A combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015;33(8):916–922.
339. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, et al. Prognostic impact of the combination of recurrence score and quantitative estrogen receptor expression (ESR1) on predicting late distant recurrence risk in estrogen receptor-positive breast cancer after 5 years of tamoxifen: Results from NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol* 2016; 34(20):2350–2358.
340. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375(3):209–219.
341. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):88–99. doi:10.1016/S1470-2045(18)30621-1.
342. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(5):395–405. doi:10.1056/NEJMoa2104162.
343. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(17):436–446.
344. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(2):107–118.
345. Bernhard J, Luo W, Ribl K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): A combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16(7):848–858.
346. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1689–1701.
347. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–1436.
348. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: The Breast International Group 1–98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(6):441–451.
349. Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: Past, present, and future. *Lancet* 2020;395(10226):817–827. doi:10.1016/S0140-6736(20)30165-3.
350. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): Interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212–222. doi:10.1016/S1470-2045(20)30642-2.

351. Loibl S, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive ve HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518–1530. doi:10.1200/JCO.20.03639.
352. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy ve Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571–1581. doi:10.1016/j.jannonc.2021.09.015.
353. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3978–3986.
354. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353–1361.
355. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432–444.
356. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206–2223.
357. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976–983.
358. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Updated findings from National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(24):1823–1831.
359. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358(16):1663–1671.
360. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, ve survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(22):2053–2065.
361. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: The NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(26):3197–3204.
362. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified ve increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3374–3388.
363. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, ve epirubicin for early breast cancer: Final analysis of the randomized FinXX trial. *J Clin Oncol* 2012;30(1): 11–18.
364. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin ve cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177–1183.
365. Shulman LN, Cirincione CT, Berry DA, et al. Six cycles of doxorubicin ve cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer ve Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012;30(33): 4071–4076.
366. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in early breast cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-1/USOR 07132, ve NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017;35(23):2647–2655.
367. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association between use of a scalp cooling device ve alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 2017;317(6): 606–614. doi:10.1001/jama.2016.21038.
368. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, ve disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1378–1385.
369. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509. doi:10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
370. Loibl S, Sikov WM, Huober J, et al. Event-free survival, overall survival, ve safety of adding veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer after ≥4 years of follow-up: BrighTNess, a randomized phase 3 trial. Abstract 1190 presented at: ESMO Congress 2021, September 17, 2021.
371. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis ve treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less ve negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):112–120.
372. Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS. Adjuvant therapy for breast cancer: Understanding the overview. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11(3):580–585.
373. Mazouni C, Kau SW, Frye D, et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18(5):874–880.
374. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2334–2356.
375. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 ve response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(15):1496–1506.
376. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111–121.
377. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764.
378. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873.
379. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical ve genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(25):2395–2405. doi:10.1056/NEJMoa1904819.
380. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: Updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3.
381. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local ve systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for Treatment of Early Breast Cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216–1235. doi:10.1016/j.jannonc.2021.06.023.
382. Duric V, Stockler M. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: A review of what makes it worthwhile. *Lancet Oncol* 2001;2(11):691–697.
383. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 ve pN1 early breast cancer patients: Five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):573–583.
384. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569–1583.
385. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu ve steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):142–153.
386. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(4):809–820.
387. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659–1672.
388. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin ve cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7811–7819.
389. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273–1283.
390. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;26(1):118–145.
391. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH ve with IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol* 2020;38(5):444–453.
392. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):741–748.
393. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9897):1021–1028.
394. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(34):4491–4497.
395. Burstein HJ, Piccart-Gebhart MJ, Perez EA, et al. Choosing the best trastuzumab-based adjuvant chemotherapy regimen: Should we abandon anthracyclines? *J Clin Oncol* 2012;30(18):2179–2182.
396. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel ve trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin ve trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2015; San Antonio, TX.
397. Burstein HJ, Winer EP. Refining therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: T stands for trastuzumab, tumor size, ve treatment strategy. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5671–5673.
398. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, et al. Adjuvant trastuzumab with

- chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011;117(24):5461–5468.
399. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel ve trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(2):134–141.
 400. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel ve trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1868–1875. doi:10.1200/JCO.19.00066.
 401. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2375–2385. doi:10.1200/JCO.20.03398.
 402. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab ve trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–131.
 403. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):367–377.
 404. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215.
 405. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy ve radiation therapy in early-stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1934–1940.
 406. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy ve timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9707):2055–2063.
 407. Pierce LJ, Hutchins L, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen ve radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(1):24–29.
 408. Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;343(15):1086–1094.
 409. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836–1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830.
 410. Wallner LP, Li Y, Furgal AKC, et al. Patient preferences for primary care provider roles in breast cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2942–2948. doi:10.1200/JCO.2017.73.1307.
 411. Wallner LP, Abrahamse P, Uppal JK, et al. Involvement of primary care physicians in the decision making ve care of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(33):3969–3975. doi:10.1200/JCO.2016.67.8896.
 412. Impact of follow-up testing on survival ve health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271(20):1587–1592.
 413. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271(20): 1593–1597.
 414. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up ve management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5091–5097.
 415. Loprinzi CL, Hayes D, Smith T. Doc, shouldn't we be getting some tests? *J Clin Oncol* 2003;21(9 Suppl):108s–111s.
 416. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: Changing patterns of incidence, clinical presentation, ve treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107(7):1448–1458.
 417. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: A prospective European Organization for Research ve Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91(3):472–477.
 418. Kawase K, Dimairo DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: There is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):391–397.
 419. Polgár C, Orosz Z, Kovács T, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: A prospective European Organization for Research ve Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2002;94(6):1904–1905.
 420. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, et al. Breast MRI in clinically ve mam-mographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(2):114–119.
 421. Fourquet A, Meunier M, Campana F. Occult primary cancer with axillary metastases. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. eds. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1047.
 422. Carcinoma of the breast in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18(2):219–225.
 423. Sorosky JL, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25(2):353–363.
 424. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106(2):237–246.
 425. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532–2539.
 426. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer during pregnancy ve subsequent pregnancy in breast cancer survivors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014:855–863.
 427. Meisel JL, Economy KE, Calvillo KZ, et al. Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Springerplus* 2013;2(1): 297.
 428. Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163(3):417–421.
 429. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(9):1348–1351.
 430. Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: Feasibility ve safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(2):551–557.
 431. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy ve pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74(2):207–220.
 432. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(6): 500.
 433. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: A systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013;13(1):16–23.
 434. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: A systematic review ve meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):349–357.
 435. Ly D, Forman D, Ferlay J, et al. An international comparison of male ve female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer* 2013;132(8):1918–1926.
 436. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510):595–604.
 437. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med* 2018;378(24):2311–2320. doi:10.1056/NEJMra1707939.
 438. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, et al. Male breast cancer in the veterans affairs population: A comparative analysis. *Cancer* 2007;109(8):1471–1477.
 439. Crew KD, Neugut AI, Wang X, et al. Racial disparities in treatment ve survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1089–1098.
 440. Walshe JM, Berman AW, Vatas U, et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(2):177–183.
 441. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465–470.
 442. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, et al. Risk factors for recurrence ve death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004;11(11):1011–1017.
 443. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, et al. Contemporary multi-institutional cohort of 550 cases of phyllodes tumors (2007–2017) demonstrates a need for more individualized margin guidelines. *J Clin Oncol* 2021;39(3):178–189. doi:10.1200/jco.20.02647.
 444. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, et al. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2288–2294.
 445. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628–3636.
 446. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory breast cancer: A separate entity. *Curr Oncol Rep* 2019;21:86. doi:10.1007/s11912-019-0842-y.
 447. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, et al. Inflammatory breast cancer: A literature review. *World J Oncol* 2018;9(5–6):129–135. doi:10.14740/wjon1161.
 448. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th anniversary conference. *J Cancer* 2018;9(8):1437–1447. doi:10.7150/jca.23969.
 449. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free ve overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer* 2006;106(5):1000–1006.
 450. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7098–7104.
 451. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1004–1009.
 452. Huang EH, Strom EA, Perkins GH, et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy ve radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):352–357.
 453. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005–2006;22:67–73.

454. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10): 923–932.
455. Chapparr A, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Chest wall recurrence after mastectomy does not always portend a dismal outcome. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):628–634.
456. Galper S, Blood E, Gelman R, et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery ve radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):348–357.
457. Kaidar-Person O, Oldenborg S, Poortmans P. Re-irradiation ve hyperthermia in breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30(2):73–84.
458. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): A randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):156–163.
459. Lin Y, Yin W, Yan T, et al. Site-specific relapse pattern of the triple negative tumors in Chinese breast cancer patients. *BMC Cancer* 2009;9:342.
460. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069–3103.
461. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28(1): 16–33.
462. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83(6):1142–1152.
463. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3357–3366.
464. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or Arimidex randomized group efficacy ve tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748–3757.
465. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596–2606.
466. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: Results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4530–4535.
467. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2): 229–238.
468. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant ve anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1919–1925.
469. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):989–998.
470. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole ve fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(5):435–444.
471. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10063):2997–3005.
472. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1757–1767.
473. Friibbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations ve the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2961–2968.
474. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) ve selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther* 2018;186:1–24. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.12.012.
475. Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, et al. Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1360–1370. doi:10.1200/JCO.20.02272.
476. Bardia A, Neven P, Streich G, et al. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine ve CDK4/6 inhibitor therapy: Results of the EMERALD phase 3 trial. Abstract GS2-02 presented at: SABCS 2021; 2021; San Antonio, TX.
477. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib ve letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–1936.
478. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–1748.
479. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638–3646.
480. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(3):209–219.
481. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875–2884.
482. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: Updated overall survival. *Ann Oncol* 2021;32(8):1015–1024. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.353.
483. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl 17):abstr LBA1004.
484. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6):520–529.
485. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904.
486. Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating biomarkers in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2022;23(3):e319–e331 S1526-8209(21)00264-0. doi:10.1016/j.clbc.2021.09.006.
487. Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(2):257–272.
488. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: Objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2395–2405.
489. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2197–2205.
490. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, ve the combination of doxorubicin ve paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588–592.
491. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelj S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12): 2812–2823.
492. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer ve prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950–3957.
493. Thomas E, Taberner J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3399–3406.
494. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline ve taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5210–5217.
495. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769): 914–923.
496. Gradishar WJ, Krasnojn D, Cheporov S, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012;12(5):313–321.
497. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors ve random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: Final results of Cancer ve Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1642–1649.
498. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000;342(15):1069–1076.
499. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy ve safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265–4274.
500. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–792.
501. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–1221.
502. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after

- trastuzumab-based treatment ve subsequent reintroduction of trastuzumab: Activity ve tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1594–1600.
503. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109–119.
 504. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy ve safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719–726.
 505. Johnston S, Phippen J Jr, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole ve placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33): 5538–5546.
 506. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03–05 study. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1999–2006.
 507. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7): 1124–1130.
 508. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–2743.
 509. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, ve capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609.
 510. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(4):398–405.
 511. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–1791.
 512. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510.
 513. Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1143–1154.
 514. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub ahead of print.
 515. Olson EM, Najita JS, Sohl J, et al. Clinical outcomes ve treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *Breast* 2013;22(4):525–531.
 516. Olson EM, Lin NU, DiPiro PJ, et al. Responses to subsequent anti-HER2 therapy after treatment with trastuzumab-DM1 in women with HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(1):93–97.
 517. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(12):123–134.
 518. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations ve advanced breast cancer: A proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235–244.
 519. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6): 523–533.
 520. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer ve a germline BRCA mutation [published online ahead of print August 15, 2018]. *N Engl J Med* 2018;379(8):753–763 doi:10.1056/NEJMoa1802905.
 521. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018;28(3):375–379.
 522. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res* 2014;75(9 Suppl):S3–S01.
 523. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer ve mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4274–4282. doi:10.1200/JCO.20.02151.
 524. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2460–2467.
 525. Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, et al. Effect of eribulin with or without pembrolizumab on progression-free survival for patients with hormone receptor-positive, ERBB2-negative metastatic breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1598–1605. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3524.
 526. Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):499–511. doi:10.1016/S1470-2045(20)30754-3.
 527. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817–1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
 528. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):741–751. doi:10.1056/NEJMoa1814213.
 529. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485.
 530. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132–5139.
 531. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications ve is effective palliative treatment in women with breast carcinoma ve osteolytic bone metastases: Long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88(5):1082–1090.
 532. Shapiro CL, Moriarty JP, Dusetzina S, et al. Cost-effectiveness analysis of monthly zoledronic acid, zoledronic acid every 3 months, ve monthly denosumab in women with breast cancer ve skeletal metastases: CALGB 70604 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35(35):3949–3955.
 533. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3608–3617.
 534. Ramakrishna N, Temin S, Chandralapathy S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer ve brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19): 2100–2108.
 535. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;135:85–94. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.020.
 536. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1993–1999.
 537. Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, et al. Targeting brain metastases in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2022;103:102324. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102324.
 538. Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, et al. Fluorouracil, doxorubicin, ve cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease. *Breast J* 2002;8(1): 2–9.
 539. Woodward WA, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer CT02364557. *J Clin Oncol* 2022;40(16 suppl):1007. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007.
 540. Nguyen A, King TA. New insights on the role of surgery for the breast primary tumor in patients presenting with stage IV disease. *Curr Breast Cancer Rep* 2017;9(2):137–147.
 541. ClinicalTrials.gov. Assessing impact of loco-regional treatment on survival in metastatic breast cancer at presentation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193778>. Accessed January 12, 2018.
 542. Shien T, Nakamura K, Shibata T, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(10):970–973.
 543. ClinicalTrials.gov. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>. Accessed January 12, 2018.
 544. ClinicalTrials.gov. Local surgery for metastatic breast cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557986>. Accessed January 12, 2018.
 545. ClinicalTrials.gov. Systemic therapy with or without upfront surgery in metastatic breast cancer (SUBMIT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392586>. Accessed January 12, 2018.
 546. ClinicalTrials.gov. Primary Operation in Synchronous metastasized Invasive Breast Cancer (POSITIVE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01015625>. Accessed January 12, 2018.

Bölüm 7 ENDOKRİN SİSTEM TÜMÖRLERİ

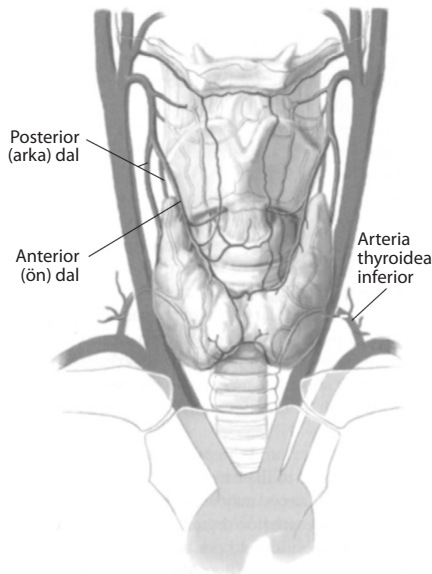
54 Tiroid Tümörleri

Anupam Kotwal ve Geoffrey B. Thompson

Çeviren : Sıdar Çöpür

ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

Tiroid ismi ilk kez 1656 yılında Thomas Wharton tarafından yakınında yer alan tiroid kıvrığının şeklinden dolayı Yunanca bir terim olup “kalkan-varı” anlamına gelen bir kelime olarak ortaya çıkmıştır. Tiroid 10 ile 25 gram arasındaki ağırlığı ile vücuttaki en büyük endokrin organlardan biridir. İstmus aracılığı ile birbirine bağlanan iki adet lobdan oluşmaktadır. Sağ lob daha büyük olabilmekle birlikte her iki lob da ortalama olarak 2 cm kalınlıkta ve 4 cm uzunluktadır. Tiroid bezi küresel olarak dizilmiş olup kolloid adı verilen proteinöz madde ile dolu foliküler hücrelerden oluşmaktadır. Foliküler hücreleri çevreleyen interstisyumda yer alan parafoliküler veya C-hücreleri ise kalsitonin salgılamaktadır. Ek olarak tiroid dokusu içerisinde lenfositler, fibroblastlar ve adipositler yer almaktadır. Tiroid dokusu yüksek oranda vasküler bir doku olup sağ lobdaki vasküler yapılar sol loba kıyasla daha gelişmiştir (Figür 54.1). Arteriye kan akımı süperior ve inferior tiroidal arterler aracılığıyla sağlanmaktadır. Tiroid bezinin venöz drenajı ise süperior, middle ve inferior tiroidal venleri içeren ve bezin ön tarafında lokalize olan venöz pleksus aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu venöz pleksus ise



Figür 54.1: Tiroid bezi ve bezin arteriyel kanlanması (Courtesy of Drs. L.J. Rizzolo ve W.B. Stewart, Section of Anatomy, Department of Surgery, Yale School of Medicine ve reprinted with permission from Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology ve Surgical Anatomy of the Thyroid ve Parathyroid Glands. In: Oertli D., Udelsman R, eds. Surgery of the Thyroid ve Parathyroid Glands. Springer; 2007.)

internal jugular ve innominate vene drene olmaktadır. Tiroid bezinin nöronal inervasyonu ise sempatik sinir sisteminin parçası olan middle ve inferior servikal ganglion aracılığı ile sağlanmaktadır.

TİROİD NODÜLLERİ

Tiroid nodülü terimi radyolojik olarak çevre parankimden ayrı bir yapı olarak izlenen lezyonları tanımlamak için kullanılır¹. Toplumda oldukça yaygın olarak izlenmekte olup %20 ile %76 arasında bireyi etkilemektedir². İleri yaş hastalarda ve özellikle kadın cinsiyette tiroid nodülleri daha yaygın olarak izlenmektedir¹. Diğer risk faktörleri arasında radyasyon maruziyeti (Özellikle çocukluk döneminde), tiroid nodülü açısından aile öyküsü varlığı ve iyot eksikliği yer almaktadır. Tiroid nodülleri palpasyon sırasında saptanmaları dışında da radyolojik görüntülemeler sırasında insidental olarak fark edilebilir. Tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %10'u malign karakterdedir³. Tiroid nodülünden şüphelenilen hastalarda klinik değerlendirmeye ek olarak yüksek-çözünürlüklü boyun ultrasonografisi de yapılmalıdır. Ayrıca serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi de ölçülmelidir. TSH baskılı olan kişilerde radyoaktif iyot alım testi (RAI) yapılmalıdır. Hiperfonksiyonel nodüller oldukça nadiren malign karakterlidir, bu nedenle hastanın risk profili düşük olduğu sürece ek sitolojik inceleme yapılması gerekmez (4). Öte yandan taramada soğuk nodül saptanması halinde hastanın ultrasonografik bulguları ve risk faktörleri değerlendirilerek ileri sitopatolojik inceleme yapılması gerekir. Mikrokalsifikasyonların varlığı, nodüler hipoekojenite, düzensiz lezyon sınırı, nodüler vaskülarite, transvers ekseninde görüntülemeye genişliğinden daha uzun yapı (taller-than-wide) gibi bulgular lezyonun malign karakterde olma ihtimalini arttırmaktadır^{1,4}. İzole kistik nodüller neredeyse her zaman benign karakterdedir^{4,5}. İnce iğne aspirasyonu (İİA) yöntemi benign ve malign karakterdeki lezyonları ayırt etmede yardımcı olan düşük risk ve yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir. Amerikan Tiroid Birliği (ATA)¹, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AAACE)⁴ ve son dönemde Amerikan Radyoloji Birliği (ACR) Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TI-RADS)⁶ sonografik bulgulara dayalı olarak biyopsi ve izlem arasında karar alımını yönlendiren risk skorlamaları geliştirmiştir⁷.

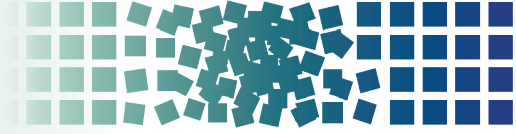
Genetik/Moleküler belirteçlerin kullanılması belirsiz lezyonların tanısında fayda sağlayabilmektedir^{8,9}. Klinik çalışmalar sürmekle beraber düşük-orta risk profiline sahip nodüllerde moleküler profil düşük malignite riski ortaya koyması durumunda cerrahi işlem yerine gözlem önerilebilir^{10,11}. Benign karakterli tiroid nodülleri disfaji veya solunum yetmezliği gibi cerrahi tedavi gerektirebilecek bası semptomları gelişmediği sürece fizik muayene veya ultrasonografi ile takip edilir^{1,4}. Tanısal olmayan İİAB örnekleri, özellikle de şüpheli bulgular varlığında, İİA tekrarı gerektirmektedir. Tekrarlı tanısal olmayan İİAB örneği durumunda ise cerrahi eksizyon veya takip arasında tercih hastanın sonografik risk durumuna göre yapılır (Figür 54.2).

KAYNAKLAR

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules ve differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules ve Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020C.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross ve microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15(10):1270-1280. doi:10.1210/jcem-15-10-1270.
- Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multi-disciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111(6):508-516. doi:10.1002/cncr.23116.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, ve Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis ve management of thyroid nodules—2016 update appendix. *Endocr Pract* 2016; 22:1-60. doi:10.4158/EP161208.GL.
- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence ve distribution of carcinoma in patients with solitary ve multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3411-3417. doi:10.1210/jc.2006-0690.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting ve Data System (TI-RADS): A user's guide. *Radiology* 2018;287(1):29-36. doi:10.1148/radiol.2017171240.
- Koc AM, Adibelli ZH, Erkul Z, et al. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), ve EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol* 2020;133:109390. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109390.
- Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis ve management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3390-3397. doi:10.1210/jc.2011-1469.
- Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: Then ve now. *Endocr Pract* 2017;23(8):979-989. doi:10.4158/EP171805.RA.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500.
- Khan TM, Zeiger MA. Thyroid nodule molecular testing: Is it ready for prime time? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:590128. doi:10.3389/fendo.2020.590128.
- Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28(5):373-381. doi:10.1097/MNM.0b013e3280964eae.
- King DL, Stack BC Jr, Spring PM, et al. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(3):400-404. doi:10.1016/j.otohns.2007.02.037.
- Małkowski B, Serafin Z, Glonek R, et al. The role of (18)F-FDG PET/CT in the management of the autoimmune thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:208. doi:10.3389/fendo.2019.00208.
- Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer ve other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1(2):82-91. doi:10.1038/ncpendmet0022.
- Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359(6390):21. doi:10.1038/359021a0.
- Elisei R, Romei C, Cosci B, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer ve their relatives: Experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4725-4729. doi:10.1210/jc.2007-1005.
- Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology* 1996;28(1):25-32. doi:10.1046/j.1365-2559.1996.268311.x.
- Sharma A, Jasim S, Reading CC, et al. Clinical presentation ve iagnostic challenges of thyroid lymphoma: A cohort study. *Thyroid* 2016;26(8):1061-1067. doi:10.1089/thy.2016.0095.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317-322. doi:10.1001/jamaoto.2014.1.
- Morris LG, Tuttle RM, Davies L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(7):709-711.
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence ve deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, ve pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.can-14-0155.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):375-381, discussion 381-384. doi:10.1097/SLA.0b013e32814697d9.
- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1998;124(6):947-953.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114(6):1050-1057, discussion 1057-1058.
- Ryu YJ, Cho JS, Park MH, et al. Identifying risk factors of recurrence for clinically node negative papillary thyroid carcinoma with pathologic N1a. *BMC Surgery* 2019;19(1):78. doi:10.1186/s12893-019-0541-5.
- Lee YK, Hong N, Park SH, et al. The relationship of comorbidities to mortality ve cause of death in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Sci Rep* 2019;9(1):11435. doi:10.1038/s41598-019-47898-8.
- Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating ve predicting the probability of death resulting from thyroid cancer ve other causes among patients with thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(4):468-474. doi:10.1200/jco.2012.42.4457.
- Papaleontiou M, Norton EC, Reyes-Gastelum D, et al. Competing causes of death in older adults with thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(9):1359-1365. doi:10.1089/thy.2020.0929.
- Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000;7(3):229-239. doi:10.1177/107327480000700302.
- Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors ve risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118(6):1131-1136, discussion 1136-1138. doi:10.1016/s0039-6060(05)80124-2.
- Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676-690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
- Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence ve prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):466-471. doi:10.1097/SLA.0b013e328148563d.
- Tao Y, Wang F, Shen X, et al. BRAF V600E status sharply differentiates lymph node metastasis-associated mortality risk in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(11):3228-3238. doi:10.1210/clinem/dgab286.
- Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(3):R143-R155. doi:10.1530/erc-15-0533.
- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations ve PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-2326. doi:10.1210/jc.2002-021907.
- Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, et al. The associations between RAS mutations ve clinical characteristics in follicular thyroid tumors: New insights from a single center ve a large patient cohort. *Thyroid* 2012;22(7):683-689. doi:10.1089/thy.2011.0261.
- Ganly I, Makarov V, Deraje S, et al. Integrated genomic analysis of Hürthle cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, ve unique chromosomal landscapes. *Cancer Cell* 2018;34(2):256-270.e5. doi:10.1016/j.ccell.2018.07.002.
- Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, et al. Follicular thyroid carcinoma: How have histologic diagnoses changed in the last half-century ve what are the prognostic implications? *Thyroid* 2015;25(11):1209-1216. doi:10.1089/thy.2015.0297.
- Dralle H, Machens A, Basa J, et al. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1(1):15077. doi:10.1038/nrdp.2015.77.
- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- Carling T, Udelsman R. Follicular neoplasms of the thyroid: What to recommend. *Thyroid* 2005;15(6):583-587. doi:10.1089/thy.2005.15.583.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy ve long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26(8):879-885. doi:10.1007/s00268-002-6612-1.
- Park JH, Yoon JH. Lobectomy in patients with differentiated thyroid cancer: Indications ve follow-up. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(7):R381-R393. doi:10.1530/ERC-19-0085.
- Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance ve therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):43-63.
- Miccoli P, Bircicotti M, Matteucci V, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: Reflections after more than 2400 cases performed. *Surg Endosc* 2016;30(6):2489-2495. doi:10.1007/s00464-

- 015-4503-4.
48. Noureldine SI, Jackson NR, Tufano RP, et al. A comparative North American experience of robotic thyroidectomy in a thyroid cancer population. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(8):1069–1074. doi:10.1007/s00423-013-1123-0.
49. Garstka M, Mohsin K, Ali DB, et al. Well-differentiated thyroid cancer ve robotic transaxillary surgery at a North American institution. *J Surg Res* 2018;228:170–178. doi:10.1016/j.jss.2018.03.030.
50. Arora A, Garas G, Sharma S, et al. Comparing transaxillary robotic thyroidectomy with conventional surgery in a UK population: A case control study. *Int J Surg* 2016;27:110–117. doi:10.1016/j.ijsu.2016.01.071.
51. Pan J-H, Zhou H, Zhao X-X, et al. Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Surg Endosc* 2017;31(10):3985–4001. doi:10.1007/s00464-017-5433-0.
52. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, et al. Safety ve outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *JAMA Surg* 2018;153(1):21–27. doi:10.1001/jamasurg.2017.3366.
53. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987–2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3270–3279. doi:10.1210/jc.2015-1346.
54. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229–1242. doi:10.1089/thy.2006.16.1229.
55. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638–1644. doi:10.1038/sj.bjc.6601319.
56. Piek MW, Postma EL, van Leeuwen R, et al. The effect of radioactive iodine therapy on ovarian function ve fertility in female thyroid cancer patients: A systematic review ve meta-analysis. *Thyroid* 2021;31(4):658–668. doi:10.1089/thy.2020.0356.
57. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Sur* 2008;144(6):980–987, discussion 987–988. doi:10.1016/j.surg.2008.08.035.
58. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34(1):28–35. doi:10.1007/s00268-009-0303-0.
59. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27–34. doi:10.1089/thy.2013.0367.
60. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery* 2020;167(1):46–55. doi:10.1016/j.surg.2019.03.040.
61. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, et al. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy ve surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid* 2016;26(1):144–149. doi:10.1089/thy.2015.0178.
62. Brito JP, Hay ID. Management of papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(1):199–213. doi:10.1016/j.ecl.2018.10.006.
63. Brauckhoff M, Meinicke A, Bilkenroth U, et al. Long-term results ve functional outcome after cervical esvication in patients with thyroid cancer. *Surgery* 2006;140(6):953–959. doi:10.1016/j.surg.2006.09.001.
64. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2750–2755. doi:10.1210/jc.2010-2952.
65. Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(9):3497–3501. doi:10.1007/s00405-017-4660-2.
66. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary ve follicular thyroid carcinoma: Benefits ve limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–2899. doi:10.1210/jc.2005-2838.
67. Smallridge RC, Diehl N, Bernet V. Practice trends in patients with persistent detectable thyroglobulin ve negative diagnostic radioiodine whole body scans: A survey of American Thyroid Association members. *Thyroid* 2014;24(10):1501–1507. doi:10.1089/thy.2014.0043.
68. Schlumberger MJ. Papillary ve follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338(5):297–306. doi:10.1056/nejm199801293380506.
69. Fatourehchi V, Hay ID, Javedan H, et al. Lack of impact of radioiodine therapy in TG-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1521–1526. doi:10.1210/jcem.87.4.8373.
70. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1107–1113. doi:10.1210/jcem.85.3.6458.
71. Hay ID, Lee RA, Kaggal S, et al. Long-term results of treating with ethanol ablation 15 adult patients with cT1aN0 papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocr Soc* 2020;4(11):bvaa135. doi:10.1210/endo/bvaa135.
72. Fleeman N, Houten R, Chaplin M, et al. A systematic review of lenvatinib ve sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer* 2019;19(1):1209. doi:10.1186/s12885-019-6369-7.
73. Lebouleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):897–905. doi:10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
74. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: Results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962–972. doi:10.1016/s1470-2045(10)70203-5.
75. Lamartina L, Ippolito S, Danis M, et al. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: Occurrence ve risk factors of hemoptysis in refractory thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2733–2741. doi:10.1210/jc.2015-4391.
76. Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1119–1131. doi:10.2147/dddt.s82972.
77. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: Results of a multicenter phase II International Thyroid Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3315–3321. doi:10.1200/jco.2017.73.0226.
78. Dadu R, Devine C, Hernandez M, et al. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):2086–2094. doi:10.1210/jc.2013-3588.
79. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623–632. doi:10.1056/NEJMoa1209288.
80. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028–1035. doi:10.1158/1078-0432.ccr-14-2915.
81. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted therapy in advanced thyroid cancer to resensitize tumors to radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(10):3698–3705. doi:10.1210/jc.2018-00612.
82. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: Results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;102(2):698–707. doi:10.1210/jc.2016-2525.
83. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selipratinib in RET- altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825–835. doi:10.1056/NEJMoa2005651.
84. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety ve antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1- positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):196. doi:10.1186/s12885-019-5380-3.
85. Pereira M, Williams VL, Hallanger Johnson J, et al. Thyroid cancer incidence trends in the United States: Association with changes in professional guideline recommendations. *Thyroid* 2020;30(8):1132–1140. doi:10.1089/thy.2019.0415.
86. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337–386. doi:10.1089/thy.2020.0944.
87. Quiros RM, Ding HG, Gattuso P, et al. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF ve p53 mutations. *Cancer* 2005;103(11):2261–2268. doi:10.1002/cncr.21073.
88. Romei C, Tacito A, Molinaro E, et al. Clinical, pathological ve genetic features of anaplastic ve poorly differentiated thyroid cancer: A single institute experience. *Oncol Lett* 2018;15(6):9174–9182. doi:10.3892/ol.2018.8470.
89. Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, et al. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: Down-regulation, aberrant nuclear expression, ve CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes ve poor prognosis. *Am J Pathol* 2001;158(3):987–996. doi:10.1016/s0002-9440(10)60405-x.
90. Garcia-Rostan G, Costa AM, Pereira-Castro I, et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res* 2005;65(22):10199–10207. doi:10.1158/0008-5472.can-04-4259.
91. Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/ Akt ve Ras/Raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):278–284. doi:10.1210/jc.2007-1076.
92. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: Phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention

- Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10(7):587–594. doi:10.1089/thy.2000.10.587.
93. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(1):7–14. doi:10.1089/thy.2009.0115.
 94. Isham CR, Bossou AR, Negron V, et al. Pazopanib enhances paclitaxel-induced mitotic catastrophe in anaplastic thyroid cancer. *Sci Transl Med* 2013;5(166):166ra3. doi:10.1126/scitranslmed.3004358.
 95. Prasongsook N, Kumar A, Chintakuntlawar AV, et al. Survival in response to multimodal therapy in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(12):4506–4514. doi:10.1210/jc.2017-01180.
 96. Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, et al. Expression of PD-1 ve PD-L1 in anaplastic thyroid cancer patients treated with multimodal therapy: Results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):1943–1950. doi:10.1210/jc.2016-3756.
 97. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2620–2627. doi:10.1200/jco.19.02727.
 98. Chintakuntlawar AV, Yin J, Foote RL, et al. A phase 2 study of pembrolizumab combined with chemoradiotherapy as initial treatment for anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2019;29(11):1615–1622. doi:10.1089/thy.2019.0086.
 99. Kotwal A, Erickson D, Geske JR, et al. Predicting outcomes in sporadic ve hereditary medullary thyroid carcinoma over two decades. *Thyroid* 2021;31(4):616–626. doi:10.1089/thy.2020.0167.
 100. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, et al. Completeness of RET testing in patients with medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997–2013: A nationwide study. *Clin Epidemiol* 2019;11:93–99. doi:10.2147/cep.s183268.
 101. Twito O, Grozinsky-Glasberg S, Levy S, et al. Clinico-pathologic ve dynamic prognostic factors in sporadic ve familial medullary thyroid carcinoma: An Israeli multi-center study. *Eur J Endocrinol* 2019;181(1):13–21. doi:10.1530/eje-18-1008.
 102. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. doi:10.1089/thy.2014.0335.
 103. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4955–4962. doi:10.1210/jc.2004-2527.
 104. Frank-Raue K, Raue F. Hereditary medullary thyroid cancer genotype-phenotype correlation. *Recent Results Cancer Res* 2015;204:139–156. doi:10.1007/978-3-319-22542-5_6.
 105. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: Fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005;91(1):56–60. doi:10.1002/jso.20269.
 106. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, et al. Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin. *Hell J Nucl Med* 2015;18(1):19–24. doi:10.1967/s002449910163.
 107. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, et al. Survival ve long-term biochemical cure in medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997–2014: A nationwide study. *Thyroid* 2019;29(3):368–377. doi:10.1089/thy.2018.0564.
 108. Kwon H, Kim WG, Jeon MJ, et al. Dynamic risk stratification for medullary thyroid cancer according to the response to initial therapy. *Endocrine* 2016;53(1):174–181. doi:10.1007/s12020-015-0849-6.
 109. Gharib H, McConeahy WM, Tiegs RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: Clinicopathologic features ve long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992;67(10):934–940. doi:10.1016/s0025-6196(12)60923-9.
 110. Ho AS, Wang L, Palmer FL, et al. Postoperative nomogram for predicting cancer-specific mortality in medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2700–2706. doi:10.1245/s10434-014-4208-2.
 111. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin ve carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6077–6084. doi:10.1210/jc.2005-0044.
 112. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: Assessment with calcitonin ve carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):239–246. doi:10.1530/eje-07-0667.
 113. Raue F, Bruckner T, Frank-Raue K. Long-term outcomes ve aggressiveness of hereditary medullary thyroid carcinoma: 40 years of experience at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(10):4264–4272. doi:10.1210/jc.2019-00516.
 114. Giovannella L, Garo ML, Ceriani L, et al. Procalcitonin as an alternative tumor marker of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):3634–3643. doi:10.1210/clinem/dgab564.
 115. Alencar R, Kendler DB, Andrade F, et al. CA19-9 as a predictor of worse clinical outcome in medullary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2019;8(4):186–191. doi:10.1159/000497201.
 116. Cho YY, Jang HW, Jang JY, et al. Clinical outcomes of patients with hypercalcitoninemia after initial treatment for medullary thyroid cancer ve postoperative serum calcitonin cutoffs for predicting structural recurrence. *Head Neck* 2016;38(10):1501–1508. doi:10.1002/hed.24469.
 117. Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma ve elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 2007;48(4):501–507. doi:10.2967/jnumed.106.036681.
 118. Yamaga LYI, Cunha ML, Campos Neto GC, et al. (68)Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: A lesion-by-lesion comparison with (111)In-octreotide SPECT/CT ve conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(10):1695–1701. doi:10.1007/s00259-017-3701-9.
 119. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JI, Guerrero-Vázquez R, et al. Diagnostic utility of PET/CT with (18)F-DOPA ve (18)F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: The importance of calcitonin ve carcinoembryonic antigen cutoff. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(12):2004–2013. doi:10.1007/s00259-017-3759-4.
 120. Giovannella L, Treglia G, Iakovou I, et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(1):61–77. doi:10.1007/s00259-019-04458-6.
 121. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–141. doi:10.1200/jco.2011.35.5040.
 122. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–3646. doi:10.1200/jco.2012.48.4659.
 123. Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma ve anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27(9):1142–1148. doi:10.1089/thy.2016.0621.
 124. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): A multi-cohort, open-label, registrational, phase ½ study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(8):491–501. doi:10.1016/s2213-8587(21)00120-0.
 125. Rosen EY, Johnson ML, Clifford SE, et al. Overcoming MET-dependent resistance to selective RET inhibition in patients with RET fusion-positive lung cancer by combining selpercatinib with crizotinib. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):34–42. doi:10.1158/1078-0432.ccr-20-2278.
 126. Treglia G, Tamburello A, Giovannella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: A systematic review ve a meta-analysis. *Hormones (Athens)* 2018;16(4):362–372. doi:10.14310/horm.2002.1756.
 127. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [90Y]trium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: A phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6696–6702. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0935.
 128. Parghane RV, Naik C, Talole S, et al. Clinical utility of (177) Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, ve toxicity. *Head Neck* 2020;42(3):401–416. doi:10.1002/hed.26024.
 129. Okafor C, Hogan J, Raygada M, et al. Update on targeted therapy in medullary thyroid cancer. *Front Endocrinol* 2021;12:1020. doi:10.3389/fendo.2021.708949.
 130. Friedberg MH, Coburn MC, Monchik JM. Role of surgery in stage IE non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Surgery* 1994;116(6):1061–1066, discussion 1066–1067.
 131. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence ve outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009;156(1):167–172. doi:10.1016/j.jss.2009.03.098.
 132. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules ve differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(7):716–759. doi:10.1089/thy.2014.0460.
 133. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach ve radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011;32(6):798–826. doi:10.1210/er.2011-0011.
 134. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, et al. Long-term outcome in 215 children ve adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010;34(6):1192–1202. doi:10.1007/s00268-009-0364-0.
 135. Stack BC Jr, Twining C, Rastatter J, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) ve the American Head ve Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS-ES) on Pediatric Benign ve Malignant Thyroid Surgery. *Head Neck* 2021;43(4):1027–1042. doi:10.1002/hed.26586.



Anupam Kotwal ve Geoffrey B. Thompson

Çeviren : Nur İlayda Genç

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Paratiroid tümörleri en sık görülen endokrin neoplazmlardan biridir. Hiperparatiroidizm primer, sekonder veya nadiren tersiyer olabilir. Primer hiperparatiroidizm (PHPT), diyabet mellitus, osteoporoz ve tiroid nodülleriyle birlikte en yaygın endokrin bozukluklardan biridir. Ayrıca, poliklinik klinikte hiperkalseminin en sık nedenidir¹. PHPT, büyümüş bir bezden uygunsuz derecede paratiroid hormonu (PTH) salgılanması sonucunda ortaya çıkar. PHPT vakaların yaklaşık %80'i paratiroid adenomlarına, %15'i multi-gland paratiroid hiperplazisine, %2 ila %5'i double paratiroid adenomlarına ve <1%'i paratiroid karsinomuna bağlıdır¹⁻³. Sekonder hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinin hücre dışı kalsiyum seviyesinin azalması ve serum fosfor seviyesinin yükselmesi durumunda uygun şekilde yanıt vermesiyle ortaya çıkar. Sekonder hiperparatiroidizm, genellikle böbrek yetmezliği ve D vitamini eksikliği ile ilişkili olarak, normal veya düşük kalsiyum düzeyiyle birlikte PTH yüksekliği ile karakterizedir. Son olarak, tersiyer hiperparatiroidizmde, bir veya daha fazla büyümüş paratiroid bezinden sürekli otonom PTH salgılanması bulunur.

PHPT ayrıca çoklu endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) veya çoklu endokrin neoplazi tip 2A (MEN2A), ailesel izole hiperparatiroidizm ve hiperparatiroidizm-çene tümörü (HPT-JT) sendromu gibi bazı ailesel sendromlarla ilişkili olabilir⁴⁻⁵.

PHPT, uzun süren hastalıkla ilişkili aşırı semptomlara bağlı olduğunda daha az sıklıkta teşhis edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak her yıl 100.000 yeni vaka teşhis edilmektedir. Erkeklerle kıyasla menopoz sonrası kadınlarda daha yaygın teşhis edilir, çocuklarda ise teşhisi nadirdir¹. Bu hastalığın epidemiyolojisi son birkaç on yılda önemli değişiklikler göstermiştir - çoğu hasta hafif hiperkalsemiye sahip olup nispeten asemptomatik kalmakta ve semptomlar yerine rutin kalsiyum ölçümleri ile teşhis edilmektedir⁶. Son zamanlarda, normokalsemik PHPT de tanınan bir durum haline gelmiştir. Genellikle düşük kemik yoğunluğu veya stres kırıklarının değerlendirilmesi sırasında PTH kontrol edildiğinde fark edilip tanı almaktadır^{7,8}. Avrupa^{9,10} ve Amerika Birleşik Devletleri'nden¹¹ yapılan son çalışmalar, PHPT insidansının önceden rapor edilenden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu durum, hafif hiperkalseminin daha iyi tanınması ve teşhis edilmesi ile birlikte biyokimyasal taramanın geçmişe göre daha yaygın olmasından kaynaklanmaktadır¹.

Paratiroid karsinomu, PHPT'nin nadir bir nedenidir ve en nadir görülen kanser türlerinden biridir¹². Vakaların çoğunluğu genellikle PHPT ile birlikte bulunur, ancak sekonder hiperparatiroidizm ve fonksiyon göstermeyen tümörler ile birlikte bulunan kanser oluşumlarına dair raporlar da vardır. Çoğu çalışma, PHPT'nin tüm vakalarının <1%'lik kısmının prevelansını göstermektedir^{3,13,14}. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanser teşhislerinin yaklaşık %60 ila %80'ini kapsayan çalışmalara dayanarak, yılda 30 ila 50 paratiroid karsinomu vakası meydana gelmektedir¹⁵⁻¹⁹. Paratiroid karsinomu olan çoğu hastada semptomlar, kemik ve böbrek hastalığı gibi PHPT'nin metabolik komplikasyonları ve ciddi hiperkalsemi olarak prezente olur. PTH düzeyleri genellikle çok yüksektir. Paratiroid

karsinomunun klinikte yansıması oldukça çeşitli olabilir. Ancak, tümör genellikle çok agresiftir ve çoğu hastada yerel bölgeye yayılma tekrarı gelişir. Akciğer, kemik ve karaciğer gibi organlara olan uzak metastazlar geç dönemde ortaya çıkar. Paratiroid karsinomu olan çoğu hastanın, doğrudan tümör yüküne değil kontrol edilemeyen hiperkalsemiye yenik düştüğü görülmüştür. Benign paratiroid tümörler kadınlarda daha sıklıkla görülürken paratiroid karsinomalar her iki cinsiyette de eşit sıklıkta ortaya çıkar. Ulusal Kanser Veri Tabanı (NCDB) analiz edilerek yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyetin daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır^[20]. Paratiroid karsinomu genellikle 45 ila 59 yaşları arasında gelişir ve tanı yaşının ortanca değeri 55'tir. Benign paratiroid tümörü olan hastalar, paratiroid karsinomu olan hastalara göre ortalama olarak on yıl daha yaşlı olduğu görülmüştür^{15,20}.

Paratiroid karsinomu ile ilişkili birkaç risk faktörü bulunmaktadır. Paratiroid karsinomu ile ilişkili genetik sendromlar arasında MEN1 ve MEN2A bulunur, ancak bu sendromlarda benign paratiroid tümörleri çok daha yaygındır^{4,5}. Başka bir önemli genetik sendrom olan; maksilla ve mandibula ossifiye fibromaları, kistik ve neoplastik böbrek lezyonları, uterus tümörleri ve paratiroid neoplazisi yakınlığıyla karakterize olan otozomal dominant HPT-JT sendromunda paratiroid karsinomu geliştirme riski %15'tir²¹. HPT-JT hastalarının büyük çoğunluğu (%93.3), tek bez hastalığına bağlı olarak PHPT ile prezente olur²². Ancak, tüm paratiroid bezleri tümör gelişimi açısından risk altındadır ve bu durum yıllar içerisinde asenkron olarak meydana gelebilir. HRPT2 geninin inaktivasyonu na yol açan germline-kalıtıl mutasyonlar, tümör oluşumuna yakınlığı artırır^{4,5,21,23}. Boyun radyasyonu²⁴ ve son dönem böbrek hastalığı öyküsü^{25,26} olan hastalarda paratiroid karsinomu geliştiğine dair birkaç vaka raporu bulunmaktadır. Ancak, bu ilişkiyi destekleyecek çok az klinik kanıt bulunmaktadır. İsveç Aile Kanser Veritabanı'ndan yapılan retrospektif bir kohort çalışması, tiroid karsinomu ve paratiroid adenomu öyküsü olan hastalarda paratiroid karsinomu ilişkisini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu ilişkilere rağmen, benign bir tümörün malign dönüşümünden kaynaklanan paratiroid karsinomuna dair kanıtlar bulunmamıştır^{27,28}.

ANATOMİ VE PATOLOJİ

Paratiroid karsinomunu paratiroid adenomundan ayırmak zor olabilir. Malign tümörler sıklıkla büyük olurlar (genellikle >3 cm) ve 2 ile 10 gram arasında bir ağırlığa sahiptirler (dört normal paratiroid bezi toplam ağırlığı yaklaşık 150 mg'dır). Bu tümörler genellikle sert, sıkı ve beyazımsı-gri renktedir ve çevre dokulara, örneğin infrahoid kaslarına, tiroid bezine, rekürren laringeal sinire (RLN), trakeaya veya özefagusu invazyon veya yapışma gösterebilirler²⁹. Paratiroid karsinomunun kesin tanısı için; bariz lokal invazyonun, lenf nodu veya uzak (akciğer, karaciğer veya kemik) metastazın varlığı veya tam rezeksiyon sonrası yerel nüks (ilk rezeksiyonda olan tümör ekiminin/dökülmenin sonucu olmayan) gereklidir. Paratiroid karsinomunun histopatolojik olarak tanısı zorlayıcı olabilir. Bazı histolojik kriterler; tümörleri trabeküler yapı oluşturan fibröz bantların varlığı, kapsüler invazyon ile birliktelik, vasküler invazyon ve

yon bozukluğuna ve sıvı yüklenmesi riskine bağlı olarak) önemlidir. Ciddi hiperkalseminin hızlı başlangıç kontrolü için kalsitonin ve glukokortikoidler gerekebilir, ancak taşıfaksi nedeniyle birkaç gün sonra etkisi sınırlı olabilir⁶⁰. Pamidronat ve zoledronat gibi etkili intravenöz bisfosfonatlar, kısa süreli kullanımda iyi kalsiyum düşüşü yanıtı göstermiştir, ancak hastalar buna karşı dirençli hale gelebilirler. Kalsimimetik olarak bilinen Cinacalcet, daha az yan etki ile serum kalsiyum düşürmede daha etkilidir. Cinacalcet, paratiroid hücrelerinin yüzeyinde bulunan kalsiyum algılama reseptörünü (CaSR) düzenleyerek, doğrudan PTH sentezini ve salınımını azaltarak serum kalsiyumu düşürür^{61,62}. Amerika ve Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, inoperabl paratiroid kansinomu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde cinacalcetin etkili bir şekilde hiperkalsemiyi azalttığını gösterilmiştir⁶³. Bisfosfonatlara ve cinacalcete dirençli hiperkalsemi durumunda, Denosumab bir seçenek olabilir⁶⁴. Mitramisin, plikamisin ve gallium nitrat gibi diğer ilaçların kullanımı toksisitelerinden dolayı sınırlıdır^{29,65}.

Diffüz metastatik hastalık için radyofrekans ablasyon⁶⁶ ve transkateter arteriyel embolizasyon⁶⁷ gibi palyatif amaçlı diğer yöntemler de denenmiştir. PTH fragmanları ile immünizasyon yoluyla anti-PTH antikorlarının indüksiyonu, tümörleri küçültmek ve metastazların ilerlemesini durdurmak amacıyla denenmiştir⁶⁸. Bu palyatif tedaviler, genellikle küçük vaka serileri veya vaka raporlarında bahsedilmekte olup, uzun vadeli sağkalım üzerindeki etkilerini belirlemek için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu terapötik seçenekler, vaka bazında değerlendirilerek dikkate alınmalıdır.

TAKİP VE DOĞAL SEYRİ

Paratiroid kansinomlu hastalar, en az yarısında rekürrens geliştiği için ömür boyu takip gerektirir, ve rekürrens en sık olarak boyunda ortaya çıkar¹⁷. Rekürrens ortalama süresi 33 ayın biraz üzerindedir. Tanı başlangıçta bilinmediğinde ve en bloc paratiroidektomi yapılmadığında veya paratiroid kapsülünün bozulduğu durumlarda rekürrens oranı daha yüksektir. PTH ve kalsiyum takibi başlangıçta her 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır. Eğer kalıcı hastalığa dair biyokimyasal kanıtlar varsa, boyun için yüksek çözünürlüklü ultrason en iyi sonraki adımdır. Metastazların değerlendirilmesi için tüm-vücut sestamibi taraması ve diğer görüntüleme yöntemleri; göğüs, boyun ve karın için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme

yöntemleri, kullanılarak gerçekleştirilir. Boyun ultrasonunun duyarlılığı %69 iken, sestamibi taramasının duyarlılığı %93, BT'nin duyarlılığı %79 ve MRG'nin duyarlılığı ise %67'dir⁵⁴. Eğer bu invaziv olmayan çalışmalar tanısal değilse, rekürrensin lokalizasyonunun belirlenmesi için paratiroid hormonu (PTH) için seçici venöz örnekleme yapılabilir^{69,70}. Eğer izole uzak metastazlar teyit edilirse, rezeksiyon klinik olarak ve biyokimyasal olarak hastalığın kontrolünde yardımcı olabilir. Lokal rekürrenslere genellikle servikal ve/veya mediastinal hastalığın yeniden ameliyatla çıkarılması ve rezeksiyonu ile tedavi edilir. Bu genellikle hastaların %75'ine kadar semptomları ve kalsiyum seviyelerini iyileştirmeye yardımcı olur⁵⁴. Yaygın hastalığı olan hastaların fayda sağlama olasılığı daha düşüktür ve genellikle daha önce tartışılan tıbbi yönetim seçenekleri sunulur.

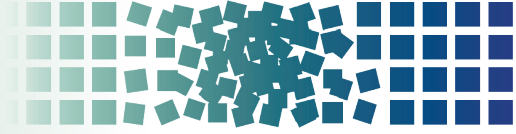
PROGNOZ

Talat ve Schulte'nin¹⁷ ortalama 6,1 yıllık takip süresiyle yaptığı çalışmada, hastaların %35'inin hastalıktan öldüğü ve %64'ünün tekrarlamaya yaşadığı gösterilmiştir. Rekürrens riskinin göreceli riski 1.7'dir; bu risk vasküler invazyon olduğunda 4.3'e kadar artar. En bloc rezeksiyon yapılmaması, tekrarlayan cerrahi için relatif risk 2.0 taşır. Çalışmalar, rekürrensin genellikle başlangıç operasyonundan 2 ila 4 yıl sonra tespit edildiğini göstermiştir ve hastaların başlangıç tanısından sonra ortalama 5 ila 6 yıl median sağkalıma sahip olduğunu saptamıştır^{29,43}. Hastalar genellikle kontrolsüz hiperkalsemi ve onun sonuçlarına bağlı olarak kaybedilirler. 10 yıllık sağkalım oldukça değişkenlik gösterir ve kuruma bağlıdır, sonuçları tahmin eden faktörler hala araştırılmaktadır. Negatif sınırlarla tam en bloc rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yılda %90'a, 10 yılda ise %67'ye kadar sağkalım oranları görülmektedir^{13,71}. Ayrıca, 9 çalışmada 163 hastayı kapsayan son bir meta-analiz, yaşın ≥ 50 yıl ve negatif parafibromin boyanmasının, daha düşük genel sağkalım ile ilişkili kötü prognostik faktörler olduğunu belirlemiştir⁷². Paratiroid kansinomunun prognozu yıllar içinde NCDB (Ulusal Kanser Veritabanı) tarafından yapılan 2004-2016 araştırmalarıyla gösterilmiştir. Buna göre, 5 yıl ve 10 yıl sağkalım oranları sırasıyla %85.4 ve %67.1 olarak kaydedilmiştir⁵⁷. Bu oranlar, sırasıyla %55.5 ve %49 (1985-1995)¹⁵ ve %82.3 ve %66 (1985-2006)²⁰ olarak kaydedilen oranlara göre daha yüksektir (Tablo 55.4). Bu veriler, paratiroid kansinomunun yönetimi ve takibinde kaydedilen ilerlemeyi vurgulamakta ve aynı zamanda uzun vadeli takibin önemini altını çizmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11):3993–4004.
2. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, et al. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple ve accurate scoring model. *Arch Surg* 2006;141(8):777–782; discussion 782.
3. Kebebew E, Clark OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia, ve carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration, ve treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7(4):721–748.
4. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, et al. Defining a molecular phenotype for benign ve malignant parathyroid tumors. *Cancer* 2009;115(2): 334–344.
5. Westin G, Björklund P, Akerström G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg* 2009;33(11):2224–2233.
6. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):171–177.
7. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3001–3005.
8. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, et al. Normocalcemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism—high prevalence ve low morbidity in the general population: a long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(2):277–284.
9. Abood A, Vestergaard P. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. *Dan Med J* 2013;60(2):A4567.
10. Collier A, Portelli M, Ghosh S, et al. Primary hyperparathyroidism: increasing prevalence, social deprivation, ve surgery. *Endocr Res* 2017;42(1):31–35.
11. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence ve prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1122–1129.
12. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update ve guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13(1):11–23.
13. Fingeret AL. Contemporary evaluation ve management of parathyroid carcinoma. *JCO Oncol Pract* 2021;17(1):17–21.
14. Dudley WC, Bodenner D, Stack BC Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(2):441–53, xi.
15. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer ve the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86(3):538–544.
16. Schulte K-M, Talat N. Diagnosis ve management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(10):612–622.

17. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging ve long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2156–2174.
18. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence ve treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109(9):1736–1741.
19. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3595–3606.
20. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al. Parathyroid carcinoma: an update on treatment outcomes ve prognostic factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):3990–3995.
21. Gill AJ. Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2014;25(1):30–34.
22. Iacobone M, Masi G, Barzon L, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindred. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(5): 817–825.
23. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical ve molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):491–502.
24. Takeichi N, Dohi K, Yamamoto H, et al. Parathyroid tumors in atomic bomb survivors in Hiroshima: epidemiological study from registered cases at Hiroshima Prefecture Tumor Tissue Registry, 1974–1987. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82(8):875–878.
25. Jayawardene S, Owen WJ, Goldsmith DJ. Parathyroid carcinoma in a dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):E26. LWBK1844-C55_p1032-1037.indd 1036 26/07/22 7:29 PM Chapter 55 Parathyroid Tumors 1037 PRACTICE OF ONCOLOGY
26. Won H-R, Kang JY, Lee IH, et al. Parathyroid carcinoma arising from auto-transplanted parathyroid tissue after total parathyroidectomy in chronic kidney disease patient: a case report. *BMC Nephrol* 2019;20(1):414.
27. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, et al. Nonendocrine cancers associated with benign ve malignant parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):E1108–E1114.
28. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973;31(3):600–605.
29. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):485–493.
30. Obara T, Fujimoto Y, Kanaji Y, et al. Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors. Implication of aneuploidy for pathologic ve biologic classification. *Cancer* 1990;66(7):1555–1562.
31. Osawa N, Onoda N, Kawajiri H, et al. Diagnosis of parathyroid carcinoma using immunohistochemical staining against hTERT. *Int J Mol Med* 2009;24(6): 733–741.
32. Haglund F, Juhlin CC, Brown T, et al. TERT promoter mutations are rare in parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2015(3):L9–L11.
33. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol* 2018;29(2):113–129.
34. Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al. Functional parathyroid carcinoma: longterm treatment outcome ve risk factor analysis. *Surgery* 2007;142(6):936–943; discussion 943.e1.
35. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002;32(4):676–680.
36. Lin L, Zhang JH, Panicker LM, et al. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(45):17420–17425.
37. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003;40(9):657–663.
38. Starker LF, Åkerström T, Long WD, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, ve HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer* 2012;3(1-2):44–51.
39. Wilkins BJ, Lewis JS Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature ve report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol* 2009;3(2):140–149.
40. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KKH, et al. Incidence ve prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis. *Am J Surg* 2011;202(5):590–597.
41. Kebebew E. Parathyroid carcinoma, a rare but important disorder for endocrinologists, primary care physicians, ve endocrine surgeons. *Thyroid* 2008; 18(4):385–386.
42. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome ve survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12): 3679–3686.
43. Bussaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004;26(8):716–726.
44. Rubin MR, Bilezikian JP, Birken S, et al. Human chorionic gonadotropin measurements in parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):469–474.
45. Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, et al. An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH(1 84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007;53(8):1470–1476.
46. Hara H, Igarashi A, Yano Y, et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J* 2001;48(2):213–217.
47. Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK, et al. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391(6):623–626.
48. Christakis I, Bussaidy NL, Cote GJ, et al. Parathyroid carcinoma ve atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients: A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series ve review of the literature. *Int J Surg* 2016;31:10–16.
49. Christakis I, Bussaidy N, Clarke C, et al. Differentiating atypical parathyroid neoplasm from parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2889–2897.
50. Saponaro F, Pardi E, Mazoni L, et al. Do patients with atypical parathyroid adenoma need close follow-up? *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(11): e4565–e4579.
51. Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic ve therapeutic challenge. *Cancer* 1999;86(3):378–380.
52. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–99.
53. Wang P, Xue S, Wang S, et al. Clinical characteristics ve treatment outcomes of parathyroid carcinoma: a retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett* 2017; 14(6):7276–7282.
54. Kebebew E, Arici C, Duh QY, et al. Localization ve reoperation results for persistent ve recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001;136(8):878–885.
55. Wiseman SM, Rigual NR, Hicks WL Jr., et al. Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features ve treatment outcomes. *Eur Nose Throat J* 2004;83(7):491–494.
56. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology ve management. *Surg Oncol* 1999;8(3):155–165.
57. Limberg J, Stefanova D, Ullmann TM, et al. The use ve benefit of adjuvant radiotherapy in parathyroid carcinoma: a National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28(1):502–511.
58. Chow E, Tsang RW, Brierley JD, et al. Parathyroid carcinoma—the Princess Margaret Hospital Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3): 569–572.
59. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al. Parathyroid carcinoma: Is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98(11):2378–2384.
60. Au WY. Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. Synergistic effect of prednisone on long-term treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1975;135(12):1594–1597.
61. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potent ve selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(7):4040–4045.
62. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1083–1088.
63. Silverberg SJ, Rubin MR, Fauman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3803–3808.
64. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, et al. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2):387–390.
65. Warrell RP Jr., Issacs M, Alcock NW, et al. Gallium nitrate for treatment of refractory hypercalcemia from parathyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107(5):683–686.
66. Tochio M, Takaki H, Yamakado K, et al. A case report of 20 lung radiofrequency ablation sessions for 50 lung metastases from parathyroid carcinoma causing hyperparathyroidism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):657–659.
67. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation ve transcatheter arterial embolization. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4039–4041.
68. Beta D, Bradwell AR, Harvey TC, et al. Hormonal ve biochemical normalization ve tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3413–3420.
69. Chaffanjon PCJ, Voirin D, Vasdev A, et al. Selective venous sampling in recurrent ve persistent hyperparathyroidism: indication, technique, ve results. *World J Surg* 2004;28(10):958–961.
70. Ogilvie CM, Brown PL, Matson M, et al. Selective parathyroid venous sampling in patients with complicated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(6):813–821.
71. Kleinpeter KP, Lovato JF, Clark PB, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol* 2005;12(3):260–266.
72. Zhu R, Wang Z, Hu Y. Prognostic role of parafibromin staining ve CDC73 mutation in patients with parathyroid carcinoma: a systematic review ve meta-analysis based on individual patient data. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;92(4): 295–302.
73. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, et al. Parathyroid carcinoma: clinical ve pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):197–205.



Antonio Marcondes Lerario, Dipika R. Mohan, Shruti Jolly, Tobias Else, ve Gary D. Hammer

Çeviren : Sinem Akbaş

GİRİŞ

Adrenal bezler böbreklerin üzerinde bulunan bir çift endokrin organdır ve yaşam için kritik öneme sahip çok çeşitli hormon üretirler. Her adrenal bez bir dış korteks ve iç medulladan oluşur ve bunlar sırasıyla steroid hormonları (aldosteron, kortizol, androjen vs.) ve katekolaminler (norepinefrin ve epinefrin vs.) salgırlar. Primer adrenal neoplazmlar; korteks kaynaklı adrenokortikal tümörler (AKT) ve medulla kaynaklı feokromositomalar (FK) olarak ayrılır ve her iki grup da sıklıkla abdominal görüntüleme sırasında tesadüfen saptanabilir (adrenal insidentalomalar). Ek olarak; adrenal tümürlü hastalar tanı koyma ve klinik yönetimi zorlaştıran hormon fazlalığına veya tümör kitle etkisine bağlı semptomlarla başvurabilir. Toplam adrenal tümör prevalansı 50 yaş üzerinde %3, 60 yaş üzerinde %6 olarak tahmin edilse de, primer adrenal bez malignansiler son derece nadirdir.¹ Bu bölümün odak noktası yetişkinlerde özellikle adrenal korteks kanserleri (adrenokortikal karsinom [AKK]) ve medulla neoplazmları [FK] olarak primer malign adrenal neoplazilerin değerlendirilmesi ve yönetimidir. Bununla birlikte, benign ve malign tümörlerin örtüşen klinik spektrumları göz önüne alındığında konu primer benign tümörleri de kapsayacak şekilde genişletilecektir.

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

AKK İnsidansı ve Etiyolojisi

AKK'nın tahmini küresel insidansı milyonda 0,5-2'dir. AKK kadınlarda daha sık görülmekte (kadın erkek oranı 1,5:1), erken çocukluk ve 50'li yaşlarda olmak üzere bimodal dağılım piki göstermektedir.² Sporadik AKK için iyi tanımlanmış risk faktörleri yoktur; ancak yetişkin AKK'ların %15'inde Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1), familial adenomatöz polipozis, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Carney kompleksi gibi ailesel kanser sendromları ile ilişkiligermine mutasyonlar bulunur.³ Çocuk AKK hastalarında germine TP53 mutasyon prevalansı %80'e ulaşır.⁴ İlginç olarak güneydoğu Brezilya'da çocuk AKK insidansı toplamda kipp.R337H TP53 germline varyasyonuna sekonder olarak dünya geneline göre 15 kat daha fazladır.⁵

FK İnsidansı ve Etiyolojisi

FK'nın genel popülasyonda toplam insidansı %0,05 olarak tahmin edilmektedir.⁶ FK hastalarının %30 kadarı multipl endokrin neoplazi sendromu tip 2 (MEN-2), von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı, nörofibromatozis tip 1 (NF-1) ve herediter paraganglioma-feokromositoma sendromları gibi çeşitli ailesel sendromlarla ilişkiligermine mutasyonlara sahiptir.⁷ (Tablo 56.1). Sendromik vakalar genelde bilateral FK, multifokal veya adrenal dışı paragangliomalar (PGL), birçok adrenal dışı benign ve malign tümörlere yatkınlık ile karakterizedir. Ortalama FK tanı yaşı bariz sporadik vakalarda 44 iken, hastalık ilişkili germline mutasyonları olanlarda 25'tir.⁸ Tüm FK'ların %25 kadarı maligndir ve ilginç olarak SDHB-ilişkili PGL'li hastaların %50'si kadarı metastatiktir.⁹

ANATOMİ VE PATOLOJİ

Adrenal Bez Anatomisi ve Histolojisi

Adrenal bezler her iki böbreğin üzerinde renalfasya içinde yatan retroperitoneal endokrin bir çift organdır, yaklaşık ağırlığı 4-6 gr, boyu 5 cm ve genişliği 3 cm'dir. Her adrenal bez bir bağ dokusu kapsül ile çevrelenmiştir ve embriyolojik olarak iki farklı dokudan oluşmaktadır: dış bölge olan korteks ve merkezi bölge (medulla).

Olgun bir adrenal korteks üç tane katmanda histolojik olarak farklı bölgelerden oluşur. En dış bölge olan zona glomerulosa direkt olarak kapsülün altında yer alır; bu bölgedeki hücreler karakteristik olarak küresel rozetler şeklinde yapılırlar. Orta kısım olan zona faskikula küçük demetler halinde organize olmuş ya da zengin hücrelerin oluşturduğu radyal teller ile karakterizedir. Son olarak en iç katman olan zona retikularis medulla ile bitişik halde bulunur, bu bölgedeki yağdan fakir hücreler ağ şeklinde düzensiz yapılar oluşturur. Adrenal korteks steroidogeneze olarak bilinen kolesterolün sıralı kovalent modifikasyonunu katalizleyen bölgeye spesifik enzimler kullanarak steroid hormonları üretir. Zona glomerulosa, renin-angiotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla ve angiotensin II uyarısıyla mineralokortikoid aldosteronu; zona faskikula, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks aracılığıyla ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) uyarısıyla glukokortikoid kortizolü, zona retikularis ise, pitüiter ACTH kontrolünde adrenal androjen dehidroepiandrosteronu üretir.

Adrenal medulla, nöral krestten gelişmiş ve venöz sinüzoidlerle ayrılan kromafin hücreleri kümeleri ve trabeküllerinden oluşur. Periferik postganglionik sempatik nöronlar gibi, adrenal medulla ninkromafin hücreleri de tirozin ve fenilalanin substratlarını kullanarak epinefrini sentezler ve depolar. Önemli olarak, diğer postganglionik nöronlardan farklı olarak adrenal medulla epinefrin sentezi için gerekli olan enzimin (PNMT) ifadesi olarak norepinefrinden epinefrini de sentezleyebilir. Sempatik nöronlar doğrudan kromafin hücreleri üzerinde sinaps yaparlar, sempatik uyarı ile kromafin hücreleri norepinefrin ve epinefrini komşu venöz sinüzoidler ile sistemik dolaşıma salgırlar.

Adrenal Tümör Patolojisi

Açık invazyon ve/veya metastaz belirtilerinin yokluğunda, lokalize AKK'yı adrenokortikal adenomlardan (AKA) ayırmak zorlayıcı olabilir. Günümüzde AKK'nın kesin tanısı adrenal tümörün patolojik değerlendirmesi ile belirlenir. İyi kabul görmüş bir tanı aracı olarak Weiss tarafından önerilen bir puanlama sistemi mevcuttur.¹³ Bu skorlama sisteminde, her biri için 1 puan verilen dokuz histolojik kriterden oluşur: atipik mitozlar; yüksek nükleer derece (Fuhrman derece 3 veya 4); 50 büyük büyütm alanında >5 mitoz; tümörün üçte birinden fazlasında dağınık mimari; tümörün <25'ini oluşturan berrak hücreler; mikroskopik nekroz; ve sinüzoidal, venöz ve kapsüler yapılarda invazyon. AKK tanısı tümörlerin Weiss skoru ≥ 3 olmasıyla konur.¹⁴ Önemli olarak pediatrik AKT'nin malign potansiyelinin değerlendirilmesi için Weiss kriterleri geçerli değildir.

AJCC/ENSAT Evre IV AKK veya Unrezektabl AKK Hastalarında Bakım

Yaygın metastatik ve/veya unrezektablAKK'da tedavinin temel taşı sitotoksikmetoterapiyle birlikte veya tek başına mitotandır.¹ Geçmiş son birkaç dekattamitotanla birlikte kullanılan en umut verici iki sitotoksikmetoterapötiketoposid, doksorubisin, sisplatin veya streptozosin olmuştur. Randomize kontrollü bir çalışmada (FIRM-ACT) mitotan, etoposid, doksorubisin ve sisplatin kombinasyonunun, mitotan ve streptozosine kıyasla progresyonsuzsağkalımı uzattığı gösterilmiştir; önemli olarak her iki grupta objektif yanıt ve medyan sağkalım süresi iç karartıcıdır.⁶⁶ Son olarak, preklinik çalışmalarda AKK için hedefli tedaviler umut vaad edici olsa da insülin benzeri büyüme faktörü, mammalian target of rapamycin, epidermal büyüme faktörü reseptörü, ve vasküler endotelial büyüme faktörü yolaklarını hedefleyen tedaviler klinik çalışmalarda sınırlı etkinlik göstermiştir. Yakın zamanda, ileri evre AKK'lı hastalarda immunoterapi çalışmaları bir grup hastada %30 kadar cevap oranı ile şimdiye kadar test edilen diğer sistemik veya hedefli tedavilerden daha yüksek klinik anlamlı yarar göstermiştir.⁶⁷⁻⁷¹

Önemli olarak, metastatikAKK'den mustarip hastalar hormon fazlalığına bağlı olarak güçsüzleştiren semptomlar yaşayabileceğinden etkili kontrol gerekir. Hiperkortizolizmi olan hastalarda osteoporoz ve buna bağlı kırıklar, diyabet, tromboembolizm ve enfeksiyon açısından yüksek risk bulunur. Mitotan'ınadrenolitik ve steroidojenik önleyici etkileri terapötik düzeylere ulaşmış hastalarda bu semptomların hafifletilmesinde sıklıkla başarılıdır. Ancak diğer-

lerinde metirapon veya osilodrostas gibi steroidojenik inhibitörler genellikle gereklidir. Alternatif olarak, hiperkortizolizm, doğrudan bir glukokortikoid reseptör antagonisti olan mifepriston ile kontrol edilebilir. Ancak mifepriston ile tedavi edilen hastalarda, kortizol ve ACTH seviyeleri yükselir ve terapiye rehberlik etmek için kullanılamaz; bu nedenle dozlar genellikle semptom kontrolüne göre klinik bazda titre edilir. Mineralokortikoid fazlalığı olan hastalar spironolaktone ile tedavi edilebilir, bu ayrıca antiandrojenik etkisinden dolayı virilize edici semptomları olan kadınlara da fayda sağlayabilir. Feminiasyon sorunu yaşayan erkekler ise aromataz inhibitörlerinden veya östrojen reseptör antagonistlerinden faydalanabilir.

Yer veya büyüklüğünden dolayı sekonder morbiditeye neden olabilecek metastaz varlığında, özellikle de yavaş hastalık ilerlemesi olan ve aşırı komplikasyon olmadan rezeksiyon mümkün olan çok seçilmiş vakalarda ameliyat düşünülebilir.^{49,57} Hatta metastatik hastalığı olan hastalarda, primer tümörün cerrahi sitoreduksiyonu, sağkalımın artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve bu, bu müdahalenin klinik olarak anlamlı bir terapötik rolü olduğunu düşündürmektedir.⁷² Metastazektomi özellikle pulmoner ve hepatik hastalıklara sınırlı vakalarda ümit vericidir ve seçilmiş vakalarda teknik olarak mümkün olduğunda tekrarlanabilir. Diğer durumlarda, radyofrekans ablasyonu, transarteriyel kemoembolizasyon ve eksternal radyasyondahil ek palyatif yöntemler terapötik fayda göstermiştir.^{1,49}

Hiperkortizolizm düzeyine ve klinik özelliklere bağlı olarak anti-rezortif ilaçlarla osteoporoz, enfeksiyon (örn. pnömösisis profilaksisi) ve trombotik olayların profilaktik tedavisi dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014;35(2):282-326.
2. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane ve a review of the literature. *Cancer* 1993;72(11):3145-3155.
3. Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2014;386(1-2):67-84.
4. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance TP53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet* 1999;65(4):995-1006.
5. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(16):9330-9335.
6. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, et al. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne ve Auckland. *Aust NZ J Med* 2000;30(6):648-652.
7. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma ve pheochromocytoma: From genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(2):101-111.
8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346(19):1459-1466.
9. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy ve overall survival in patients with pheochromocytomas ve sympathetic paragangliomas: Primary tumor size ve primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):717-725.
10. Hersey RM, DiStefano V. Control of phenylethanolamine N-methyltransferase by glucocorticoids in cultured bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;209(1):147-152.
11. Betito K, Diorio J, Meaney MJ, et al. Adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase induction in relation to glucocorticoid receptor dynamics: Evidence that acute exposure to high cortisol levels is sufficient to induce the enzyme. *J Neurochem* 1992;58(5):1853-1862.
12. Betito K, Diorio J, Boksa P. Brief cortisol exposure elevates adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase after a necessary lag period. *Eur J Pharmacol* 1993;238(2-3):273-282.
13. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing ve nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8(3):163-169.
14. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13(3):202-206.
15. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):841-849.
16. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol* 2009;40(6):757-768.
17. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):92-102.
18. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic ve immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):551-566.
19. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma ve paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):405-414.
20. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance ve management of metastatic and/or unresectable pheochromocytoma ve paraganglioma. *Pancreas* 2021;50(4):469-493.
21. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Cancer Cell* 2016;29(5):723-736.
22. Mohan DR, Lerario AM, Else T, et al. Targeted assessment of GOS2 methylation identifies a rapidly recurrent, routinely fatal molecular subtype of adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(11):3276-3288.
23. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma ve paraganglioma. *Cancer Cell* 2017;31(2):181-193.
24. Castro-Vega LJ, Letouze E, Burnichon N, et al. Multi-omics analysis defines core genomic alterations in pheochromocytomas ve paragangliomas. *Nat Commun* 2015;6:6044.
25. Ayala-Ramirez M, Choungnet CN, Habra MA, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas ve sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):4040-4050.
26. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: A clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(6):323-335.

27. Cordera F, Grant C, van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery* 2003;134(6):874–880, discussion 80.
28. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526–1540.
29. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3775–3784.
30. Bancos I, Taylor AE, Chortis V, et al. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: A prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(9):773–781.
31. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, ve treatment: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889–1916.
32. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366(9486):665–675.
33. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010;39(6):713–734.
34. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, et al. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics* 2001;21(4):995–1012.
35. Low G, Dhaliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin Radiol* 2012;67(10):988–1000.
36. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: Characterization with combined unenhanced ve delayed enhanced CT. *Radiology* 2002;222(3):629–633.
37. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: Relationship between histologic lipid ve CT ve MR findings. *Radiology* 1996;200(3): 743–747.
38. Kim JY, Kim SH, Lee HJ, et al. Utilisation of combined 18F-FDG PET/CT scan for differential diagnosis between benign ve malignant adrenal enlargement. *Br J Radiol* 2013;86(1028):20130190.
39. Alencar GA, Fragoso MC, Yamaga LY, et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18)F-FDG uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3300–3301.
40. He X, Caoili EM, Avram AM, et al. 18F-FDG-PET/CT evaluation of indeterminate adrenal masses in noncancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(5):1448–1459.
41. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):829–835.
42. Delivanis DA, Erickson D, Atwell TD, et al. Procedural ve clinical outcomes of percutaneous adrenal biopsy in a high-risk population for adrenal malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(5):710–716.
43. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, et al. Biopsy of pheochromocytomas ve paragangliomas: Potential for disaster. *Surgery* 2009;146(6):1158–1166.
44. Raymond VM, Else T, Everet JN, et al. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):e119–e125.
45. Horton C, LaDuca H, Deckman A, et al. Universal germline panel testing for individuals with pheochromocytoma ve paraganglioma produces high diagnostic yield. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(5):e1917–e1923.
46. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, ve risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2110–2116.
47. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5):G1–G10.
48. Miller BS, Doherty GM. Surgical management of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(5):282–292.
49. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):viii131–viii138.
50. Laan DV, Thiels CA, Glasgow A, et al. Adrenocortical carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Surgery* 2017;161(1):240–248.
51. Swan RZ, Hanna EM, Sindram D, et al. Adrenocortical carcinoma with intracaval extension to the right atrium: Resection on cardiopulmonary bypass. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1275.
52. Gerry JM, Tran TB, Postlewait LM, et al. Lymphadenectomy for adrenocortical carcinoma: Is there a therapeutic benefit? *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl 5):708–713.
53. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, et al. Adrenocortical carcinoma: Impact of surgical margin status on long-term outcomes. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(1):134–141.
54. Bednarski BK, Habra MA, Phan A, et al. Borderline resectable adrenal cortical carcinoma: A potential role for preoperative chemotherapy. *World J Surg* 2014;38(6):1318–1327.
55. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(23):2372–2380.
56. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Results of the ADIUVO study, the first randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients. *J Endocr Soc* 2021;5(Suppl 1):A166–A167.
57. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2018;179(4):G1–G46.
58. Gharzai LA, Green MD, Griffith KA, et al. Adjuvant Radiation improves recurrence-free survival ve overall survival in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(9):3743–3750.
59. Kimpel O, Bedrose S, Megerle F, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: A cohort study. *Br J Cancer* 2021;125(9):1233–1238.
60. Boland GWL, Dwamena BA, Sangwaiya MJ, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: A systematic review ve meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011;259(1):117–126.
61. Dy BM, Strajina V, Cayo AK, et al. Surgical resection of synchronously metastatic adrenocortical cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):146–151.
62. Simon G, Pattou F, Mirallie E, et al. Surgery for recurrent adrenocortical carcinoma: A multicenter retrospective study. *Surgery* 2017;161(1):249–256.
63. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, et al. Updated ve new perspectives on diagnosis, prognosis, ve therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol* 2012;2012:872713.
64. Pryma DA, Chin BB, Noto RB, et al. Efficacy ve safety of high-specific-activity. *J Nucl Med* 2019;60(5):623–630.
65. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas ve pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol* 2019;181(1):45–53.
66. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2189–2197.
67. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 blockade in advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(1):71–80.
68. Head L, Kiseljak-Vassiliades K, Clark TJ, et al. Response to immunotherapy in combination with mitotane in patients with metastatic adrenocortical cancer. *J Endocr Soc* 2019;3(12):2295–2304.
69. Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy ve safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):253.
70. Klein O, Senko C, Carlino MS, et al. Combination immunotherapy with ipilimumab ve nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: A subgroup analysis of CA209-538. *Oncoimmunology* 2021;10(1):1908771.
71. Mota JM, Sousa LG, Braghieri MI, et al. Pembrolizumab for metastatic adrenocortical carcinoma with high mutational burden: Two case reports. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(52):e13517.
72. Srougi V, Bancos I, Daher M, et al. Cytoreductive surgery of the primary tumor in metastatic adrenocortical carcinoma: Impact on patients' survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;107(4):964–971.



James C. Yao, Callisia N. Clarke, ve Douglas B. Evans

Çeviren : Yunus Emre Altıntaş

GİRİŞ

Pankreatik nöroendokrin neoplazmlar (pNET'ler), geniş bir şekilde iyi diferansiye edilmiş pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET'ler; ayrıca pankreatik endokrin tümörler ve adacık hücre tümörleri olarak da bilinir) ve kötü diferansiye edilmiş nöroendokrin karsinomlar (NEK'ler) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu neoplazmlar, mevcut sınıflandırmaya göre Ki-67 indeksine göre iyi diferansiye edilmiş, 1. derece/düşük dereceli (Ki 67 indeksi <%3), iyi diferansiye edilmiş, 2. derece/orta dereceli (Ki 67 indeksi %3 ile %20 arası), iyi diferansiye edilmiş, 3. derece/yüksek dereceli (Ki 67 indeksi >%20) ve kötü diferansiye edilmiş (Ki 67 indeksi >%20) NEK'ler olarak sınıflandırılmaktadır. İyi diferansiye edilmiş pNET'ler (Ki 67 indeksi <%20), orta ila büyük tümör yükü (pankreas içinde veya dışında) bağlamında bile, pankreatik adenokarsinoma göre genellikle çok daha yavaş ilerleyen bir seyir gösterirler. pNET'ler hormon salgılayabilir ve bu nedenle fonksiyonel veya fonksiyonel olmayan türde olabilirler. Fonksiyonel durum genellikle tümör yükü, evre (metastazların konumu), sekretuar durum ve salgılanan peptidin bütün olup olmadığı ve belirgin klinik semptomlara neden olup olmadığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. pNET'ler genellikle bir hormonal sendrom ile ilişkilendirildiklerinde fonksiyonel olarak kabul edilirler. Klinik bir hormonal sendroma neden olmayan pNET'ler, immünohistokimya (IHK) ile tümör boyanmasına veya pankreatik peptidlerin serum seviyelerine bakılmaksızın fonksiyonel olmayan olarak kabul edilirler. Ayrıca, bu tümörlerin fonksiyonel durumunun zamanla veya tedaviyle değişebileceği ve bazılarının birden fazla hormonu eş zamanlı olarak üretebileceği, ancak genellikle bir hormonla ilişkili belirtilerin hakim olacağı da not edilmelidir.

pNET'lerin yönetimi genellikle salgılanan hormonların, klinik belirtilerinin tedavisi, tümör büyümesi ve metastaz ile ilgili onkolojik sorunlar açısından kategorize edilebilir. Bu bölümün organizasyonu bu paradigma ile paralellik gösterir.

GÖRÜLME SIKLIĞI VE ETİYOLOJİ

pNET'ler nadir görülen neoplazmlardır, ancak kesin görülme sıklığı ve prevalansları belirsizdir. Bunun bir sebebi, İzleme, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) programı da dahil olmak üzere çoğu kayıt sisteminin yalnızca malign olarak kabul edilen neoplazmları içermesidir. pNET'ler için malign davranışın tanımı karmaşıktır. Bitişik organlara doğrudan invazyonun veya bölgesel lenf nodlarına veya uzak sitelere metastazın olmaması durumunda, genellikle boyut pNET'lerin malign potansiyelini sınıflandırmak için kullanılır.¹ Yaşa göre düzeltilmiş pNET görülme sıklığı geçtiğimiz otuz yıl boyunca önemli ölçüde artmıştır.^{2,3} Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında pNET tanısı konulan vakaların sıklığı 100.000'de 1.1 olarak tahmin edilmiştir.⁴ Ancak, genel popülasyonda daha küçük pNET'lerin görülme sıklığı muhtemelen çok daha yüksektir. Hong Kong'da bir hastanede gerçekleştirilen 11,472 otopsi analizinde, pNET'ler tüm vakaların %0.1'inde bulunmuştur.⁵ Bu, hiç tanı konulmayan küçük asemptomatik tümörlerin prevalansının, SEER kayıtlarının önerdi-

ği verilerden 100 kat daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda görülme sıklığındaki artışın büyük bir kısmının, çeşitli endikasyonlar için kesitsel görüntülemenin artan kullanımından kaynaklandığı olasıdır. pNET'ler erkeklerde (%53) kadınlara (%47) kıyasla biraz daha yaygındır ve tanı anındaki medyan yaş 60'tur.² Tanı anında, yaklaşık %14'ün lokalize hastalığa, %22'sinin bölgesel hastalığa ve %64'ünün uzak hastalığa sahip olması beklenir. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1), tüberöz skleroz ve vonHippel-Lindau (VHL) hastalığı gibi belirli genetik kanser sendromları dışında, sporadik pNET'lerin etiyojisi bilinmemektedir.

pNET'li hastaların sağ kalım süresi zamanla iyileşmiştir, en büyük iyileşme ileri evre metastatik hastalığı olan hastalarda görülmüştür.³ İleri evre pNET tanısı konmuş hastaların 2000-2012 yılları arasında medyan genel sağ kalım süresi 60 aydır, bu önceki analizlerimize kıyasla belirgin bir iyileşmedir.^{2,3} Bu dönem içinde, daha yakın zamanlarda tanı konulan hastalar (2009-2012), daha erken tanı konanlara kıyasla (2000-2004) daha iyi sonuçlar yaşamıştır (ölüm riskinde %44 azalma; HR, 0.56; %95 GA, 0.4-0.7) (Şekil 57.1)

SINIFLANDIRMA, HİSTOPATOLOJİ VE MOLEKÜLER GENETİK

Patolojik Tanı İçin Kriterler

Endokrin pankreas, çeşitli nöroendokrin hücrelerden oluşur. Bunların büyük bir kısmı insülin üreten (β) ve glukagon üreten (α) hücrelerdir. Geriye kalan az sayıdaki hücre popülasyonu somatostatin (δ) ve pankreatik polipeptit (PP) üretir. Nadir hücreler ayrıca serotonin (EC) ve ghrelin (P/D1) de üretirler.⁶ Bu endokrin hücrelerin, pNET'lerin kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Endokrin hücrelerde güçlü onkogenler ifade eden transgenik fareler⁷ ve MEN1 geni devre dışı bırakılmış fareler^{8,9}, adacık hücrelerinin¹⁰ yenilenme özellikleriyle ve MEN1 hastalarında klinik gözlemlerle tutarlı bir şekilde tümörlerin adacık kökenli olduğunu göstermektedir.¹¹ Son gen ifadesi çalışmaları, iyi diferansiye işlevsiz pankreatik nöroendokrin tümörlerin (İ-pNET'ler) kaynağının muhtemelen hem α - hem de β -hücreler olduğunu öne sürmüştür.¹²⁻¹⁵ Bu progenitor hücrelerin diferansiyasyon geçirmesi ve kök hücre benzeri özellikler kazanması daha agresif tümör fenotipi ve kötü diferansiyasyona yol açabilir.^{12,13}

pNET'lerin biyolojik agresifliği, hücre morfolojisi ve proliferatif oran ile ölçülebilir. Histolojik olarak, iyi diferansiye edilmiş tümörler sıradan özellikler ile karakterize edilir: trabeküler, glandüler, asiner veya karışık yapılar; stroma genellikle ince ve iyi gelişmiş kan damarlarına zengindir, bazen amiloidin hialinize depozitleri ile; ve tümör hücreleri monomorfik, bol, değişken eozinofilik sitoplazmalı, düşük sitolojik atipiyeye ve düşük mitotik indekse sahiptir. Nekroz genellikle yoktur veya histolojik olarak daha agresif neoplazmlarda sınırlı, lekeli alanlar olarak görülebilir. Aksine, kötü diferansiye NEK'ler yaygın solid yapılar ile karakterize edilir ve sıklıkla merkezi, yuvarlak tümör hücreleri küçükten orta boyuta, şiddetli hücre atipisi ve yüksek mitotik indeks ile olur. Küçük ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar yüksek proliferatif indeksler ile ilişkili agresif

KAYNAKLAR

- Lloyd RV, Osamura KY, Klöppel G, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 2th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of ve prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–3072.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, ve survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335–1342.
- Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Data, 9 Registries, November 2020 Sub (1975–2018)—Linked to County Attributes—Time Dependent (1990–2018) Income/Rurality, 1969–2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission. Available at <https://www.seer.cancer.gov>.
- Lam KY, Lo CY. Pancreatic endocrine tumour: A 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation ve a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(1):36–42.
- Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, et al. The "normal" endocrine cell of the gut: Changing concepts ve new evidences. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:1–12.
- Hanahan D. Heritable formation of pancreatic beta-cell tumours in transgenic mice expressing recombinant insulin/simian virus 40 oncogenes. *Nature* 1985;315(6015):115–122.
- Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(3):1118–1123.
- Bertolino P, Tong WM, Galendo D, et al. Heterozygous Men1 mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol Endocrinol* 2003;17(9):1880–1892.
- Dor Y, Brown J, Martinez OI, et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004;429(6987):41–46.
- Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with ve without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30(5):560–574.
- Sadanandam A, Wullschlegler S, Lyssiotis CA, et al. A cross-species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, ve metabolic characteristics. *Cancer Discov* 2015;5(12):1296–1313.
- Alvarez MJ, Subramaniam PS, Tang LH, et al. A precision oncology approach to the pharmacological targeting of mechanistic dependencies in neuroendocrine tumors. *Nat Genet* 2018;50(7):979–989.
- Chan CS, Laddha SV, Lewis PW, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup. *Nat Commun* 2018;9(1):4158.
- Cejas P, Drier Y, Dreijerink KMA, et al. Enhancer signatures stratify ve predict outcomes of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Nat Med* 2019;25(8):1260–1265.
- Srivastava A, Padilla O, Fischer-Colbrie R, et al. Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) expression discriminates pancreatic endocrine tumors ve pheochromocytomas from gastrointestinal ve pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2004;28(10):1371–1378.
- Chan ES, Alexander J, Swanson PE, et al. PDX-1, CDX-2, TTF-1, ve CK7: A reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):737–743.
- Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, et al., eds. *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
- Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically ve biologically heterogeneous ve includes both well differentiated ve poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):683–690.
- Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive ve prognostic factors for treatment ve survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152–160.
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120(8):2814–2823.
- Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113(2):256–265.
- Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, et al. Prognostic factors ve survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7798–7803.
- La Rosa S, Klersy C, Uccella S, et al. Improved histologic ve clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40(1):30–40.
- Zerbi A, Falconi M, Rindi G, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: A prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6):1421–1429.
- Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: Improved TNM staging ve histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23(6):824–833.
- Khan MS, Luong TV, Watkins J, et al. A comparison of Ki-67 ve mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic ve midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer* 2013;108(9):1838–1845.
- Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: Lymph node ratio ve Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer* 2012;48(11):1608–1615.
- Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome ve long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008;95(5):627–635.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, ve mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331(6021):1199–1203.
- Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017;543(7643):65–71.
- Rindi G, Villanacci V, Ubioli A, et al. Endocrine tumors of the digestive tract ve pancreas: Histogenesis, diagnosis ve molecular basis. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1(3):323–333.
- Nagano Y, Kim D, Zhang L, et al. Allelic alterations in pancreatic endocrine tumors identified by genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):483–492.
- Karnik SK, Chen H, McLean GW, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice ve promotes gestational diabetes mellitus. *Science* 2007;318(5851):806–809.
- Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX ve DAXX mutations. *Science* 2011;333(6041):425.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–523.
- Yao J, Garg A, Chen D, et al. Genomic profiling of NETs: A comprehensive analysis of the RADIANT trials. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(4):391–403.
- Larsson LI. Letter: Human pancreatic polypeptide, vasoactive intestinal polypeptide, ve watery diarrhoea syndrome. *Lancet* 1976;2(7977):149.
- Larsson LI, Schwartz T, Lundqvist G, et al. Occurrence of human pancreatic polypeptide in pancreatic endocrine tumors. Possible implication in the watery diarrhea syndrome. *Am J Pathol* 1976;85(3):675–684.
- Mortenson M, Bold RJ. Symptomatic pancreatic polypeptide-secreting tumor of the distal pancreas (PPoma). *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32(2-3):153–156.
- Bordi C, Togni R, Baetens D, et al. Human islet cell tumor storing pancreatic polypeptide: A light ve electron microscopic study. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46(2):215–219.
- Choksi UA, Sellin RV, Hickey RC, et al. An unusual skin rash associated with a pancreatic polypeptide-producing tumor of the pancreas. *Ann Intern Med* 1988;108(1):64–65.
- Kent RB III, van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981;193:185–190.
- Wermers RA, Fatourehci V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical ve pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:53–63.
- Loyer EM, David CL, Dubrow RA, et al. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: Reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging* 1996;21(3):202–206.
- Appel BL, Tolat P, Evans DB, et al. Current staging systems for pancreatic cancer. *Cancer J* 2012;18(6):539–549.
- Evans DB, Christians KK, Foley WD. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation) ve total pancreatectomy for cancer. In Fischer JE, ed. *Mastery of Surgery*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 1445–1465.
- Christians KK, Riggall K, Keim R, et al. Distal splenorenal ve temporary mesocaval shunting at the time of pancreatectomy for cancer: Initial experience from the Medical College of Wisconsin. *Surgery* 2013;154(1):123–131.
- Pilgrim CHC, Tsai S, Ritch P, et al. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery* 2014;155(5):919–926.
- Goebel SU, Serrano J, Yu F, et al. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *Cancer* 1999;85(7):1470–1483.

54. Bernini GP, Moretti A, Ferdeghini M, et al. A new human chromogranin 'A' immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2001;84(5):636–642.
55. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivier S, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis ve follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(5):644–652.
56. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, ve hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86(5):858–865.
57. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, ve streptozocin in the treatment of patients with locally advanced ve metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4762–4771.
58. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(1):69–76.
59. Friesen SR, Tomita T, Kimmel JR. Pancreatic polypeptide update: Its roles in detection of the trait for multiple endocrine adenopathy syndrome, type I ve pancreatic polypeptide-secreting tumors. *Surgery* 1983;94(6): 1028–1037.
60. Partelli S, Gaujoux S, Boninsegna L, et al. Pattern ve clinical predictors of lymph node involvement in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs). *JAMA Surg* 2013;148(10):932–939.
61. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: Survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 2001;130(6):1078–1085.
62. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):120–134.
63. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4784–9789.
64. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Role for nonoperative management. *Surgery* 2012;152(6):965–974.
65. Bacchetti S, Bertozzi S, Londero AP, et al. Surgical treatment ve survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A meta-analysis of observational studies. *Int J Hepatol* 2013;2013:235040.
66. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, et al. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: Role of liver-directed ve systemic therapies. *J Am Coll Surg* 2013;216(1):123–134.
67. Caplin M, Ruzniewski P, Pavel ME, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with enteropancreatic neuroendocrine tumours (CLARINET). *Eur J Cancer* 2013; 49:S3.
68. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus versus placebo in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3). *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 6):1. doi:10.1093/annonc/mdq340.
69. Raymond E, Raoul J, Niccoli P, et al. Phase III, randomized, double-blind trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive well-differentiated pancreatic islet cell tumours. *Ann Oncol* 2009;20:viii11.
70. Xu J, Shen L, Bai C, et al. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1489–1499.
71. Missiaglia E, Moore PS, Williamson J, et al. Sex chromosome anomalies in pancreatic endocrine tumors. *Int J Cancer* 2002;98(4):532–538.
72. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) ve octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4311–4318.
73. Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1411–1422.
74. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403–3410.
75. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973;79(1):108–118.
76. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303(21):1189–1194.
77. Moertel CG, Lefkopoulou M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326(8):519–523.
78. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin ve doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999;86(6):944–948.
79. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozocin ve doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):485–488.
80. Rogers JE, Lam M, Halperin DM, et al. Fluorouracil, doxorubicin with streptozocin ve subsequent therapies in pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2021;112(1):34–42.
81. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12(8):1139–1143.
82. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide ve capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):4004.
83. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, et al. Medical treatment ve long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990;65(9):1883–1890.
84. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:111–129.
85. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1652–1659.
86. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–135.
87. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: Results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3129–3136.
88. Saxena A, Chua TC, Perera M, et al. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: A systematic review. *Surg Oncol* 2012; 21(3):e131–e141.
89. Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, et al. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMS). *Surgery* 2019;165(1):166–175.
90. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: A systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(7):935–942.e1.
91. De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A dual-center analysis. *Ann Surg* 2010;252(1):142–148.
92. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization ve chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005;104(8):1590–1602.
93. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid: A comprehensive review. *Acta Oncol* 2003;42:672–692.
94. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement ve body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007;96(1):49–55.
95. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: Preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008;247(6):1029–1035.
96. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31(3):271–279.
97. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: Preliminary results ve clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994;35(10):1637–1644.
98. Kallini JR, Gabr A, Salem R, et al. Transarterial radioembolization with yttrium-90 for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Adv Ther* 2016; 33(5):699–714.
99. Zuckerman DA, Kennard RF, Roy A, et al. Outcomes ve toxicity following yttrium-90 radioembolization for hepatic metastases from neuroendocrine tumors—A single-institution experience. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(1): 118–127.
100. Cao CQ, Yan TD, Bester L, et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(4): 537–543.
101. Gebhard TA, Suhoeki P, Engstrom BI, et al. 9:04 AM Abstract No. 9—Metastatic neuroendocrine tumors to the liver: Treatment with bland embolization versus radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:S13.
102. Atassi B, Bangash AK, Lewandowski RJ, et al. Biliary sequelae following radioembolization with yttrium-90 microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(5):691–697.
103. Geisel D, Powerski M-J, Schnapf D, et al. No infectious hepatic complications following radioembolization with 90Y microspheres in patients with biliodigestive anastomosis. *Anticancer Res* 2014;34(8):4315.
104. Devulapalli KK, Fidelman N, Soulen MC, et al. (90Y) radioembolization for hepatic malignancy in patients with previous biliary intervention: Multi-center analysis of hepatobiliary infections. *Radiology* 2018;288(3):774–781.
105. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29–37.
106. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)* 2010;

- 12(6):427–433.
107. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002;26(8):985–990.
108. Treut YP, Delpero J, Dousset B, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997;225(4):355–364.
109. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: Recent advances ve controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(6):650–661.
110. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health ve comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, ve correlations with clinical ve tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(6): 331–364.
111. Norton JA, Jensen RT. Resolved ve unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240(5):757–773.
112. Grozinsky-Glasberg S, Barak D, Fraenkel M, et al. Peptide receptor radioligand therapy is an effective treatment for the long-term stabilization of malignant gastrinomas. *Cancer* 2011;117(7):1377–1385.
113. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343(8):551–554.
114. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma— Incidence, recurrence, ve long-term survival of patients: A 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66(7):711–719.
115. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut Liver* 2012;6(3):287–294.
116. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995;123(4):269–273.
117. Service FJ. Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(8):467–470, quiz following 70.
118. Hirschberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005;104(2):264–272.
119. Brown E, Watkin D, Evans J, et al. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(5):615–624.
120. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009;360(2):195–197.
121. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, et al. Clinico-pathological features, treatments ve survival of malignant insulinomas: A multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2020;182(4):439–446.
122. Tovazzi V, Ferrari VD, Dalla Volta A, et al. Should everolimus be stopped after radiological progression in metastatic insulinoma? A “cons” point of view. *Endocrine* 2020;69(3):481–484.
123. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens)* 2016;15(2):271–276.
124. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Symptomatic ve radiological response to 177Lu-DOTATATE for the treatment of functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(4):1336–1344.
125. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor ve a syndrome of refractory watery diarrhea ve hypokalemia. *Am J Med* 1958;25:374–380.
126. Gorden P, Comi RJ, Maton PN, et al. Somatostatin ve somatostatin analogue (SMS 201–995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary ve gastrointestinal tract ve non-neoplastic diseases of the gut. *Ann Intern Med* 1989;110(1):35–50.
127. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: A review ve update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2016–2022.
128. Altamir AF, Bhoopalam N, O'Dorsio T, et al. Use of a somatostatin analog (SMS 201–995) in the glucagonoma syndrome. *Surgery* 1986;100(6): 989–996.
129. Norton JA, Kahn CR, Schiebinger R, et al. Amino acid deficiency ve the skin rash associated with glucagonoma. *Ann Intern Med* 1979;91(2):213–215.
130. Bloom SR, Polak JM. Glucagonoma syndrome. *Am J Med* 1987;82:25–36.
131. Mavi ME, Tuncel M. Treatment of glucagonoma-related necrolytic migratory erythema with peptide receptor radionuclide therapy. *Clin Nucl Med* 2021;46(12):1002–1003.
132. Mao C, Shah A, Hanson DJ, et al. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: Contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 1995;59:67–73.
133. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635–644.
134. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg* 1992;215(1):8–18.
135. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998;243(6):477–488.
136. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1998;22(6):581–586, discussion 586–587.
137. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced ve limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 ve Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001;234(4):495–505, discussion 505–506.
138. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71(8):2624–2630.
139. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2006;30(5):643–653.
140. Lowney JK, Frisella MM, Lairmore TC, et al. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: Correlation with primary tumor size. *Surgery* 1998;124(6):1043–1048, discussion 1048–1049.
141. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med* 1998;243(6):495–500.
142. Thompson NW. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7(4): 881–891.
143. Lindau A. Zur frage der angiomatosis retinae und ihrer hirncomplication. *Acta Ophthal* 1927;4(1-2):193–226.
144. Laks S, van Leeuwen R, Patel D, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Cancer* 2021; 128(3):435–446.
145. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review ve meta-synthesis of the literature. *J Gastrointest Surg* 2012;16(7):1422–1428.
146. Plank TL, Logginidou H, Klein-Szanto A, et al. The expression of hamartin, the product of the TSC1 gene, in normal human tissues ve in TSC1-and TSC2-linked angiomatoidomas. *Mod Pathol* 1999;12(5):539–545.
147. Yao JC. Molecular targeted therapy for carcinoid ve islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):163–172.
148. Johannessen CM, Reczek EE, James MF, et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 ve mTOR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(24):8573–8578.
149. Thavaraputta S, Graham S, Rivas Mejia AM, et al. Duodenal somatostatinoma presenting as obstructive jaundice with the coexistence of a gastrointestinal stromal tumour in neurofibromatosis type 1: A case with review of the literature. *BMJ Case Rep* 2019;12(1): bcr-2018-226702.
150. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined epirubicin ve cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68(2): 227–232.
151. Hou Z, Elasmr SA, Lozano R, et al. A pilot study of irinotecan plus cisplatin in patients with metastatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1508.
152. Yao JC, Vauthey JN. Primary ve metastatic hepatic carcinoid: Is there an algorithm? *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1133–1135.
153. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, et al. Changing incidence of pancreatic neoplasms: A 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas* 2008;37(2):134–138.
154. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2815–2821.
155. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011;150(1): 75–82.
156. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors—A systematic review ve meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017;19(4):310–320.
157. Sallinen VJ, Le Large TTY, Tiefrunk E, et al. Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors—A multi-institutional study. *HPB (Oxford)* 2017;20(3):251–259.
158. Sadot E, Reidy-Lagunes DL, Tang LH, et al. Observation versus resection for small asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: A matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1361–1370.
159. Partelli S, Mazza M, Andreasi V, et al. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines in real life. *Surgery* 2019;166(2):157–163.
160. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: Short-term ve long-term patient outcomes. *Arch Surg* 2011;146(5):534–538.
161. Arvold ND, Niemierko A, Mamon HJ, et al. Pancreatic cancer tumor size on CT scan versus pathologic specimen: Implications for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1383–1390.
162. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: Improved TNM staging ve histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23(6):824–833.
163. Clarke CN, Evans DB. Editorial: Small, asymptomatic, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Observation becoming standard of care? *Surgery* 2019;166(2):164–165.

58 Karsinoid Tümörler ve Karsinoid Sendrom

Deshka Foster ve Jeffrey A. Norton

Çeviren : Pınar Erel

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Gastrointestinal (GI) yolağınınöroendokrin tümörleri (karsinoid tümörler), nadir görülür ancak pankreas dışındaki diğer nöroendokrin tümör (NET) alanlarından daha sıktır. Ardından akciğer, timus ve overler, testis, hepatobiliyer sistem gibi daha nadir görülen alanlar gelir¹. GI NET'leri, başka bir deyişle karsinoid tümörler, tüm NET vakalarının %70'ini oluşturur ve diğer NET'lerle ilişkisini anlamak açısından karsinoid tümörler olarak değil NET olarak adlandırılmaları gerekir¹. GIS NET vakalarının insidansı 1975 yılında 0.31/100.000 iken 2014 yılında 4.85/100.000'e kadar yükselmiştir². NET'lerin artan insidansı birçok çalışmada belirtilmiş ve bu artış artan farkındalık ve gelişmiş endoskopik yöntemlerin varlığına bağlanmıştır.

İnce barsak NET'leri (midgut karsinoidleri), foregut ve hindgut karsinoidlerine göre daha sık görülmektedir¹. Görülme sıklığına göre GI yolak NET'leri sırasıyla: ince barsak (%45), rektum (%20), apendiks (%16), kolon (%11), mide (%7)³. Midgut NET'leri boyutu küçük kalmasına rağmen (<1 cm) bölgesel lenf nodları ve karaciğere metastaz yapabilir. Pankreatik NET'lerde boyut malignansinin önemli bir göstergesidir; ancak ince barsak NET'lerde boyut metastatik potansiyel ile korele değildir, bu tümörler küçük boyutlarda iken de metastaz yapabilirler. GI yolak NET'lerinin yaklaşık %20'si multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ve nörofibromatozis tip 1 (NF-1) gibi herediter sendromlarla ilişkilidir⁴.

Bu tümörler yavaş seyirli olduğu ve dolayısıyla hastalar uzun sağkalım süresine sahip olduğundan, prevalans oldukça yüksektir; bu durum bu tümörleri kolon kanserinden sonra GIS'in en sık ikinci tümörü yapar. Bazıları klinik olarak sessizdir ve otopsi serilerinde saptanır (insidans %8). Ayrıca, NET hastaları karsinoid dışı tümörler açısından da artmış risk altındadır⁵. GI NET'lerinin genel sağkalım oranı %35 ve %43 arasında değişmektedir⁶.

ANATOMİ VE PATOLOJİ

1907 yılında Oberndorfer, kolon kanserlerine göre daha az malign davranma özelliği gösteren nadir bir ileum tümörünü tanımlamak için kanser benzeri anlamına gelen *karsinoid* terimini kullandı. Günümüzde karsinoidlerin malign olduğu bilinmekte. Bu tümörler peptit ve amin üreten ve bulunduğu alana göre farklı hormonlar salgılayan hücrelerden oluşan diffüz nöroendokrin sistemden köken almaktalar⁷. Bir Surveyans, Epidemiyoloji, ve Sonuç veri analizinde karsinoid sendromlu hastaların daha çok kadın, Hispanik olmayan Caucasian kökenli, daha ileri, daha düşük dereceli tümörler olduğu ve primer tümör alanının daha çok terminal ileum olduğu görülmüştür. NET'ler tekdüze tabakalar halinde, uniform nucleus ve sitoplazmaya sahip küçük mavi yuvarlak hücrelerden oluşur. İsimlendirme, sınıflandırma ve derecelendirme sistemleri tarihte tutarsız olmuştur ve günümüzde de tüm anatomik yerleşimler için tek bir sınıflama sistemi yoktur. Ancak bu sistemlerin geliştirilmesiyle ortak bazı prensipler ortaya çıkmıştır^{8,9}.

NET patolojisindeki kritik faktörler, sınıflandırılmış bazı anahtar özellikler gösterir. Bunlar yerleşim yerinin embriyolojik kökeni (foregut, midgut, hindgut), fonksiyonel durumu (hormon sekresyonu ve hormon salınımı ile ilişkili semptom durumu) ve derecesi olarak sayılabilir. Güncel patoloji sınıflaması Ki67 antikor boyaması veya mitotik indeksle belirlenen proliferasyon oranına göre yapılmaktadır⁷. Düşük dereceli tümörler (grade 1) en sık görülen gruptur ve 10 *high power field* (HPF) alanında < 2-3 mitoz oranı ve %3'ün altında Ki-67 değerine sahiptir. Orta dereceli tümörlerde (grade 2) mitotik indeks 10 HPF alanında 2-20 arası ve Ki-67 %3-20 arası görülür. Yüksek dereceli tümörlerde (grade 3) mitotik indeks >20/10 HPF ve Ki-67 %20'nin üzerindedir. Bu değerler klinik açıdan önemlidir çünkü düşük dereceli tümörlerde lokal ileri tümörün ve/veya uzak metastazın geniş cerrahi rezeksiyonu bir tedavi seçeneği olabilirken, yüksek dereceli tümörlerde platin bazlı kemoterapilerin kullanılması gerekmektedir¹⁰. Kromogranin A ve sinaptofizin immün boyama yöntemleri proteinlerin nörosekretuar özelliklerini gösterir ve düşük grade NET'ler için spesifik immünohistokimyasal belirteçlerdir. Patoloji rehberleri, NET patoloji raporunda bulunması gereken özellikleri belirtmiştir (Tablo 58.1)^{8,9}.

Yakın zamana kadar NET'lerin moleküler temellerini anlamak zordu. Güncel bir çalışma mikroRNA ekspresyon profilini karşılaştırarak GEP NET'lerinin sınıflama ve derecelendirmesini yapmayı amaçlamıştır. GEP NET'lerin miR-328 ekspresyonu ile sınıflama ve derecelendirilmesinin yapılabileceği düşünülmektedir¹¹.

GENEL TANI İLKELERİ VE EVRELEME

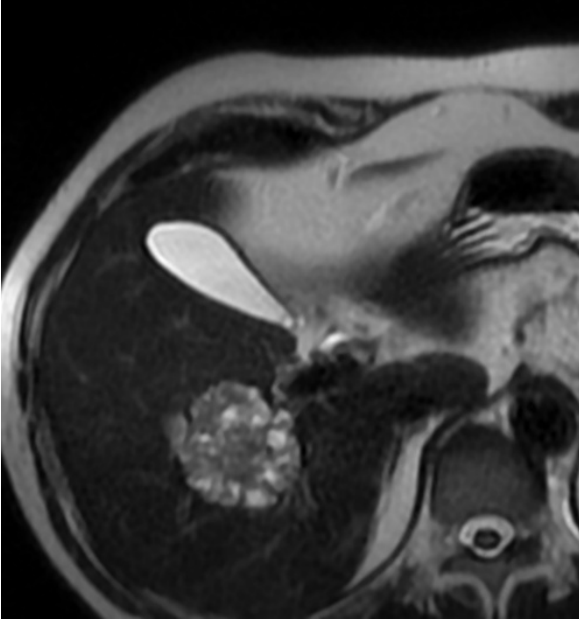
Tanı

GI NET'lerin tanı aşamasında yapılması gerekenler spesifik rehberlerle belirlenmiştir¹². Serum hormon belirteçleri genellikle NET vakalarında yükselmiştir ve her ne kadar tarama testi olarak kullanılacak kadar duyarlı olmasalar da hormon salınımı semptomları-

TABLO 58.1

GI NET için Derecelendirme ve Evreleme Kriterleri

	Düşük Dereceli	Orta Dereceli	Yüksek Dereceli
Eski terminoloji	Tipik Karsinoid	Atipik Karsinoid	Küçük Hücreli/ Büyük Hücreli karsinom
Ki-67	< %3	% 3-20	>%20
Mitotik İndeks	< 2/10 HPF	2-20/10 HPF	>20/10 HPF
	Evre 1	Evre 2	Evre 3
AJCC	T1 N0 M0	T2-3 N0 M0	T1-4 N0-2 M1



Şekil 58.3 İleal karsinoid tümörden sağ lob karsinoid tümör karaciğer metastazının T2 ağırlıklı aksiyal manyetik rezonans görüntüsü. Bu hastada karsinoid sendrom mevcuttu. Cerrahi rezeksiyon, preoperatif ve intraoperatif oktreotid tedavisini gerektirdi. Hastaya kolesistektomi ve sağ hepatik lobektomi uygulandı. Aylık olarak intramüsküler olarak uzun etkili oktreotid salınımı ile uzun dönemde idame tedavisi ile prognozu iyi seyretti.

≤3 cm olan radyofrekans ablasyonudur⁶¹. Radyofrekans ablasyonu, radyofrekans dalgalarının iyonik titreşim üreten alternatif bir akım kullanılarak ısıya dönüştürülmesini içerir. Mikrodalga ablasyonu, radyofrekans ablasyonundan daha hızlı olan ve damarlara yakın lokalizasyonlarla ilişkili bir sınırlaması olmayan yeni bir prosedürdür ve %90 lezyon kontrol oranına sahiptir.

TAE veya TAKE genellikle yaygın veya yaygın şekilde dağılmış yaygın iki taraflı karaciğer metastazı olan hastalarda yapılır. Bu tip tedavinin teorik temeli, hepatik arterin tercihen karaciğer tümörlerini perfüze etmesi, normal hepatositlerin ise öncelikle portal ven yoluyla perfüze edilmesidir. Bilobler karaciğer metastazı olan hastalarda aşamalı lobar embolizasyonlar tipik olarak 4 ila 6 haftalık aralıklarla gerçekleştirilir. TACE ayrıca sisplatin veya doksorubisin gibi sitotoksik ilaçların iyotlu yağ ile birleştirilmesi ve bunların kan akışı bozuluncaya kadar hepatik arter dallarına enjekte edilmesiyle de yapılır. TAE'nin TACE'ye göre belirgin bir avantajı yoktur, yanıt oranları benzerdir. Başlıca biyobelirteç yanıtı %40 ile %100 arasındadır, semptom yanıtı %67 ile %100 arasındadır ve radyografik yanıt %33 ile %67 arasındadır. Ortalama hayatta kalma süresi 31 aydır. TAE ve TACE'nin yan etkileri karın ağrısı, ateş ve yorgunluğu içerir. 266 karsinoid hastada NET'lerden karaciğer metastazlarının yayınlanmış transarteriyel kemoembolizasyonu, 34 ayda ortalama %56'lık ortalama genel sağkalımla sonuçlanmıştır; bu, seçilmiş hastalarda bunun faydalı olduğunu ve dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir⁶⁶. Geniş karaciğer rezeksiyonu sonrasında karaciğere yönelik tedavilere hepatik abse riskinin artması nedeniyle dikkatli yaklaşılmalıdır.

SONUÇ

GI yolak ve akciğerlerin NET'leri nadirdir, ancak yavaş seyirli doğaları gereği oldukça sık görülürler. Bazı çalışmalar belli primer tümör lokalizasyonlarının insidansının arttığını göstermektedir. Bazı tümörler ishal, flushing gibi semptomlara neden olan hormonlar salgılar. Bu tümörler, aslında maligndir ve sıklıkla ileri evrelerde saptanırlar. Somatostatin analogları ince barsak NET'lerin tedavisinde oldukça etkilidir. Hem tümör inhibisyonu hem de semptom kontrolü sağlarlar. Faydalı olabilecek diğer sistemik ilaçlar arasında everolimus ve sunitinib vardır. NET'ler için tanı ve tedavi seçenekleri hızla değişmektedir, bu durum bu alanda iyimserliğe yol açmaktadır.

KAYNAKLAR

- Klimstra DS. Pathologic classification of neuroendocrine neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(1):1–19.
- Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastro Oncology* 2020;12(8):791–807.
- Wang R, Zheng-Pywell R, Chen H, et al. Management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019;12:1179551419884058.
- Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1502–1522.
- Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological ve survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). *Ann Oncol* 2013;24(12):3040–3044.
- Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status ve controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25(1):22–35.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–313.
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, ve staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707–712.
- Hauser H, Shveid-Gerson D, Reidy-Lagunes D, et al. Systemic therapies for metastatic neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options in Oncol* 2019;20(12):87.
- Panarelli N, Tyeyshkin K, Wong JJM, et al. Evaluating gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through microRNA sequencing. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(1):47–57.
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management ve treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42(4):557–577.
- Isenberg-Grzeda E, MacGregor M, Bergel A, et al. Antidepressants appear safe in patients with the Carcinoid Tumor: results of a retrospective review. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(6):744–749.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–135.
- Soyer P, Dohan A, Eveno C, et al. Carcinoid tumors of the small-bowel: evaluation with 64-section CT-enteroclysis. *Eur J Radiol* 2013;82(6):943–950.
- Zhou Z, Wang Z, Zhang B, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC ve 18F-FDG PET CT scans in the evaluation of primary tumors ve lymph node metastasis in patients with rectal neuroendocrine tumors. *Front Endocrinol* 2021;12:727327.
- Luis SA, Pellika PA. Carcinoid heart disease: diagnosis ve management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):149–158.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, et al. Prognostic validity of the

- American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31(4):420–425.
20. Scott AT, Howe JR. Management of small bowel neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020;29(2):223–241.
 21. Norton JA, Krampitz G, Zemek A, et al. Better survival but changing causes of death in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2015; 261(6):e147–e148.
 22. Dixon JL, Borgaonkar SP, Patel AK, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma producing ectopic adrenocorticotrophic hormone ve Cushing's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2013;96(4):e81–e83.
 23. Hunt BM, Horton MP, Vallières E. Bronchogenic carcinoid tumours that are 18F-fluorodeoxyglucose avid on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(3):527–530.
 24. Florez JC, Shepard JA, Kradin RL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 17–2013. A 56-year-old woman with poorly controlled diabetes mellitus ve fatigue. *N Engl J Med* 2013;368(22):2126–2136.
 25. Grozinsky-Glasberg S, Alexavdraki KI, Angelousi A, et al. Gastric carcinoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019;47(3):645–660.
 26. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2013;168(2):185–193.
 27. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, et al. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, ve require surgical treatment. *Surgery* 2004;136(6):1267–1274.
 28. Nikou GC, Toubanakis C, Moulakakis KG, et al. Carcinoid tumors of the duodenum ve the ampulla of Vater: current diagnostic ve therapeutic approach in a series of 8 patients. Case series. *Int J Surg* 2011;9(3): 248–253.
 29. Norton JA, Alexander HR, Fraker D, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison Syndrome (ZES)? *Ann Surg* 2004;239(5): 617–625.
 30. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg* 2012;36(6):1419–1431.
 31. Bartlett EK, Roses RE, Gupta M, et al. Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries. *J Surg Res* 2013;184(1):221–227.
 32. Landry CS, Woodall C, Scoggins CR, et al. Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Arch Surg* 2008;143(7):664–670.
 33. Deschamps L, Couvelard A. Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):871–875.
 34. Murray SE, Lloyd RV, Sippel RS, et al. Clinicopathologic characteristics of colonic carcinoid tumors. *J Surg Res* 2013;184(1):183–188.
 35. Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, et al. Clinical ve prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013;98(3):180–187.
 36. Planting A, Phang PT, Raval MJ, et al. Transanal endoscopic microsurgery: impact on fecal incontinence ve quality of life. *Can J Surg* 2013;56(4): 243–248.
 37. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14–23.
 38. Markham A. Telotristat ethyl: first global approval. *Drugs* 2017;77(7):793–798.
 39. Dumoulein M, Verslype C, Van Cutsem E, et al. Carcinoid heart disease: case ve literature review. *Acta Cardiol* 2010;65(2):261–264.
 40. Bonou M, Kapelios CJ, Katsas G, et al. Cardiac surgery for carcinoid heart disease: a weapon not to be misused. *Cardiology* 2017;136(4):243–251.
 41. Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013;60(5):492–499.
 42. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effects of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656–4663.
 43. Tadman M, Charlton P, Jafar-Mohammadi B, et al. Initiation of patients onto long-acting somatostatin analogue therapy for neuroendocrine tumors: a single center review of practice. *Endocr Pract* 2018;24(2):189–194.
 44. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):755–773.
 45. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378(9808):2005–2012.
 46. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab ve pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1316–1323.
 47. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1695–1703.
 48. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403–3410.
 49. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–513.
 50. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol* 2015;26(9):1987–1993.
 51. Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH, et al. Pemgrolizumabv for the treatment of programmed Death-Ligand 1-positive carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer* 2020;126(13):3021–3030.
 52. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide ve thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(3):401–406.
 53. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2963–2968.
 54. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, ve survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124–2130.
 55. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1652–1659.
 56. Okuyama H, Ikeda M, Takahashi H, et al. Transarterial chemoembolization for liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Oncology* 2017;92(6):353–359.
 57. Fisher AT, Titan AL, Foster DS, et al. Management of ileal neuroendocrine tumors with liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2020;24(7):1530–1539.
 58. Norlén O, Stålberg P, Zedenius J, et al. Outcome after resection ve radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2013;100(11):1505–1514.
 59. Frilling A. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(11):1480–1486.
 60. Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 2008;97(3):253–258.
 61. Henn AR, Levine EA, McNulty W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases for symptomatic relief of neuroendocrine syndromes. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(4):1005–1010.

Deshka Foster ve Jeffrey A. Norton

Çeviren : Buket Bayram Kuvvet

GİRİŞ

Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromları beş tanedir; Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1), Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN2) (2A), Multipl Endokrin Neoplazi Tip 3 (MEN3) (2B), Ailesel Medüller Tiroid Kanseri (AMTK) ve Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4 (MEN4) (Tablo 59.1). MEN1, tümör baskılayıcı menin genindeki mutasyonlar nedeniyle otozomal dominant olarak kalıtılan bir sendromdur. Klasik olarak paratiroid bezleri, ön hipofiz bezini ve endokrin pankreası etkileyen multipl endokrin tümörlerden oluşur. Ayrıca adrenal korteks ve tiroid bezini de etkileyebilir. Bronş, timus, mide ve ince bağırsığın (karsinoid tümörler) nöroendokrin tümörleri (NETs) MEN1'li hastalarda daha sık görülür. MEN1'in yüzde anjiyofibromlar, menenjiyomlar, düz kas tümörleri, kollajenomlar ve lipomlar gibi bazı hormonal olmayan belirtileri de vardır.^{1,2}

AMTK, MEN2 ve MEN3'ün her biri RET protoonkojeninin spesifik mutasyonu nedeniyle oluşur. Bunlar da otozomal dominant kalıtılır.^{3,4} AMTK tanılı hastalar, genellikle ileri yaşta başka endokrin tümör olmadan medüller tiroid kanseri (MTK) geliştirir. Bu durumdaki MTK genellikle yavaş seyirli ve metastatik olmayan özelliktedir, hastalar genellikle başka nedenlerden dolayı hayatlarını kaybederler. MEN2A olarak da adlandırılan MEN2, MTK, bilateral feokromositoma ve paratiroid hiperplazisi ile karakterizedir. Kutanöz liken amiloidoz birkaç türde tanımlanmıştır. MEN3 (MEN2B) de RET mutasyonundan kaynaklanır, fakat tirozin kinaz molekü-

lünün hücre içi alanındadır. Bu hastalar genç yaşta MTK'nın daha agresif bir formunu geliştirir ve bu hastaların karakteristik olarak mukozal nöromalar, intestinal ganglionöromalar, göz (korneal sinir hipertrofisi) ve kemik değişiklikleri (pektus ve sabersins) vardır. Ayrıca genellikle erişkinde bilateral feokromositomaları vardır ancak primer hiperparatiroidizm (HPT) yoktur.

Son olarak hücre siklus progresyonunu inhibe eden tümör süpresör gen olan p27Kip1'i kodlayan CDKN1B'deki bir mutasyon MEN4'e (ratlardaki MENX'e benzer) neden olur.⁵ Hastalar hipofiz ve paratiroid adenomları geliştirdikleri için MEN1' ile karıştırılabilir.⁶ Spesifik moleküler ve genetik değişiklikleri, epidemiyoloji, tarama, malignite potansiyelini, tedavi ve ölüm nedenleri de dahil olmak üzere bu sendromları bu bölüm daha ayrıntılı karakterize eder ve tanımlar.

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 1

İnsidans ve Etiyoloji

MEN1 tanılı hastalarda tipik olarak sendromun ilk belirtisi olan multipl paratiroid adenomu ve primer HPT %90 ile %100 arasında görülür.^{1,2} Bunu %20 ile %70 arasında fonksiyonel, %80 ile %100 arasında nonfonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörler (pNETs) takip eder. Pituiter adenom %20 ile %65 arasından görülebilen, adrenal tümörler %10 ile %73 arasında ve tiroid adenomu da %0 ile %10 arasında görülür.

TABLO 59.1

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromları: Özellikleri ve Genetik

Sendrom	Otozomal Dominant	Kromozom	Gen	Gen Fonksiyonu	Hormonal Sendrom	Non-endokrin Özellikler
MEN1	+	Menin	Menin	Tümör süpresör	- Paratiroid adenomları (%90) - Enteropankreatik NET (%70) - Ön hipofiz (%22) - Karsinoid (%4)	- Lipom (%30) - Fasiyal Anjiyofibrom (%85) - Kollajenom (%70)
MEN2 (2A)	+	RET	RET	Onkogen	- MTK (%100) - Feokromasitoma (%50) - Paratiroid Hiperplazisi (%20)	- Hirschsprung - Kutanöz liken amiloidoz
MEN3 (2B)	+	RET	RET	Onkogen	- MTK (%100) - Feokromasitoma (%50)	- Marfanoid habitus - İskelet değişiklikleri - Mukozal nöromalar - Korneal sinir hipertrofisi
AMTK	+	RET	RET	Onkogen	MTK (%100)	–
MEN4	+	CDKN1B (Farelerde 4. kromozom üzerindeki MENX)	CDKN1B (Farelerde 4. kromozom üzerindeki MENX)	Tümör süpresör	- Paratiroid - Ön hipofiz bezi - Adrenal	- Böbrek - Reprodüktif organlar

MEN1: Multipl endokrin neoplazi tip 1, NET: Nöroendokrin tümör, MEN2: Multipl endokrin neoplazi tip 2, MTK: Medüller tiroid kanseri, CLA: Kutanöz liken amiloidozu, MEN3: Multipl endokrin neoplazi tip 3, FMTC: Ailesel medüller tiroid kanseri, MEN4: Multipl endokrin neoplazi tip 4

bershins, ekstremitelerin eğriliği), göz anomalileri (göz yaşı oluşması ve korneal sinir hipertrofisi),²⁷ genellikle dilin ucunda bulunan mukozal nöromalar ve intestinal ganglioneuromatoz içerir. Çoğu ağrı, ishal, kabızlık, şişkinlik ve megakolon ile karakterize gastro-intestinal semptomlara sahiptir. Bu semptomlar, bu sendromu olan çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkabilir.

MTK bu hastalarda erken uzak bölgelere yayılır ve homojen bir şekilde agresif seyir gösterir. Bu durum infant dönemde ortaya çıkar ve erken tanı oldukça önemlidir.²⁶ MEN 3 vakalarının yaklaşık %50'sinde novogermline RET mutasyonları hastalığa yol açar. De novo MEN3'lü hastalarda, mutasyona uğramış alel genellikle babadan gelir. Bebekler bu ortamda yüksek risk altındadır çünkü ebeveynler asemptomatiktir ve hastalık beklenmez. Tiroidektominin küratif olabileceği kısa bir zaman aralığı için bu olumsuz bir durumdur. Yenidoğan döneminde tiroidektominin yapıldığı en avantajlı ortamda bile çoğu bebek iyileşemez. Bu hastalarda ayrıca feokromositoma (genellikle iki taraflı) görülür, ancak paratiroid hastalığı geliştirmezler.

Ailesel MedüllerTiroid Kanseri

Ailesel MTK, kalıtsal MTK'nin %15'ini oluşturur.⁴ Bu hastalarda sadece ileri yaşta ortaya çıkan ve diğer ailesel formlardan daha az agresif olan MTK vardır. Feokromositoma veya paratiroid hastalığı yaygın değildir. Teşhis, kişinin soy ağacında 50 yaş üzerinde 10 etkilenebireyi tanımlayabildiği ve etkilenen bireylerde feokromositoma ve primer HPT'yi dışlamak için yeterli bir tıbbi geçmiş ve biyokimyasal verilerle sahip olduğu durumda konur.

MTK'li hastalarda sağkalımın en güçlü prediktörü, tiroidektomi sırasında hastalığın evresidir. MTK'nin 10 yıllık hastalık spesifik sağkalımı, lokalize hastalıkta %90, lenf nodu metastazlarında %78 ve uzak metastazlarda %40'tır. Servikal lenf nodlarına metastazı olan hastaların sadece %10'u geniş çaplı lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilir. Preoperatif kalsitonin düzeyi <150 pg/mL, MTK boyutu <1 cm olan ve lenf nodu metastazı olmayan ailesel MTK'li hastalarda prognozmükemmeldir.³ Tiroidektomiden sonra bazal ve uyarılmış kalsitonin seviyeleri saptanamıyorsa, 10 yıllık sağkalım %100'e yaklaşır. Tiroid bezi ile sınırlı MTK'li hastalarda standart operasyon, total tiroidektomi ve boyunun santral bölgesindeki tüm lenf bezlerinin rezeksiyonudur. İlerlemiş nodal hastalığı olan hastalarda boyun diseksiyonu daha kapsamlıdır.

Kalsitonin veya CEA'nın ikiye katlanma süresi, MTK progresyonun güvenilir bir göstergesidir. Altı ay ile 2 yıl arasında kalsitonin ikiye katlanma süresi, %92'lik bir 5 yıllık sağkalım ve %37'lik bir 10 yıllık bir sağkalım ile ilişkilidir. Altı aydan kısa sürede olan ikiye katlama süresi ise sırasıyla %25 5 yıllık sağkalım ve %8 10 yıllık sağkalım ile ilişkilidir. Çoğu hastada, kalsitonin seviyesi prognoz için en prediktiftir, ancak bazı hastalarda CEA seviyesi daha korelasyonlu olabilir; bu nedenle her ikisi de ölçülmelidir. Postoperatif serum kalsitonin düzeyi 150 ila 200 pg/mL'nin üzerine çıkarsa, tüm vücut BT taraması yapılmalıdır. Uzak metastaz yokluğunda ve servikal lenf nodu hastalığı varlığında boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Daha önceki çalışmalar, bu stratejinin hastaların yaklaşık %30'unu iyileştirebileceğini öne sürerken, ancak daha yeni uzun dönem takip verileri,

bu hastaların nüks yaşayacağını gösteriyor. Bazı çalışmalar, boyun diseksi edildikten sonra radyasyon uygulanması gerektiğini önermektedir; ancak bu tedavi, yaşam süresini artırmada etkili olmamıştır.

Metastatik Hastalığın Yönetimi

MTK'inde tarama ile tanımlanamayan hastalarda metastatik hastalık gelişimi yaygındır. MTK tanılı uzak metastazı olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %51, 5 yıllık %26 ve 10 yıllık %10'dur. MTC tanılı hastalarda uzak metastazlar geliştiğinde ve kalsitonin seviyeleri yükseldiğinde, kontrol edilmesi zor olan sekreteruar ishal de gelişebilir. Tiroid kanseri bölümünde kapsamlı bir şekilde ele alınarak kalıtsal MTK ve sporadik MTK'da metastatik hastalığın yönetimi benzerdir (Bölüm 54). Bazı vakalarda loperamid, kodein veya oktreotid ishali kontrol etmeye yardımcı olabilir. Tümör debulking veya selektif arteriyel embolizasyon, diğerlerinde semptomatik iyileşme sağlayabilir. Hastada progresyon kanıtı olana kadar sistemik tedavi başlatılmamalıdır. Metastatik MTK'ni tedavi etmek için standart kemoterapi etkisizdir. Vandetanib²⁸ ve cabozantinib²⁹ dahil olmak üzere multikinaz inhibitörleri, progresyonsuz sağkalımı uzattıkları için metastatik MTK'nin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Yanıtlar kısmiydi, ancak kalıcıydı. Yanıtlar kısmiydi, ancak kalıcıydı. Ancak hastaların çoğunda progresif hastalık gelişti. Her iki ilaçta da sağkalım kalma avantajı gösterilmemiştir. Ek olarak ilaçlar maliyetlidir ve doz azaltımına yol açan toksik yan etkilere neden olabilir. Diğer seçenekler arasında sorafenib ve lenvatinib yer alır, ancak vandetanib ve cabozantinibde olduğu gibi, diğer tirozin kinazların inhibisyonu toksik yan etkilere neden olduğundan, RET'in terapötik penceresini azaltan özgüllük eksikliği vardır.³⁰ MTK, DOTA taramasında görüntülenebildiği için, PRRT (peptid reseptörü radyonüklid tedavisi) de ilk olarak iki hastada kullanılmıştır. Stabil hastalıkla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT ile tedavi edildiler.³¹

MULTIPL ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 4

MEN4 (sıçanlarda tanımlanan MENX olarak da bilinir) yakın zamanda tanımlanmıştır.^{5,6,32,33} Paratiroid ve ön hipofiz tümörlerinin ortaya çıkması ile karakterizedir ve muhtemelen adrenal bezlerin, böbreklerin ve üreme organlarının (testis kanseri, nöroendokrin servikal karsinom) tümörleri ile ilişkilidir.

MEN4, MEN1'e sahip olduğu düşünülen ancakmenin mutasyonlarına sahip olmayan ve bunun yerine sikline bağımlı kinaz inhibitörü p27'yi kodlayan başka bir gen olan CDKN1B'nin mutasyonlarına sahip olan hastalarda tanımlanır. Çalışmalar, MEN1 fenotipli hastaların yaklaşık %3'ünün aslında CDKN1B mutasyonlarına sahip olduğunu ortaya koydu. Bu hastalarda paratiroid adenomları, hipofiz adenomları ve pankreatik NET'ler artı gonadal, adrenal, renal ve tiroid tümörleri vardı. Son dönemde, MEN4 hastalarında sekiz farklı heterozigot fonksiyon kaybı CDKN1B mutasyonu tanımlanmıştır. MEN4, otozomal resesif olan MENX'in aksine otozomal dominant bir hastalıktır. Ayrıca CDKN1B'nin germlinemutasyonları, primer-HPT'nin sporadik (ailesel olmayan) formlarında tanımlanmıştır.^{6,32,33}

KAYNAKLAR

1. Al-Salameh A, Cadiot G, Calendar A, et al. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1 *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(4):207–224.
2. Norton JA, Krampitz G, Zemek A, et al. Better survival but changing causes of death in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2015;261(6):e147–e148.
3. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia type 1 ve 2. *Presse Med* 2018;47(9):722–731.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 ve 2. *JCEM* 2001;86:5658–5671.
5. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia syndromes associated with mutation of p27. *J Endocrinol Invest* 2013;36(9):781–787.
6. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) ve type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014;386(1–2):2–15.
7. Romei C, Pardi E, Cetani F, et al. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 ve 2. *J Oncol* 2012;2012:705036.
8. Brandi M, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 ve type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658–5671.

9. Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL, et al. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, ve multiple endocrine neoplasia type 1: A prospective study. *Surgery* 1987;102(6):958-966.
10. Marx SJ, Menczel J, Campbell G, et al. Heterogeneous size of the parathyroid glands in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(6):521-526.
11. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J, et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2013;257(2):308-314.
12. Norton JA, Fang TD, Jensen RT. Surgery for gastrinoma ve insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(2):148-153.
13. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate ve survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108(6):1637-1649.
14. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1996;20(7):872-877.
15. Zheng M, Chen S, Qi C, et al. Thymic carcinoid as the first manifestation of MEN1 syndrome: A case report ve review of the literature. *Ann Clin Lab Science* 2020;50(6):825-829.
16. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, et al. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, ve require surgical treatment. *Surgery* 2004;136(6):1267-1274.
17. Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, et al. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(3):379-386.
18. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3492-3500.
19. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(10):514-523.
20. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-513.
21. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis ve treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med* 2012;26(9):738-743.
22. Schulte KM, Machens A, Fugazzola L, et al. The clinical spectrum of multiple endocrine neoplasia type 2a caused by the rare intracellular RET mutation S891A. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):e92-e97.
23. Scholten A, Valk GD, Ulfman D, et al. Unilateral subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 patients: A feasible surgical strategy. *Ann Surg* 2011;254(6):1022-1027.
24. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, et al. The characterization of pheochromocytoma ve its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):e1813-e1819.
25. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Peak incidence of pheochromocytoma ve primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia 2: Need for age-adjusted biochemical screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):e336-e345.
26. Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, et al. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: A changing perspective. *Ann Surg* 2014;259(4):800-806.
27. Lee R, Hyer J, Chowdhury H, et al. Ocular signs of multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN2B). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):725-726.
28. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-141.
29. Schoffski P, Elisei R, Müller S. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl):5508.
30. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic ve clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* 2016;375(11):1054-1067.
31. Makis W, McCann K, McEwan AJ. Medullary thyroid carcinoma (MTC) treated with 177Lu-DOTATATE PRRT: A report of two cases. *Clin Nucl Med* 2015;40(5):408-412.
32. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res* 2013;41:63-78.
33. Pellegata NS. MENX ve MEN4. *Clinics* 2012;67(Suppl 1):13-18.

Bölüm 8 SARKOMLAR VE YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ

60 Yumuşak Doku Sarkomları

Samuel Singer, William D. Tap, David G. Kirsch, Narasimhan P. Agaram, Sandra P. D'Angelo, ve Aimee M. Crago
Çevirenler : Gökhan Şahin, Salih Tünbekici, Elvina Almuradova, Erdinç Nayır

GİRİŞ

Yumuşak dokuda ortaya çıkan tümörler, farklı derecelerde mezenkimal diferansiyasyon gösterebildikleri için çeşitli ve karmaşık bir grup oluşturmaktadır. Yumuşak doku tümörlerinin çoğu benigndir ve genellikle basit bir cerrahi eksizyonla tedavi edilebilir. Yumuşak doku sarkomları, malign tümörlerin genel insandaki yükünün <1%'ini oluşturur, ancak yaşamı tehdit eder ve yeni tanı konulan yumuşak doku sarkomlu hastaların yaklaşık %40'ı hastalıktan ölmektedir, bu da Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 4.000 ölüme karşılık gelir.¹ Erken evrede teşhis edilen yumuşak doku sarkomları küratif bir şekilde tedavi edilebilir. Geniş lokal veya metastatik hastalık sırasında teşhis edildiğinde ise kür şansı nadirdir. Olgu sayısının nispeten az olması ve histopatolojik özellikler, anatomik bölgeler ve biyolojik davranışlardaki büyük çeşitlilik, bu hastalık oluşumlarının kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Yeni tedavilerin geliştirilmesini hızlandırmak için bu konuda acilen daha iyi bir anlayışa ihtiyaç vardır.

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Epidemiyoloji

İyi huylu mezenkimal tümörler, yumuşak doku sarkomlarından 100 kat daha yaygındır.² Yumuşak doku sarkomunun yıllık uluslararası insidansının 100.000'de 1,4 - 5,0 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir; değişken raporlama uygulamaları ve hatalı tanı nedeniyle gerçek insidansı belirlemek zordur.^{3,4} İnsidans paternleri histolojik tip ve alt tipine göre önemli ölçüde değişir.^{3,5} Çoğu yumuşak doku sarkomu tipi için insidans yaşla birlikte artar ; yaklaşık olarak 15 yaşında 100.000'de 1-2, 49 yaşında 100.000'de 6 ve 80 yaşında 100.000'de 20'dir.^{3,5}

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Yumuşak doku sarkomlarının çoğunun sporadik olduğu ve net olarak tanımlanmış bir nedeninin olmadığına düşünülmektedir. Araştırmacılar vakaların küçük bir kısmında predispozan veya ilişkili faktörleri belirlemişlerdir; bunlar arasında genetik faktörler, lenfödem, geçmiş radyasyon terapisi ve karsinogenler bulunmaktadır.

Genetik Faktörler

Yumuşak doku neoplazmları ile ilişkilendirilmiş bir dizi kalıtsal genetik sendrom bulunmaktadır. Nitekim yumuşak doku sarkomu ile başvuran 1.162 hasta üzerinde yapılan yeni bir çalışma, bilinen veya öngörülen zararlı germline varyantların hastaların %50'den fazlasında tümör oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermiştir.⁶ Desmoid tümörler, APC genindeki germline mutasyonların neden olduğu bir bozukluk olan adenomatöz polipozisli hastalarda ortaya çıkar. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT), NF1 genindeki germline mutasyonların neden olduğu nörofibromatozis 1 (NF1)

hastalarında nörofibromlarda gelişir. NF1'li hastalarda yaşam boyu MPKST gelişme riski tahminen %8 ile %13 arasındadır.⁷ Li-Fraumeni sendromu, genellikle tümör supresör p53 geni olan TP53'teki germline mutasyonları ile ilişkili yüksek penetranslı, nadir ailesel bir kanser fenotipidir.⁸ Bu sendroma sahip hastaların %80'inde 45 yaşına kadar kanser gelişirken, hastaların %36'sında çeşitli histolojilere sahip yumuşak doku veya kemik sarkomları görülmektedir.⁹ Herediterretinoblastoma geni (RB1) mutasyonları kemik ve yumuşak doku sarkomu riskinde artışla ilişkilidir. Örneğin, RB1 mutasyonlarına sahip hastalarda daha önce radyasyona maruz kalmış dokusunda 50 yıl boyunca sarkomun kümülatif insidansı %36'dır.¹⁰

Bu sendromların her birinde, radyoterapi gibi DNA'ya zarar veren ajanlara maruz kalınmasından kaçınılmalıdır. Benzer şekilde RB1 geninde bilinen bir germline mutasyonu olan sarkomlu hastalarda radyoterapiden kaçınılmalıdır.

Lenfödem

Lenfödeminanjiosarkom gelişiminde bir faktör olduğu uzun zamandır bilinmektedir. En iyi bilinen ilişki postmastektomilenfödematöz kol ile olan ilişkidir.¹¹ Benzer şekilde filaryal enfeksiyonun neden olduğu kronik lenfödem sonrasında da ileri evre sarkomlar görülmüştür.¹² Onkojenik mekanizmalar bilinmemektedir ancak kronik enflamasyona bağlı olarak mikro ortamdaki büyüme faktörleri veya bağışıklık hücrelerindeki değişiklikler rol oynayabilir.

Radyasyon

Yumuşak doku sarkomları radyasyonla ilişkili tümörlerin en yaygın türlerinden biridir¹³⁻¹⁵ ve kanser yatkınlık sendromları olan bireylerde daha sık görülür.¹⁰ Radyasyonla ilişkili sarkomlar en sık meme kanseri, lenfoma, genitoüriner kanserler, baş boyun kanserleri ve pediatrik kanserler gibi radyoterapi ile tedavi edilen ve hasta sağkalımının tipik olarak uzun olduğu hastalıklarda görülür.¹⁶ Radyasyonla ilişkili sarkomlar genellikle radyoterapi alanlarının penumbrasına yakın yerlerde ortaya çıkar, çünkü belki de normal dokulardaki tam olmayan hasar mutajenik tepkilere ve sonunda tümör indüksiyonunu tetikleyebilecek düzensiz onarım proliferasyonuna neden olabilir. Radyasyonla ilişkili sarkomların en yaygın histolojik tipleri indifferansiyepleomorfik sarkom (IPS; %26), anjiyosarkom (%21), fibrosarkom (%12), leiomyosarkom (LMS; %12) ve MPKST (%9) olmuştur. Nadir görülmekle birlikte, radyasyon kaynaklı sarkomlar genellikle kötü prognoza sahiptir.¹⁶ Beş yaygın yüksek dereceli sarkom tipinin çok değişkenli analizi, radyasyonla ilişkili sarkomun, histolojik tip ve diğer prediktörlerden bağımsız olarak, sporadik vakalardan daha kötü hastalığa özgü sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (P = 0.007; hazardratio = 1.7; %95 güven aralığı [GA] = 1.1 to 2.4). Primer radyasyonla ilişkili sarkomu olan 130 hastanın incelendiği bir derlemede, radyoterapi ile radyasyonla ilişkili sarkom gelişimi arasındaki medyan süre 10 yıldır (aralık 1,3 - 74,0).¹⁶ 1953 ile 2000 yılları arasında Finlandiya Kanser Kayıtları'na kayıtlı olan primer kanserli hastalara ilişkin bir incelemede, radyoterapi

dır. Wnt- β -katenin sinyal yolunu anlamaya yönelik uzun bir çaba, sinovyal sarkom ve desmoid tümürlü hastalar için yakın gelecekte sonuç verebilir.^{722,723} WDL/DDL'de hücre döngüsü (CDK4-Rb) ve MDM2-p53 sinyal yollarını hedef alan ajanlar, miksofibrosarkom ve LMS'de TORC1/TORC2'nin seçici inhibitörleri, sinovyal sarkomda NY-ESO-1, LV305'i ifade eden dendritik hücre hedefli lentiviral vektör ve yüksek dereceli genetik olarak karmaşık sarkomda PD-1 inhibitör tedavisi için denemeler devam etmektedir.⁷²⁴⁻⁷²⁷ Biyolojik veriler ve klinik öncesi çalışmalar, WDL/DDL'de¹⁴⁹ metilasyon ve histondeasetilaz inhibitörleri; sinovyal sarkom²⁹⁹ ve Ewing sarkomunda⁷²⁸ histondeasetilaz inhibitörleri; rabdomyosarkom, sinovyal ve Ewing sarkomunda^{371,729} lizin spesifik demetilaz 1 inhibisyon stratejileri; Ewing sarkomu³⁸⁵ için 19S proteazom inhibitörleri ve çeşitli sarkom tiplerinde Hedgehog ve Notch sinyal inhibitörleri kullanılarak yapılan denemeleri desteklemektedir.^{200,400}

Uzun vadede, gen ekspresyon dizileri, yeni nesil dizileme, proteomik doku dizileri ve hastadan türetilmiş ksenograft ve transgenik sarkom fare modellerinin bazı sonuçları, spesifik sarkom tipleri ve alt tipleri için sarkomogenezi yönlendiren temel moleküler genetik değişikliklerin daha kapsamlı ve kesin bir şekilde belirlenmesine yol açabilir. Bu bilgi, bireysel hastalar için yeni terapötikler tasarlama ve yalnızca histolojik tip ve alt tipe değil, aynı zamanda bireysel hastadaki yolak aktivasyonuna dayalı olarak bu tür bir tedaviye yanıtı tahmin etme yeteneğimizi geliştirecektir.

Sarkom nispeten nadir görülen bir hastalık olduğundan, belirli bir proteinin veya sinyal yolunun yukarı regülasyonuna dayalı olarak hastaları seçen klinik çalışmalar yürütmek özellikle önemli olacaktır, çünkü bu durum çalışmanın olumlu sonuçlar verme şansını artıracaktır. İmmünoterapi, sarkomda gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. İmmün kontrol noktası blokajından elde edilen klinik fayda şimdiye kadar yalnızca ASPS, UPS ve kutanözanjyosarkom gibi

belirli histolojilerde gösterilmiştir. Tam yanıt olasılığı nedeniyle, mevcut klinik çalışmalar kemoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri veya epigenetik modülatörler gibi diğer mekanizmalarla kombinasyon yoluyla immünojenisiteyi iyileştirmek için sarkomları hazırlama stratejilerini değerlendirmektedir. NY-ESO-1 ve MAGE gibi kanser antijenlerini hedef alan T hücre tedavilerinin de umut verici olduğu kanıtlanmıştır ve CD8a zincirinin birlikte ekspresyonu gibi genetik modifikasyonları içeren yeni yapılar antitümör etkinliklerini artırabilir. Ayrıca, kimerik antijen reseptörleri tarafından tanıman alt tipe özgü kromozomaltranslokasyonlar ve glikofosfolipidler tarafından oluşturulan neoantijenler gibi yeni hedefler de araştırılmaktadır. Son olarak, mRNA aşılmasının güvenliğinin ve faydasının yakın zamanda kanıtlanması, belirli sarkomlar tarafından benzersiz bir şekilde ifade edilen alt türe özgü antijenlere karşı tümör aşılı oluşturma için heyecan verici yeni bir yaklaşım sunmaktadır.

Kanser için gelişmekte olan bir başka tedavi sınıfı da nano ölçekli partiküllerdir. Nanoteknolojideki gelişmeler, hem hücre yüzeyindeki hem de hücre içindeki biyomoleküllerle etkileşime girebilen nanopartiküllerin (1 ila 100 nm boyut aralığında) tasarımını mümkün kılmıştır.⁷³⁰ Sarkomlarda aşırı eksprese edilen hücre yüzeyi belirteçleri, tek hücreli metastazların bile varlığını tespit etmek ve yüksek potensli kemoterapötik veya moleküler ajanları kanser hücrelerine iletmek için hedeflenebilir. Bu tür seçici nanopartiküller gelecekte sarkom hücrelerinin hayatta kalması için kritik olan hücresel protein hedeflerine karşı antisensoligonükleotidler veya küçük interferans RNA'ları vermek için kullanılabilir.

Aktif olarak araştırılan moleküler sinyal yollarının sayısının artması, ufuktaki birçok yeni sistemik tedavi ve sarkom hücrelerine seçici radyasyon, ilaç ve nanopartikül iletimindeki ilerlemelerle birlikte, sarkomlu hastalar için sonuçların önümüzdeki on yılda iyileşmesi muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
2. Rydholm A, Berg NO. Size, site and clinical incidence of lipoma. Factors in the differential diagnosis of lipoma and sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1983; 54(6):929-934.
3. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006; 119(12):2922-2930.
4. Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: A population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer* 2012;118(21):5339-5348.
5. Wu X, Groves FD, McLaughlin CC, et al. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control* 2005;16(3):309-320.
6. Ballinger ML, Goode DL, Ray-Coquard I, et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: An international genetic study. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1261-1271.
7. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5):311-314.
8. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250(4985):1233-1238.
9. Zahm SH, Fraumeni Jr JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24(5):504-514.
10. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272-2279.
11. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphoedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1(1): 64-81.
12. Muller R, Hajdu SI, Brennan MF. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 1987;59(1):179-183.
13. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):300-308.
14. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(1):172-180.
15. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354-1365.
16. Gladly RA, Qin LX, Moraco N, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol* 2010;28(12):2064-2069.
17. Virtanen A, Pukkala E, Auninen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: A cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer* 2006;118(4):1017-1021.
18. Fong Y, Rosen PP, Brennan MF. Multifocal desmoids. *Surgery* 1993;114(5): 902-906.
19. Visuri T, Pukkala E, Pulkkinen P, et al. Decreased cancer risk in patients who have been operated on with total hip and knee arthroplasty for primary osteoarthritis: A meta-analysis of 6 Nordic cohorts with 73,000 patients. *Acta Orthop Scand* 2003;74:351-360.
20. Hoppin JA, Tolbert PE, Herrick RF, et al. Occupational chlorophenol exposure and soft tissue sarcoma risk among men aged 30-60 years. *Am J Epidemiol* 1998;148:693-703.
21. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991;324(4): 212-218.
22. Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, et al. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer Inst* 1984;73(5):1111-1117.
23. Kang H, Enzinger FM, Breslin P, et al. Soft tissue sarcoma and military service in Vietnam: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(4): 693-699.
24. WTC Health Program: Covered Conditions. Volume 2017: Centers for Disease Control. Available at <https://www.cdc.gov/wtc/regulations2.html>.
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. *WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020.
26. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006;244(3):381-391.
27. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240(4):686-695.

28. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, et al. Myxoid/round cell ve pleomorphic liposarcomas: Prognostic factors ve survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2007;109(12):2522–2531.
29. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype ve margin of resection predict pattern of recurrence ve survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003;238(3):358–370.
30. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, et al. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: Prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3045–3050.
31. Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, et al. Comprehensive ve integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell* 2017;171(4):950–965.e28.
32. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft tissue sarcoma therapy. *Nat Genet* 2010;42(8):715–721.
33. McComb EN, Feely MG, Neff JR, et al. Cytogenetic instability, predominantly involving chromosome 1, is characteristic of elastofibroma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;126(1):68–72.
34. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, et al. Elastofibroma dorsi: An uncommon benign pseudotumour. *Sarcoma* 2008;2008:756565.
35. Coffin CM, Hornick JL, Zhou H, et al. Gardner fibroma: A clinicopathologic ve immunohistochemical analysis of 45 patients with 57 fibromas. *Am J Surg Pathol* 2007;31:410–416.
36. Michal M, Kazakov DV, Hadravsky L, et al. Lipoblasts in spindle cell ve pleomorphic lipomas: A close scrutiny. *Hum Pathol* 2017;65:140–146.
37. Willmore-Payne C, Holden J, Turner KC, et al. Translocations ve amplifications of chromosome 12 in liposarcoma demonstrated by the LSI CHOP breakpoint rearrangement probe. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(6):952–957.
38. Sugita S, Seki K, Yokozawa K, et al. Analysis of CHOP rearrangement in pleomorphic liposarcomas using fluorescence in situ hybridization. *Cancer Sci* 2009;100(1):82–87.
39. Yamaguchi U, Hasegawa T, Morimoto Y, et al. A practical approach to the clinical diagnosis of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour ve other small round cell tumours sharing EWS rearrangement using new fluorescence in situ hybridisation probes for EWSR1 on formalin fixed, paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol* 2005;58(10):1051–1056.
40. Jagdis A, Rubin BP, Tubbs RR, et al. Prospective evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1743–1751.
41. Terry J, Barry TS, Horsman DE, et al. Fluorescence in situ hybridization for the detection of t(X;18)(p11.2;q11.2) in a synovial sarcoma tissue microarray using a breakpoint-style probe. *Diagn Mol Pathol* 2005;14(2):77–82.
42. Meier VS, Kuhne T, Jundt G, et al. Molecular diagnosis of Ewing tumors: Improved detection of EWS-FLI-1 ve EWS-ERG chimeric transcripts ve rapid determination of exon combinations. *Diagn Mol Pathol* 1998;7(1):29–35.
43. Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: A sensitive ve specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):750–761.
44. Barr FG, Smith LM, Lynch JC, et al. Examination of gene fusion status in archival samples of alveolar rhabdomyosarcoma entered on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-III trial: A report from the Children's Oncology Group. *J Mol Diagn* 2006;8(2):202–208.
45. Hodge JC, Pearce KE, Wang X, et al. Molecular cytogenetic analysis for TFE3 rearrangement in Xp11.2 renal cell carcinoma ve alveolar soft part sarcoma: Validation ve clinical experience with 75 cases. *Mod Pathol* 2014;27(1):113–127.
46. O'Brien KP, Seroussi E, Dal Cin P, et al. Various regions within the alpha-helical domain of the COL1A1 gene are fused to the second exon of the PDGFB gene in dermatofibrosarcomas ve giant-cell fibroblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23(2):187–193.
47. Pedetour F, Coindre JM, Sozzi G, et al. Supernumerary ring chromosomes containing chromosome 17 sequences. A specific feature of dermatofibrosarcoma protuberans? *Cancer Genet Cytogenet* 1994;76(1):1–9.
48. Mandahl N, Heim S, Willen H, et al. Supernumerary ring chromosome as the sole cytogenetic abnormality in a dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49(2):273–275.
49. Panagopoulos I, Mertens E, Isaksson M, et al. Molecular genetic characterization of the EWS/CHN ve RBP56/CHN fusion genes in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35(4):340–352.
50. Sjogren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C, et al. Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma-cytogenetic, molecular genetic, ve cDNA microarray analyses. *Am J Pathol* 2003;162(3):781–792.
51. Hisaoka M, Hashimoto H. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: Updated clinicopathological ve molecular genetic characteristics. *Pathol Int* 2005;55(8):453–463.
52. Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: A clinicopathologic, immunohistochemical, ve molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(3):452–460.
53. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299(5607):708–710.
54. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577–580.
55. Tanas MR, Goldblum JR. Fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of soft tissue neoplasms: A review. *Adv Anat Pathol* 2009;16(6):383–391.
56. Erickson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. Nodular fasciitis: A novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. *Lab Invest* 2011;91(10):1427–1433.
57. Švajdler M, Michal M, Martinek P, et al. Fibro-osseous pseudotumor of digits ve myositis ossificans show consistent COL1A1-USP6 rearrangement: A clinicopathological ve genetic study of 27 cases. *Hum Pathol* 2019;88:39–47.
58. Montgomery E, Lee JH, Abraham SC, et al. Superficial fibromatoses are genetically distinct from deep fibromatoses. *Mod Pathol* 2001;14(7):695–701.
59. Reitano JJ, Hayry P, Nykyri E, et al. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- ve anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol* 1982;77(6):665–673.
60. Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. *Br J Surg* 2000;87(5):608–613.
61. Okamoto M, Sato C, Kohno Y, et al. Molecular nature of chromosome 5q loss in colorectal tumors ve desmoids from patients with familial adenomatous polyposis. *Hum Genet* 1990;85(6):595–599.
62. Sen-Gupta S, Van der Luijt RB, Bowles LV, et al. Somatic mutation of APC gene in desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1993;342(8870):552–553.
63. Gardner EJ. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas ve epidermal cysts. *Am J Hum Genet* 1962;14(4):376–390.
64. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008;173(5):1518–1527.
65. Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M, et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 ve Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing ve genomic analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;54(10):606–615.
66. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence. *Cancer* 2013;119(20):3696–3702.
67. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical ve molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol* 2006;24(7):1195–1203.
68. Kasper B, Gruenewald V, Reichardt P, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the german interdisciplinary sarcoma group (GISG). *Eur J Cancer* 2017;76:60–67.
69. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced ve refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 2018;379(25):2417–2428.
70. Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM, et al. A phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-0384014. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):60–67.
71. Fiore M, Miceli R, Mussi C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: A surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7669–7675.
72. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 2004;101(11):2503–2508.
73. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, et al. Molecular ve clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005;23(4):866–873.
74. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2717–2725.
75. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: Pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1772–1779.
76. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated ve followed at a single institution. *Cancer* 2000;88(12):2711–2720.
77. Su LD, Atayde-Perez A, Sheldon S, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: Cytogenetic evidence supporting clonal origin. *Mod Pathol* 1998;11(4):364–368.
78. Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, et al. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 1999;59(12):2776–2780.
79. Bridge JA, Kanamori M, Ma Z, et al. Fusion of the ALK gene to the clathrin heavy chain gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Pathol* 2001;159(2):411–415.
80. Coffin CM, Patel A, Perkins S, et al. ALK1 ve p80 expression ve chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001;14(6):569–576.
81. Lee JC, Li CF, Huang HY, et al. ALK oncoproteins in atypical inflammatory myofibroblastic tumours: Novel RRBP1-ALK fusions in epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *J Pathol* 2017;241(3):316–323.
82. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK ve ROS1 gene fusions ve rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):957–967.
83. Rasalkar DD, Chu WC, To KF, et al. Radiological appearance of inflammatory myofibroblastic tumour. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(7):1029–

- 1031.
84. Alaggio R, Cecchetto G, Bisogno G, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: A report from the Italian Cooperative Group studies. *Cancer* 2010;116(1):216–226.
 85. Mosse YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5609–5614.
 86. Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety ve activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):472–480.
 87. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Myofibrosarcoma: A clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2001;25(2):219–228.
 88. Mentzel T, Dry S, Katzenkamp D, et al. Low-grade myofibroblastic sarcoma: Analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(10):1228–1238.
 89. Laskin WB, Fetsch JF, Miettinen M. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: A clinicopathologic analysis of 104 cases, with emphasis on predictors of outcome. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):1–12.
 90. Kao YC, Ranucci V, Zhang L, et al. Recurrent BRAF gene rearrangements in myxoinflammatory fibroblastic sarcomas, but not hemisiderotic fibrolipomatous tumors. *Am J Surg Pathol* 2017;41(11):1456–1465.
 91. Suster D, Michal M, Huang H, et al. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: An immunohistochemical and molecular genetic study of 73 cases. *Mod Pathol* 2020;33(12):2520–2533.
 92. Guillou L, Benhattar J, Gengler C, et al. Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma: Clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum ve suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma: A study from the French Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2007;31(9):1387–1402.
 93. Lau PP, Lui PC, Lau GT, et al. EWSR1-CREB3L1 gene fusion: A novel alternative molecular aberration of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37(5):734–738.
 94. Rubinstein JC, Visa A, Zhang L, et al. Primary low-grade fibromyxoid sarcoma of the kidney in a child with the alternative EWSR1-CREB3L1 gene fusion. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17(4):321–326.
 95. Antonescu CR, Rosenblum MK, Pereira P, et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: A study of 16 cases ve confirmation of a clinicopathologically distinct tumor. *Am J Surg Pathol* 2001;25(6):699–709.
 96. Arbajian E, Puls F, Antonescu CR, et al. In-depth genetic analysis of sclerosing epithelioid fibrosarcoma reveals recurrent genomic alterations ve potential treatment targets. *Clin Cancer Res* 2017;23(23):7426–7434.
 97. Doyle LA, Wang WL, Dal Cin P, et al. MUC4 is a sensitive ve extremely useful marker for sclerosing epithelioid fibrosarcoma: Association with FUS gene rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012;36(10):1444–1451.
 98. Hollenbeck ST, Grobmyer SR, Kent KC, et al. Surgical treatment ve outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(4):575–579.
 99. Demicco EG, Park MS, Araujo DM, et al. Solitary fibrous tumor: A clinicopathologic study of 110 cases ve proposed risk assessment model. *Mod Pathol* 2012;25(9):1298–1306.
 100. Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-based classification predicts pattern of recurrence ve improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* 2016;263(3):593–600.
 101. Lloyd RV, Erickson LA, Nascimento AG, et al. Neoplasms causing nonhyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr Pathol* 1999;10:291–297.
 102. Zafar H, Takimoto CH, Weiss G. Doege-Potter syndrome: Hypoglycemia associated with malignant solitary fibrous tumor. *Med Oncol* 2003;20(4):403–408.
 103. Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, et al. Sunitinib malate ve figitumumab in solitary fibrous tumor: Patterns ve molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther* 2010;9(5):1286–1297.
 104. Valentin T, Fournier C, Penel N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: A subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs* 2013;31(6):1626–1627.
 105. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 2013;45(2):180–185.
 106. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, et al. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet* 2013;45(2):131–132.
 107. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, et al. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 2014;27(3):390–395.
 108. Bahrami A, Folpe AL. Adult-type fibrosarcoma: A reevaluation of 163 putative cases diagnosed at a single institution over a 48-year period. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1504–1513.
 109. Limon J, Szadowska A, Iliaszko M, et al. Recurrent chromosome changes in two adult fibrosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21(2):119–123.
 110. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, et al. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998;18(2):184–187.
 111. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile fibrosarcoma: Management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010;28(2):318–323.
 112. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7:963–972.
 113. Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, et al. Novel NTRK3 fusions in fibrosarcomas of adults. *Am J Surg Pathol* 2019;43(4):523–530.
 114. Huang HY, Lal P, Qin J, et al. Low-grade myxofibrosarcoma: A clinicopathologic analysis of 49 cases treated at a single institution with simultaneous assessment of the efficacy of 3-tier ve 4-tier grading systems. *Hum Pathol* 2004;35(5):612–621.
 115. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 1996;20(4):391–405.
 116. Lee AY, Agaram NP, Qin LX, et al. Optimal percent myxoid component to predict outcome in high-grade myxofibrosarcoma ve undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(3):818–825.
 117. Mertens F, Fletcher CD, Dal Cin P, et al. Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas ve correlation with morphologic ve clinical features: A report of the CHAMP study group. Chromosomes ve morphology. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22(1):16–25.
 118. Willems SM, Debiec-Rychter M, Szuhai K, et al. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade ve cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. *Mod Pathol* 2006;19(3):407–416.
 119. Hélias-Rodzewicz Z, Pérot G, Chibon F, et al. YAP1 ve VGLL3, encoding two cofactors of TEAD transcription factors, are amplified ve overexpressed in a subset of soft tissue sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(12):1161–1171.
 120. Li GZ, Okada T, Kim YM, et al. Rb ve p53-Deficient Myxofibrosarcoma ve Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma Require Skp2 for Survival. *Cancer Res* 2020;80:2461–2471.
 121. Okada T, Lee AY, Qin L-X, et al. Integrin- $\alpha 10$ dependency identifies RAC ve RICTOR as therapeutic targets in high-grade myxofibrosarcoma. *Cancer Discov* 2016;6(10):1148–1165.
 122. Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: Fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16(3):213–228.
 123. Cheng H, Clarkson PW, Gao D, et al. Therapeutic antibodies targeting CSF1 impede macrophage recruitment in a xenograft model of tenosynovial giant cell tumor. *Sarcoma* 2010;2010:174528.
 124. West RB, Rubin BP, Miller MA, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(3):690–695.
 125. Li CF, Wang JW, Huang WW, et al. Malignant diffuse-type tenosynovial giant cell tumors: A series of 7 cases comparing with 24 benign lesions with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008;32(4):587–599.
 126. Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, et al. Long-term outcome of the treatment of high-risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy ve surgery. *Cancer* 2012;118(19):4901–4909.
 127. Blay JY, Sayadi HE, Thiesse P, et al. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol* 2008;19(4):821–822.
 128. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer* 2012;118(6):1649–1655.
 129. Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, et al. Structure-guided blockade of CSF1R kinase in tenosynovial giant-cell tumor. *N Engl J Med* 2015;373(5):428–437.
 130. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Plexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10197):478–487.
 131. Mentzel T, Wiesner T, Cerroni I, et al. Malignant dermatofibroma: Clinicopathological, immunohistochemical, ve molecular analysis of seven cases. *Mod Pathol* 2013;26(2):256–267.
 132. Doyle LA, Marino-Enriquez A, Fletcher CD, et al. ALK rearrangement ve overexpression in epithelioid fibrous histiocytoma. *Mod Pathol* 2015;28(7):904–912.
 133. Willen H, Akerman M, Dal Cin P, et al. Comparison of chromosomal patterns with clinical features in 165 lipomas: A report of the CHAMP study group. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;102(1):46–49.
 134. Dal Cin P, Sciort R, Polito P, et al. Lesions of 13q may occur independently of deletion of 16q in spindle cell/pleomorphic lipomas. *Histopathology* 1997;31(3):222–225.
 135. Nord KH, Magnusson L, Isaksson M, et al. Concomitant deletions of tumor suppressor genes MEN1 ve AIP are essential for the pathogenesis of the brown fat tumor hibernoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(49):21122–21127.
 136. Horvai AE, DeVries S, Roy R, et al. Similarity in genetic alterations between paired well-differentiated ve dedifferentiated components of dedifferentiated liposarcoma. *Mod Pathol* 2009;22(11):1477–1488.
 137. Rieker RJ, Weitz J, Lehner B, et al. Genomic profiling reveals subsets of dedifferentiated liposarcoma to follow separate molecular pathways. *Virchows Arch* 2010;456(3):277–285.
 138. Crago AM, Socci ND, DeCarolis P, et al. Copy number losses define subgroups of dedifferentiated liposarcoma with poor prognosis ve genomic instability. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1334–1340.
 139. Zhang K, Chu K, Wu X, et al. Amplification of FRS2 ve activation of FGFR/FRS2 signaling pathway in high-grade liposarcoma. *Cancer Res*

- 2013; 73(4):1298–1307.
140. Bartlett EK, Curtin CE, Seier K, et al. Histologic subtype defines the risk and kinetics of recurrence and death for primary extremity/truncal liposarcoma. *Ann Surg* 2021;273(6):1189–1196.
141. Kooby DA, Antonescu CR, Brennan MF, et al. Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: Importance of histological subtype with treatment recommendations. *Ann Surg Oncol* 2004;11(1):78–84.
142. Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, et al. JUN oncogene amplification and overexpression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas. *Cancer Cell* 2007;11(4):361–374.
143. Batchvarova N, Wang XZ, Ron D. Inhibition of adipogenesis by the stress-induced protein CHOP (Gadd153). *EMBO J* 1995;14:4654–4661.
144. Jung H, Kim WK, Kim DH, et al. Involvement of PTP-RQ in differentiation during adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;383(2):252–257.
145. Seo E, Basu-Roy U, Gunaratne PH, et al. SOX2 regulates YAP1 to maintain stemness and determine cell fate in the osteo-adipo lineage. *Cell Rep* 2013;3(6):2075–2087.
146. Lin FT, Lane MD. CCAAT/enhancer binding protein alpha is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91(19):8757–8761.
147. Wu YV, Okada T, DeCarolis P, et al. Restoration of C/EBPalpha in dedifferentiated liposarcoma induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(4):313–327.
148. Gobble RM, Qin LX, Brill ER, et al. Expression profiling of liposarcoma yields a multigene predictor of patient outcome and identifies genes that contribute to liposarcomagenesis. *Cancer Res* 2011;71(7):2697–2705.
149. Taylor BS, DeCarolis PL, Angeles CV, et al. Frequent alterations and epigenetic silencing of differentiation pathway genes in structurally rearranged liposarcomas. *Cancer Discov* 2011;1:587–597.
150. Angeles CV, Velez A, Rios J, et al. A high-content screen for C/EBPalpha expression identifies novel therapeutic agents in dedifferentiated liposarcoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(1):175–186.
151. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell* 2017;171(4):950–965.e28.
152. Singer S, Socci ND, Ambrosini G, et al. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Res* 2007;67(14):6626–6636.
153. Ugras S, Brill E, Jacobsen A, et al. Small RNA sequencing and functional characterization reveals MicroRNA-143 tumor suppressor activity in liposarcoma. *Cancer Res* 2011;71(17):5659–5669.
154. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2024–2028.
155. Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, et al. Progression-free survival among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(7):937–940.
156. Kovatcheva M, Liu DD, Dickson MA, et al. MDM2 turnover and expression of ATRX determine the choice between quiescence and senescence in response to CDK4 inhibition. *Oncotarget* 2015;6(10):8226–8243.
157. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. In: Kleihues P, Sobin LH, eds. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2002.
158. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseare R, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: A molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001;7(12):3977–3987.
159. Schwab JH, Boland PJ, Antonescu C, et al. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2007;110(8):1815–1822.
160. Pitson G, Robinson P, Wilke D, et al. Radiation response: An additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):522–526.
161. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcoma: A retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):595–602.
162. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): A long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009;20(8):1439–1444.
163. Endo M, de Graaff MA, Ingram DR, et al. NY-ESO-1 (CTAG1B) expression in mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 2015;28(4):587–595.
164. Limon J, Turc-Carel C, Dal Cin P, et al. Recurrent chromosome translocations in liposarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;22(1):93–94.
165. Zinzner H, Albalat R, Ron D. A novel effector domain from the RNA-binding protein TLS or EWS is required for oncogenic transformation by CHOP. *Genes Dev* 1994;8(21):2513–2526.
166. Barone MV, Crozat A, Tabaei A, et al. CHOP (GADD153) and its oncogenic variant, TLS-CHOP, have opposing effects on the induction of G1/S arrest. *Genes Dev* 1994;8(4):453–464.
167. Kuroda M, Ishida T, Takanashi M, et al. Oncogenic transformation and inhibition of adipocytic conversion of preadipocytes by TLS/FUS-CHOP type II chimeric protein. *Am J Pathol* 1997;151(3):735–744.
168. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol* 2011;13(3):184–190.
169. Crozat A, Aman P, Mandali N, et al. Fusion of CHOP to a novel RNA-binding protein in human myxoid liposarcoma. *Nature* 1993;363(6463):640–644.
170. Powers MP, Wang WL, Hernandez VS, et al. Detection of myxoid liposarcoma-associated FUS-DDIT3 rearrangement variants including a newly identified breakpoint using an optimized RT-PCR assay. *Mod Pathol* 2010;23(10):1307–1315.
171. Willems SM, Schrage YM, Bruijn IH, et al. Kinome profiling of myxoid liposarcoma reveals NF-kappaB-pathway kinase activity and casein kinase II inhibition as a potential treatment option. *Mol Cancer* 2010;9:257.
172. Schwarzbach MH, Koesters R, Germann A, et al. Comparable transforming capacities and differential gene expression patterns of variant FUS/CHOP fusion transcripts derived from soft tissue liposarcomas. *Oncogene* 2004;23(40):6798–6805.
173. Forni C, Minuzzo M, Virdis E, et al. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol Cancer Ther* 2009;8(2):449–457.
174. Goransson M, Andersson MK, Forni C, et al. The myxoid liposarcoma FUS-DDIT3 fusion oncoprotein deregulates NF-kappaB target genes by interaction with NFKBIZ. *Oncogene* 2009;28(2):270–278.
175. Cheng H, Dodge J, Mehl E, et al. Validation of immature adipogenic status and identification of prognostic biomarkers in myxoid liposarcoma using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2009;40(9):1244–1251.
176. Lanckohr K, Kasprzyński A, Klein-Hitpass L, et al. Identification of genes over-expressed in myxoid/round cell liposarcoma. DNA microarray analysis and immunohistochemical correlation. *Pathologie* 2010;31(1):60–66.
177. Tajima T, Morii T, Kikuchi F, et al. Significance of LRP and PPAR-gamma expression in lipomatous soft tissue tumors. *Open Orthop J* 2010;4:48–55.
178. Borjigin N, Ohno S, Wu W, et al. TLS-CHOP represses miR-486 expression, inducing upregulation of a metastasis regulator PAI-1 in human myxoid liposarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;427(2):355–360.
179. Oikawa K, Tanaka M, Itoh S, et al. A novel oncogenic pathway by TLS-CHOP involving repression of MDA-7/IL-24 expression. *Br J Cancer* 2012;106(12):1976–1979.
180. Hoffman A, Ghadimi MP, Demicco EG, et al. Localized and metastatic myxoid/round cell liposarcoma: Clinical and molecular observations. *Cancer* 2013;119(10):1868–1877.
181. Nezu Y, Hagiwara K, Yamamoto Y, et al. miR-135b, a key regulator of malignancy, is linked to poor prognosis in human myxoid liposarcoma. *Oncogene* 2016;35(48):6177–6188.
182. Mentzel T, Brown LF, Dvorak HF, et al. The association between tumor progression and vascularity in myxofibrosarcoma and myxoid/round cell liposarcoma. *Virchows Arch* 2001;438(1):13–22.
183. de Vreeze RS, de Jong D, Haas RL, et al. Effectiveness of radiotherapy in myxoid sarcomas is associated with a dense vascular pattern. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1480–1487.
184. Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. *Ann Oncol* 2012;23(3):771–776.
185. Dossi R, Frapollini R, Di Giandomenico S, et al. Antiangiogenic activity of trabectedin in myxoid liposarcoma: Involvement of host TIMP-1 and TIMP-2 and tumor thrombospondin-1. *Int J Cancer* 2015;136(3):721–729.
186. Taylor BS, Barretina J, Socci ND, et al. Functional copy-number alterations in cancer. *PLoS One* 2008;3(9):e3179.
187. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: Results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755–2763.
188. Ambrosini G, Sambol EB, Carvajal D, et al. Mouse double minute antagonist Nutlin-3a enhances chemotherapy-induced apoptosis in cancer cells with mutant p53 by activating E2F1. *Oncogene* 2007;26(24):3473–3481.
189. Ono M, Yin P, Navarro A, et al. Paracrine activation of WNT/beta-catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(42):17053–17058.
190. Panagopoulos I, Gorunova L, Brunetti M, et al. Genetic heterogeneity in leiomyomas of deep soft tissue. *Oncotarget* 2017;8(30):48769–48781.
191. Ravagnini G, Mariño-Enríquez A, Slater J, et al. MED12 mutations in leiomyosarcoma and extrauterine leiomyoma. *Mod Pathol* 2013;26(5):743–749.
192. Gladly RA, Qin LX, Moraco N, et al. Predictors of survival and recurrence in primary leiomyosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(6):1851–1857.
193. Kraft S, Fletcher CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: Clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma." *Am J Surg Pathol* 2011;35(4):599–607.
194. Yang J, Du X, Chen K, et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Lett* 2009;275(1):1–8.
195. Wang R, Tittley JC, Lu YJ, et al. Loss of 13q14-q21 and gain of 5p14-pter

- in the progression of leiomyosarcoma. *Mod Pathol* 2003;16(8):778–785.
196. Hu J, Rao UN, Jasani S, et al. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: A comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;161(1):20–27.
 197. Agaram NP, Zhang L, LeLoarer F, et al. Targeted exome sequencing profiles genetic alterations in leiomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55(2):124–130.
 198. Perot G, Derre J, Coindre JM, et al. Strong smooth muscle differentiation is dependent on myocardin gene amplification in most human retroperitoneal leiomyosarcomas. *Cancer Res* 2009;69(6):2269–2278.
 199. Hernando E, Charytonowicz E, Dudas ME, et al. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat Med* 2007;13(6):748–753.
 200. Guijarro MV, Dahiya S, Danielson LS, et al. Dual Pten/Tp53 suppression promotes sarcoma progression by activating Notch signaling. *Am J Pathol* 2013;182(6):2015–2027.
 201. Mita MM, Tolcher AW. The role of mTOR inhibitors for treatment of sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2007;9(4):316–322.
 202. Okuno S, Bailey H, Mahoney MR, et al. A phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in patients with soft tissue sarcomas: A study of the Mayo phase 2 consortium (P2C). *Cancer* 2011;117(15):3468–3475.
 203. Schwartz GK, Tap WD, Qin L-X, et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: A multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–382.
 204. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):24–31.
 205. Dahdah N. Everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex-related cardiac rhabdomyomas in pediatric patients. *J Pediatr* 2017;190:21–26.e7.
 206. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091–3102.
 207. Alaggio R, Zhang L, Sung YS, et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: Identification of novel and recurrent VGLL2-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):224–235.
 208. Agaram NP, Chen CL, Zhang L, et al. Recurrent MYOD1 mutations in pediatric and adult sclerosing and spindle cell rhabdomyosarcomas: Evidence for a common pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(9):779–787.
 209. Zibat A, Missiaglia E, Rosenberger A, et al. Activation of the hedgehog pathway confers a poor prognosis in embryonal and fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene* 2010;29(48):6323–6330.
 210. Roma J, Masia A, Reventos J, et al. Notch pathway inhibition significantly reduces rhabdomyosarcoma invasiveness and mobility in vitro. *Clin Cancer Res* 2011;17(3):505–513.
 211. Shukla N, Ameur N, Yilmaz I, et al. Oncogene mutation profiling of pediatric solid tumors reveals significant subsets of embryonal rhabdomyosarcoma and neuroblastoma with mutated genes in growth signaling pathways. *Clin Cancer Res* 2012;18(3):748–757.
 212. Kohsaka S, Shukla N, Ameur N, et al. A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K-AKT pathway mutations. *Nat Genet* 2014;46(6):595–600.
 213. La Quaglia MP, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1994;73(1):109–117.
 214. Esnaola NF, Rubin BP, Baldini EH, et al. Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. *Ann Surg* 2001;234(2):215–223.
 215. Davicioni E, Anderson MJ, Finckstein FG, et al. Molecular classification of rhabdomyosarcoma—genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: A report from the Children's Oncology Group. *Am J Pathol* 2009;174(2):550–564.
 216. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2672–2679.
 217. Williamson D, Missiaglia E, de Reynies A, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2151–2158.
 218. Duan F, Smith LM, Gustafson DM, et al. Genomic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(7):662–674.
 219. Shern JF, Chen L, Chmielecki J, et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov* 2014;4(2):216–231.
 220. Marshall AD, Grosveld GC. Alveolar rhabdomyosarcoma—The molecular drivers of PAX3/7-FOXO1-induced tumorigenesis. *Skelet Muscle* 2012;2(1):25.
 221. Thuault S, Hayashi S, Lagirand-Cantaloube J, et al. P-cadherin is a direct PAX3-FOXO1A target involved in alveolar rhabdomyosarcoma aggressiveness. *Oncogene* 2013;32(15):1876–1887.
 222. Ahn EH, Mercado GE, Lae M, et al. Identification of target genes of PAX3-FOXO1 in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncol Rep* 2013;30(2):968–978.
 223. Walters ZS, Villarejo-Balcells B, Olmos D, et al. JARID2 is a direct target of the PAX3-FOXO1 fusion protein and inhibits myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells. *Oncogene* 2014;33(9):1148–1157.
 224. Taniguchi E, Nishijo K, McClellan AT, et al. PDGFR-A is a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene* 2008;27(51):6550–6560.
 225. Aslam MI, Hettner S, Abraham J, et al. Dynamic and nuclear expression of PDGFR α and IGF-1R in alveolar Rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Res* 2013;11(11):1303–1313.
 226. van Gaal JC, Roeffen MH, Flucke UE, et al. Simultaneous targeting of insulin-like growth factor-1 receptor and anaplastic lymphoma kinase in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma: A rational choice. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3462–3470.
 227. Thalhammer V, Lopez-Garcia LA, Herrero-Martin D, et al. PLK1 phosphorylates PAX3-FOXO1, the inhibition of which triggers regression of alveolar Rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 2015;75(1):98–110.
 228. Aslam MI, Abraham J, Mansoor A, et al. PDGFR β reverses EphB4 signaling in alveolar rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(17):6383–6388.
 229. Nishijo K, Chen QR, Zhang L, et al. Credentialing a preclinical mouse model of alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 2009;69(7):2902–2911.
 230. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: A clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. *Mod Pathol* 2001;14(6):595–603.
 231. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangi endothelioma: A comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;107(9):2108–2121.
 232. Tanas MR, Sboner A, Oliveira AM, et al. Identification of a disease-defining gene fusion in epithelioid hemangi endothelioma. *Sci Transl Med* 2013;5(98):98ra82.
 233. Errani C, Zhang L, Sung YS, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangi endothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(8):644–653.
 234. Agulnik M, Yarbler JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangi endotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24(1):257–263.
 235. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG. Angiosarcoma of soft tissue: A study of 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(6):683–697.
 236. Lindet C, Neuville A, Penel N, et al. Localised angiosarcomas: The identification of prognostic factors and analysis of treatment impact. A retrospective analysis from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Eur J Cancer* 2013;49(2):369–376.
 237. D'Angelo SP, Antonescu CR, Kuk D, et al. High-risk features in radiation-associated breast angiosarcomas. *Br J Cancer* 2013;109(9):2340–2346.
 238. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: The ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5269–5274.
 239. D'Angelo SP, Munhoz RR, Kuk D, et al. Outcomes of systemic therapy for patients with metastatic angiosarcoma. *Oncology* 2015;89(4):205–214.
 240. Guo T, Zhang L, Chang NE, et al. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(1):25–33.
 241. Antonescu CR, Yoshida A, Guo T, et al. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res* 2009;69(18):7175–7179.
 242. Huang SC, Zhang L, Sung YS, et al. Recurrent CIC gene abnormalities in angiosarcomas: A molecular study of 120 cases with concurrent investigation of PLCG1, KDR, MYC, and FLT4 gene alterations. *Am J Surg Pathol* 2016;40(5):645–655.
 243. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, et al. Atypical and malignant glomus tumors: Analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):1–12.
 244. Schiefer TK, Parker WL, Anakwenze OA, et al. Extradigital glomus tumors: A 20-year experience. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1337–1344.
 245. Brouillard P, Ghasib M, Penington A, et al. Four common glomulin mutations cause two thirds of glomulovenous malformations ("familial glomangiomas"): Evidence for a founder effect. *J Med Genet* 2005;42(2):e13.
 246. Brems H, Park C, Maertens O, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: Genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res* 2009;69(18):7393–7401.
 247. Agaram NP, Zhang L, Jungbluth AA, et al. A molecular reappraisal of glomus tumors and related pericytic neoplasms with emphasis on NOTCH gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2020;44(11):1556–1562.
 248. Chakrapani A, Warrick A, Nelson D, et al. BRAF and KRAS mutations in sporadic glomus tumors. *Am J Dermatopathol* 2012;34(5):533–535.
 249. White W, Shiu MH, Rosenblum MK, et al. Cellular schwannoma. A clinicopathologic study of 57 patients and 58 tumors. *Cancer* 1990;66:1266–1275.
 250. Kehrner-Sawatzki H, Farschtschi S, Mautner VF, et al. The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis. *Hum Genet* 2017;136(2):129–148.
 251. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–2560.

252. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1: a consensus overview. *Hum Pathol* 2017;67:1–10.
253. Kurtkaya-Yapici O, Scheithauer BW, Woodruff JM, et al. Schwannoma with rhabdomyoblastic differentiation: A unique variant of malignant triton tumor. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):848–853.
254. Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg* 2009;249(6):1014–1022.
255. Prieto-Granada CN, Wiesner T, Messina JL, et al. Loss of H3K27me3 expression is a highly sensitive marker for sporadic and radiation-induced MPNST. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):479–489.
256. Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumors: A comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumors. *Sarcoma* 2009;2009:756395.
257. LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol* 2013;20:66–72.
258. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol* 2011;22:207–214.
259. Mantripragada KK, Spurluck G, Kluwe L, et al. High-resolution DNA copy number profiling of malignant peripheral nerve sheath tumors using targeted microarray-based comparative genomic hybridization. *Clin Cancer Res* 2008;14(4):1015–1024.
260. Cichowski K, Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: Narrowing the GAP. *Cell* 2001;104(4):593–604.
261. Carroll SL, Ratner N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008;56(14):1590–605.
262. Ambrosini G, Cheema HS, Seelman S, et al. Sorafenib inhibits growth and mitogen-activated protein kinase signaling in malignant peripheral nerve sheath cells. *Mol Cancer Ther* 2008;7(4):890–896.
263. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133–3140.
264. Bridge RS Jr, Bridge JA, Neff JR, et al. Recurrent chromosomal imbalances and structurally abnormal breakpoints within complex karyotypes of malignant peripheral nerve sheath tumor and malignant triton tumor: A cytogenetic and molecular cytogenetic study. *J Clin Pathol* 2004;57(11):1172–1178.
265. Mertens F, Dal Cin P, De Wever I, et al. Cytogenetic characterization of peripheral nerve sheath tumors: A report of the CHAMP study group. *J Pathol* 2000;190:31–38.
266. Kresse SH, Skarn M, Ohnstad HO, et al. DNA copy number changes in high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors by array CGH. *Mol Cancer* 2008;7:48.
267. Storlazzi CT, Brekke HR, Mandahl N, et al. Identification of a novel amplicon at distal 17q containing the BIRC5/SURVIVIN gene in malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Pathol* 2006;209:492–500.
268. Mantripragada KK, de Stahl TD, Patridge C, et al. Genome-wide high-resolution analysis of DNA copy number alterations in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors using 32K BAC array. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(10):897–907.
269. Lee W, Teckie S, Wiesner T, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet* 2014;46(11):1227–1232.
270. Birindelli S, Perrone F, Oggionni M, et al. Rb and TP53 pathway alterations in sporadic and NF1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. *Lab Invest* 2001;81(6):833–844.
271. Keizman D, Issakov J, Meller I, et al. Expression and significance of EGFR in malignant peripheral nerve sheath tumor. *J Neurooncol* 2009;94(3):383–388.
272. Ling BC, Wu J, Miller SJ, et al. Role for the epidermal growth factor receptor in neurofibromatosis-related peripheral nerve tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005;7(1):65–75.
273. Johannessen CM, Reczek EE, James ME, et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(24):8573–8578.
274. Mo W, Chen J, Patel A, et al. CXCR4/CXCL12 mediate autocrine cell cycle progression in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Cell* 2013;152(5):1077–1090.
275. Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature* 2011;469(7330):343–349.
276. Jour G, Wang L, Middha S, et al. The molecular landscape of extraskeletal osteosarcoma: A clinicopathological and molecular biomarker study. *J Pathol Clin Res* 2016;2(1):9–20.
277. Goldstein-Jackson SY, Goshger G, Delling G, et al. Extraskeletal osteosarcoma has a favorable prognosis when treated like conventional osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(8):520–526.
278. van Roggen JF, McMenamin ME, Fletcher CD. Cellular myxoma of soft tissue: A clinicopathological study of 38 cases confirming indolent clinical behaviour. *Histopathology* 2001;39(3):287–297.
279. Delaney D, Diss TC, Presneau N, et al. GNAS1 mutations occur more commonly than previously thought in intramuscular myxoma. *Mod Pathol* 2009;22:718–724.
280. Medeiros F, Erickson-Johnson MR, Keeney GL, et al. Frequency and characterization of HMG2 and HMG1 rearrangements in mesenchymal tumors of the lower genital tract. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46:981–990.
281. El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP, et al. Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma. *Lancet* 2003;361(9366):1348–1349.
282. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol* 2007;38(9):1361–1371.
283. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140–151.
284. Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U, et al. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006;48(3):e27–e29.
285. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–824.
286. Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: What do we know so far? *Histopathology* 2006;48:75–82.
287. Bennett JA, Braga AC, Pinto A, et al. Uterine PEComas: A morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. *Am J Surg Pathol* 2018;42(10):1370–1383.
288. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: Pathology and pathogenesis. *Hum Pathol* 2010;41(1):1–15.
289. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: Chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):810–815.
290. Argani P, Aulmann S, Illei PB, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1395–1406.
291. Wagner AJ, Ravi V, Riedel RF, et al. nab-Sirolimus for Patients With Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(33):3660–3670.
292. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, et al. Synovial sarcoma: A multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2087–2094.
293. dos Santos NR, Torensmas R, de Vries TJ, et al. Heterogeneous expression of the SSX cancer/testis antigens in human melanoma lesions and cell lines. *Cancer Res* 2000;60(6):1654–1662.
294. Haldar M, Randall RL, Capocchi MR. Synovial sarcoma: From genetics to genetic-based animal modeling. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(9):2156–2167.
295. Middeljans E, Wan X, Jansen PW, et al. SS18 together with animal-specific factors defines human BAF-type SWI/SNF complexes. *PLoS One* 2012;7(3):e33834.
296. Soulez M, Saurin AJ, Freemont PS, et al. SSX and the synovial sarcoma-specific chimaeric protein SYT-SSX co-localize with the human Polycomb group complex. *Oncogene* 1999;18(17):2739–2746.
297. Cironi L, Provero P, Riggi N, et al. Epigenetic features of human mesenchymal stem cells determine their permissiveness for induction of relevant transcriptional changes by SYT-SSX1. *PLoS One* 2009;4(11):e7904.
298. Haldar M, Hedberg ML, Hockin MF, et al. A CreER-based random induction strategy for modeling translocation-associated sarcomas in mice. *Cancer Res* 2009;69:3657–3664.
299. Su L, Sampaio AV, Jones KB, et al. Deconstruction of the SS18-SSX fusion oncoprotein complex: Insights into disease etiology and therapeutics. *Cancer Cell* 2012;21:333–347.
300. Kadoch C, Crabtree GR. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. *Cell* 2013;153(1):71–85.
301. Wilson BG, Wang X, Shen X, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010;18(4):316–328.
302. Naka N, Takenaka S, Araki N, et al. Synovial sarcoma is a stem cell malignancy. *Stem Cells* 2010;28(7):1119–1131.
303. Barham W, Frump AL, Sherrill TP, et al. Targeting the wnt pathway in synovial sarcoma models. *Cancer Discov* 2013;3(11):1286–1301.
304. Lee KW, Lee NK, Ham S, et al. Twist1 is essential in maintaining mesenchymal state and tumor-initiating properties in synovial sarcoma. *Cancer Lett* 2014;343(1):62–73.
305. Garcia CB, Shaffer CM, Alfaro MP, et al. Reprogramming of mesenchymal stem cells by the synovial sarcoma-associated oncogene SYT-SSX2. *Oncogene* 2012;31(18):2323–2334.
306. Jones KB, Su L, Jin H, et al. SS18-SSX2 and the mitochondrial apoptosis pathway in mouse and human synovial sarcomas. *Oncogene* 2013;32(18):2365–2371, 2375.e1–5.
307. Kimura T, Wang L, Tabu K, et al. Identification and analysis of CXCR4-positive synovial sarcoma-initiating cells. *Oncogene* 2016;35(30):3932–3943.
308. Fleuren EDG, Vletterie M, van der Graaf WTA, et al. Phosphopro-

- teomic profiling reveals ALK ve MET as novel actionable targets across synovial sarcoma subtypes. *Cancer Res* 2017;77(16):4279–4292.
309. Setsu N, Kohashi K, Fushimi F, et al. Prognostic impact of the activation status of the Akt/mTOR pathway in synovial sarcoma. *Cancer* 2013;119(19):3504–3513.
 310. de Bruijn DRH, Allander SV, van Dijk AHA, et al. The synovial-sarcoma-associated SS18-SSX2 fusion protein induces epigenetic gene (de)regulation. *Cancer Res* 2006;66(19):9474–9482.
 311. Laporte AN, Ji JX, Ma L, et al. Identification of cytotoxic agents disrupting synovial sarcoma oncoprotein interactions by proximity ligation assay. *Onco-target* 2016;7(23):34384–34394.
 312. Canter RJ, Qin LX, Maki RG, et al. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy ve improves risk stratification for patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8191–8197.
 313. Lagarde P, Przybyl J, Brulard C, et al. Chromosome instability accounts for reverse metastatic outcomes of pediatric ve adult synovial sarcomas. *J Clin Oncol* 2013;31(5):608–615.
 314. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma ve melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* 2011;29(7):917–924.
 315. Antonescu CR, Argani P, Erlandson RA, et al. Skeletal ve extraskkeletal myxoid chondrosarcoma: A comparative clinicopathologic, ultrastructural, ve molecular study. *Cancer* 1998;83(8):1504–1521.
 316. Agaram NP, Zhang L, Sung YS, et al. Extraskkeletal myxoid chondrosarcoma with non-EWSR1-NR4A3 variant fusions correlate with rhabdoid phenotype ve high-grade morphology. *Hum Pathol* 2014;45(5):1084–1091.
 317. Sandberg AA. Genetics of chondrosarcoma ve related tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16(4):342–354.
 318. Ohkura N, Yaguchi H, Tsukada T, et al. The EWS/NOR1 fusion gene product gains a novel activity affecting pre-mRNA splicing. *J Biol Chem* 2002;277(1):535–543.
 319. Bertolotti A, Lutz Y, Heard DJ, et al. hTAF(II)68, a novel RNA/ssDNA-binding protein with homology to the pro-oncoproteins TLS/FUS ve EWS is associated with both TFIID ve RNA polymerase II. *EMBO J* 1996;15:5022–5031.
 320. Arvand A, Denny CT. Biology of EWS/ETS fusions in Ewing's family tumors. *Oncogene* 2001;20(40):5747–5754.
 321. Subramanian S, West RB, Marinelli RJ, et al. The gene expression profile of extraskkeletal myxoid chondrosarcoma. *J Pathol* 2005;206(4):433–444.
 322. Stacchiotti S, Dagrada GP, Morosi C, et al. Extraskkeletal myxoid chondrosarcoma: Tumor response to sunitinib. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):22.
 323. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Astolfi A, et al. Activity of sunitinib in extraskkeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer* 2014;50(9):1657–1664.
 324. Morioka H, Takahashi S, Araki N, et al. Results of sub-analysis of a phase 2 study on trabectedin treatment for extraskkeletal myxoid chondrosarcoma ve mesenchymal chondrosarcoma. *BMC Cancer* 2016;16:479.
 325. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, et al. Alveolar soft-part sarcoma. A clinico-pathologic study of half a century. *Cancer* 1989;63:1–13.
 326. Portera CA Jr, Ho V, Patel SR, et al. Alveolar soft part sarcoma: Clinical course ve patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001;91(3):585–591.
 327. Reichardt P, Lindner T, Pink D, et al. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *Eur J Cancer* 2003;39(11):1511–1516.
 328. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, et al. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 2001;20(1):48–57.
 329. Kuroda N, Mikami S, Pan CC, et al. Review of renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions with focus on pathobiological aspect. *Histol Histopathol* 2012;27(2):133–140.
 330. Malinowska I, Kwiatkowski DJ, Weiss S, et al. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) harboring TFE3 gene rearrangements lack the TSC2 alterations characteristic of conventional PEComas: Further evidence for a biological distinction. *Am J Surg Pathol* 2012;36:783–784.
 331. Williams A, Bartle G, Sumathi VP, et al. Detection of ASPL/TFE3 fusion transcripts ve the TFE3 antigen in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in a series of 18 cases of alveolar soft part sarcoma: Useful diagnostic tools in cases with unusual histological features. *Virchows Arch* 2011;458(3):291–300.
 332. Tsuji K, Ishikawa Y, Imamura T. Technique for differentiating alveolar soft part sarcoma from other tumors in paraffin-embedded tissue: Comparison of immunohistochemistry for TFE3 ve CD147 ve of reverse transcription polymerase chain reaction for ASPSCR1-TFE3 fusion transcript. *Hum Pathol* 2012;43(3):356–363.
 333. Kobos R, Nagai M, Tsuda M, et al. Combining integrated genomics ve functional genomics to dissect the biology of a cancer-associated, aberrant transcription factor, the ASPSCR1-TFE3 fusion oncoprotein. *J Pathol* 2013;229(5):743–754.
 334. Lazar AJ, Das P, Tuvlin D, et al. Angiogenesis-promoting gene patterns in alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7314–7321.
 335. Stockwin LH, Vistica DT, Kenney S, et al. Gene expression profiling of alveolar soft-part sarcoma (ASPS). *BMC Cancer* 2009;9:22.
 336. Guillou L, Wadden C, Coindre JM, et al. "Proximal-type" epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinico-pathologic, immunohistochemical, ve ultrastructural study of a series. *Am J Surg Pathol* 1997;21:130–146.
 337. Levy A, Le Pechoux C, Terrier P, et al. Epithelioid sarcoma: Need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):269–276.
 338. Chbani L, Guillou L, Terrier P, et al. Epithelioid sarcoma: A clinico-pathologic ve immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol* 2009;131(2):222–227.
 339. Rekhi B, Gorad BD, Chinoy RE. Clinicopathological features with outcomes of a series of conventional ve proximal-type epithelioid sarcomas, diagnosed over a period of 10 years at a tertiary cancer hospital in India. *Virchows Arch* 2008;453(2):141–153.
 340. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res* 2005;65(10):4012–4019.
 341. Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional ve proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):542–550.
 342. Kohashi K, Yamamoto H, Yamada Y, et al. SWI/SNF chromatin-remodeling complex Status in SMARCB1/INI1-preserved epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2018;42(3):312–318.
 343. Meis-Kindblom JM. Clear cell sarcoma of tendons ve aponeuroses: A historical perspective ve tribute to the man behind the entity. *Adv Anat Pathol* 2006;13(6):286–292.
 344. Segal NH, Pavlidis P, Noble WS, et al. Classification of clear-cell sarcoma as a subtype of melanoma by genomic profiling. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1775–1781.
 345. Peulve P, Michot C, Vannier JP, et al. Clear cell sarcoma with t(12;22)(q13-q12). *Genes Chromosomes Cancer* 1991;3:400–402.
 346. van Akkooi AC, Verhoef C, van Geel AN, et al. Sentinel node biopsy for clear cell sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:996–999.
 347. Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousse F, et al. Objective response to sorafenib in advanced clear-cell sarcoma. *Ann Oncol* 2012;23(3):807–809.
 348. Stacchiotti S, Grosso F, Negri T, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol* 2010;21(5):1130–1131.
 349. Enzinger FM, Weiss SW, Liang CY. Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts. A clinicopathological analysis of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(10):817–827.
 350. Folpe AL, Weiss SW. Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts: A clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on atypical ve malignant variants. *Am J Surg Pathol* 2003;27(4):421–431.
 351. Kao YC, Sung YS, Zhang L, et al. Expanding the molecular signature of ossifying fibromyxoid tumors with two novel gene fusions: CREBBP-BCORL1 ve KDM2A-WWTR1. *Genes Chromosomes Cancer* 2017;56:42–50.
 352. Zhao J, Roth J, Bode-Lesniewska B, et al. Combined comparative genomic hybridization ve genomic microarray for detection of gene amplifications in pulmonary artery intimal sarcomas ve adrenocortical tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34:48–57.
 353. Chang F. Desmoplastic small round cell tumors: Cytologic, histologic, ve immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(5):728–732.
 354. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS ve WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res* 1994;54(11):2837–2840.
 355. Lee SB, Kolquist KA, Nichols K, et al. The EWS-WT1 translocation product induces PDGFA in desmoplastic small round-cell tumour. *Nat Genet* 1997;17(3):309–313.
 356. Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol* 2000;9(2):77–81.
 357. Gerald WL, Haber DA. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor. *Semin Cancer Biol* 2005;15(3):197–205.
 358. Hartwig S, Ho J, Pandey P, et al. Genomic characterization of Wilms' tumor suppressor 1 targets in nephron progenitor cells during kidney development. *Development* 2010;137(7):1189–1203.
 359. Dufresne A, Cassier P, Couraud L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: Current management ve recent findings. *Sarcoma* 2012;2012:714986.
 360. Italiano A, Kind M, Cioffi A, et al. Clinical activity of sunitinib in patients with advanced desmoplastic round cell tumor: A case series. *Target Oncol* 2013;8(3):211–213.
 361. Wong JC, Lee SB, Bell MD, et al. Induction of the interleukin-2/15 receptor beta-chain by the EWS-WT1 translocation product. *Oncogene* 2002;21(13):2009–2019.
 362. Subbiah V, Brown RE, Jiang Y, et al. Morphoproteomic profiling of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in desmoplastic small round cell tumor (EWS/WT1), Ewing's sarcoma (EWS/FLI1) ve Wilms' tumor (WT1). *PLoS One* 2013;8(7):e68985.
 363. Kang HJ, Park JH, Chen W, et al. EWS-WT1 oncoprotein activates neuronal reprogramming factor ASCL1 ve promotes neural differentiation. *Cancer Res* 2014;74(16):4526–4535.
 364. Burchill SA. Ewing's sarcoma: Diagnostic, prognostic, ve therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol* 2003;56(2):96–102.
 365. Sankar S, Lessnick SL. Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma. *Cancer Genet* 2011;204(7):351–365.
 366. Paronetto MP. Ewing sarcoma protein: A key player in human cancer. *Int J Cell Biol* 2013;2013:642853.
 367. Abaan OD, Levenson A, Khan O, et al. PTPL1 is a direct transcriptional

- target of EWS-FLI1 and modulates Ewing's Sarcoma tumorigenesis. *Oncogene* 2005;24:2715–2722.
368. Surdez D, Benetkiewicz M, Perrin V, et al. Targeting the EWSR1-FLI1 oncogene-induced protein kinase PKC-beta abolishes ewing sarcoma growth. *Cancer Res* 2012;72(17):4494–4503.
 369. Garcia-Aragoncillo E, Carrillo J, Lalli E, et al. DAX1, a direct target of EWS/FLI1 oncoprotein, is a principal regulator of cell-cycle progression in Ewing's tumor cells. *Oncogene* 2008;27(46):6034–6043.
 370. Niedan S, Kauer M, Aryee DN, et al. Suppression of FOXO1 is responsible for a growth regulatory repressive transcriptional sub-signature of EWS-FLI1 in Ewing sarcoma. *Oncogene* 2013;33(30):3927–3938.
 371. Sankar S, Bell R, Stephens B, et al. Mechanism and relevance of EWS/FLI-mediated transcriptional repression in Ewing sarcoma. *Oncogene* 2013;32(42):5089–5100.
 372. Prieur A, Tirode F, Cohen P, et al. EWS/FLI-1 silencing and gene profiling of Ewing cells reveal downstream oncogenic pathways and a crucial role for repression of insulin-like growth factor binding protein 3. *Mol Cell Biol* 2004;24:7275–7283.
 373. De Vito C, Riggi N, Suva ML, et al. Let-7a is a direct EWS-FLI-1 target implicated in Ewing's sarcoma development. *PLoS One* 2011;6(8):e23592.
 374. Owen LA, Kowalewski AA, Lessnick SL. EWS/FLI mediates transcriptional repression via NKX2.2 during oncogenic transformation in Ewing's sarcoma. *PLoS One* 2008;3(4):e1965.
 375. Boulay G, Sandoval GJ, Riggi N, et al. Cancer-specific retargeting of BAF complexes by a prion-like domain. *Cell* 2017;171(1):163–178.e19.
 376. Stoll G, Surdez D, Tirode F, et al. Systems biology of Ewing sarcoma: A network model of EWS-FLI1 effect on proliferation and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2013;41(19):8853–8871.
 377. Bilke S, Schwentner R, Yang F, et al. Oncogenic ETS fusions deregulate E2F3 target genes in Ewing sarcoma and prostate cancer. *Genome Res* 2013;23(11):1797–1809.
 378. Warren M, Weindel M, Ringrose J, et al. Integrated multimodal genetic testing of Ewing sarcoma—a single-institution experience. *Hum Pathol* 2013;44(10):2010–2019.
 379. Specht K, Zhang L, Sung Y-S, et al. Novel BCOR-MAML3 and ZC3H7B-BCOR gene fusions in undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):433–442.
 380. Specht K, Sung Y-S, Zhang L, et al. Distinct transcriptional signature and immunoprofile of CIC-DUX4-fusion positive round cell tumors compared to EWSR1-rearranged ewing sarcomas—further evidence toward distinct pathologic entities. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(7):622–633.
 381. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, et al. Sarcomas with CIC-rearrangements are a distinct pathologic entity with aggressive outcome: A clinicopathologic and molecular study of 115 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41(7):941–949.
 382. Pappo AS, Vassal G, Crowley JJ, et al. A phase 2 trial of R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), in patients with recurrent or refractory rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, synovial sarcoma, or other soft tissue sarcomas: Results of a Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration study. *Cancer* 2014;120:2448–2456.
 383. Lamhamedi-Cherradi SE, Menegaz BA, Ramamoorthy V, et al. IGF-1R and mTOR blockade: Novel resistance mechanisms and synergistic drug combinations for Ewing sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(12):djw182.
 384. Heske CM, Davis MJ, Baumgart JT, et al. Matrix screen identifies synergistic combination of PARP inhibitors and nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors in Ewing sarcoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:7301–7311.
 385. Shukla N, Somwar R, Smith RS, et al. Proteasome addiction defined in ewing sarcoma is effectively targeted by a novel class of 19S proteasome inhibitors. *Cancer Res* 2016;76(15):4525–4534.
 386. Ban J, Aryee DN, Fourtouna A, et al. Suppression of deacetylase SIRT1 mediates tumor-suppressive NOTCH response and offers a novel treatment option in metastatic Ewing sarcoma. *Cancer Res* 2014;74(22):6578–6588.
 387. Kelleher FC, Thomas DM. Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumours. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):6.
 388. Erkizan HV, Kong Y, Merchant M, et al. A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing's sarcoma. *Nat Med* 2009;15:750–756.
 389. Theisen ER, Pishas KI, Saund RS, et al. Therapeutic opportunities in Ewing sarcoma: EWS-FLI1 inhibition via LSD1 targeting. *Oncotarget* 2016;7(14):17616–17630.
 390. Minas TZ, Han J, Javaheri T, et al. YK-4-279 effectively antagonizes EWS-FLI1 induced leukemia in a transgenic mouse model. *Oncotarget* 2015;6(35):37678–37694.
 391. Weiss SW. Malignant fibrous histiocytoma. A reaffirmation. *Am J Surg Pathol* 1982;6:773–784.
 392. Asperger F, Mertens F, Bauer HC, et al. Near-haploidy in two malignant fibrous histiocytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;79(2):119–122.
 393. Mandahl N, Heim S, Willen H, et al. Characteristic karyotypic anomalies identify subtypes of malignant fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1989;1(1):9–14.
 394. Schmidt H, Korber S, Hinze R, et al. Cytogenetic characterization of ten malignant fibrous histiocytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;100(2):134–142.
 395. Walter TA, Weh HJ, Schlag PM, et al. Cytogenetic studies in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;94(2):131–134.
 396. Kresse SH, Ohnstad HO, Bjerkhagen B, et al. DNA copy number changes in human malignant fibrous histiocytomas by array comparative genomic hybridisation. *PLoS One* 2010;5(11):e15378.
 397. Simons A, Schepens M, Jeuken J, et al. Frequent loss of 9p21 (p16(INK4A)) and other genomic imbalances in human malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;118(2):89–98.
 398. Chibon F, Mairal A, Freneau P, et al. The RB1 gene is the target of chromosome 13 deletions in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Res* 2000;60(22):6339–6345.
 399. Reid AH, Tsai MM, Venzon DJ, et al. MDM2 amplification, P53 mutation, and accumulation of the P53 gene product in malignant fibrous histiocytoma. *Diagn Mol Pathol* 1996;5(1):65–73.
 400. Wang CY, Wei Q, Han I, et al. Hedgehog and Notch signaling regulate self-renewal of undifferentiated pleomorphic sarcomas. *Cancer Res* 2012;72(4):1013–1022.
 401. van Unnik JA, Coindre JM, Contesso C, et al. Grading of soft tissue sarcomas: Experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1993;29A(15):2089–2093.
 402. Broders A, Hargrave R, Meyerding H. Pathological features of soft tissue fibrosarcoma with special reference to the grading of its malignancy. *Surg Gynecol Obstet* 1939;69:267–280.
 403. Hajdu S. History and classification of soft tissue tumors. In: Hajdu S, ed. *Pathology of Soft Tissue Tumors*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1979:1–55.
 404. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984;53(3):530–541.
 405. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350–362.
 406. Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol* 1989;7(12):1845–1851.
 407. Coindre J, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft-tissue sarcoma. *Cancer* 1986;58(2):306–309.
 408. Recommendations for reporting soft tissue sarcomas. Association of directors of anatomic and surgical pathology. *Am J Clin Pathol* 1999;111(5):594–598.
 409. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679–1689.
 410. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T, et al. Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol* 2002;33(1):111–115.
 411. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, et al. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002;95(4):843–851.
 412. Drobniak M, Latres E, Pollack D, et al. Prognostic implications of p53 nuclear overexpression and high proliferation index of Ki-67 in adult soft-tissue sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(7):549–554.
 413. Chibon F, Lagarde P, Salas S, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas by multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 2010;16(7):781–787.
 414. Khan J, Wei JS, Ringner M, et al. Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat Med* 2001;7(6):673–679.
 415. Qadir MA, Zhan SH, Kwok B, et al. ChildSeq-RNA: A next-generation sequencing-based diagnostic assay to identify known fusion transcripts in childhood sarcomas. *J Mol Diagn* 2014;16(3):361–370.
 416. Shiraki M, Enterline HT, Brooks JJ, et al. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer* 1989;64:484–490.
 417. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al. Sarcoma: Concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol* 2012;23(9):2442–2449.
 418. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997;202(1):237–246.
 419. Buck AK, Herrmann K, Buschenfelde CM, et al. Imaging bone and soft tissue tumors with the proliferation marker [18F]fluorodeoxythymidine. *Clin Cancer Res* 2008;14(10):2970–2977.
 420. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, et al. Dynamic PET 18F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: Impact on diagnosis and correlation with grading. *J Nucl Med* 2001;42:713–720.
 421. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:715–720.
 422. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, et al. 18F-FDG-PET/CT imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):2024–2031.

423. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, et al. Impact of dynamic 18F-FDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: A feasibility study. *J Nucl Med* 2010;51(4):551–558.
424. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol* 2016;18(2):189–195.
425. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, et al. Development ve treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993;218(6):705–712.
426. Cheng EY, Springfield DS, Mankin HJ. Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma. *Cancer* 1995;75(5):1120–1127.
427. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217(1):72–77.
428. Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, et al. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(7):714–719.
429. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, et al. Pulmonary metastases: Can accurate radiological evaluation avoid thoracotomy approach? *Eur J Cardio-thorac Surg* 2002;21(6):1111–1114.
430. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, et al. Bone vs soft-tissue sarcoma: Pre-operative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT ve conventional imaging. *Radiology* 2007;245(3):839–847.
431. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4(5):425–431.
432. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer; 2017.
433. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002;20(3):791–796.
434. Kattan MW, Heller G, Brennan MF. A competing-risks nomogram for sarcoma-specific death following local recurrence. *Stat Med* 2003;22(22):3515–3525.
435. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2012;118(3):660–669.
436. Iasonos A, Keung EZ, Zivanovic O, et al. External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2013;119(10):1816–1822.
437. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al. Development ve validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045–1052.
438. Ardoino I, Miceli R, Berselli M, et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2010;116:2429–2436.
439. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: Histology-specific overall survival ve disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649–1655.
440. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development ve external validation of two nomograms to predict overall survival ve occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(5):671–680.
441. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, et al. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg* 2012;255(2):343–347.
442. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: Time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4344–4352.
443. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, et al. Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. *Arch Surg* 1999;134(2):190–194.
444. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: Improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2719–2725.
445. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, et al. Management of primary ve recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990;212(1):51–59.
446. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated ve followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228(3):355–365.
447. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation ve (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305–315.
448. Davis AM, Devlin M, Griffin AM, et al. Functional outcome in amputation versus limb sparing of patients with lower extremity sarcoma: A matched case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(6):615–618.
449. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1643–1650.
450. Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity ve trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2007;246:675–681.
451. Noria S, Davis A, Kandel R, et al. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):650–655.
452. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3): 859–868.
453. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16: 197–203.
454. Schuetz SM, Rubin BP, Vernon C, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103(2):339–348.
455. Fabrizio PL, Stafford SL, Pritchard DJ. Extremity soft-tissue sarcomas selectively treated with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):227–232.
456. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2002;9(1):48–56.
457. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2484–2489.
458. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235–2241.
459. O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(14_Suppl):9007.
460. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A systematic review ve meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367–1374.
461. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function ve health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative ve postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4472–4477.
462. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75(1):48–53.
463. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal ve chemotherapy on kinetics ve growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488–1492.
464. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy. *Cancer Res* 2002;62:164–176.
465. O'Sullivan B, Ward I, Haycocks T, et al. Techniques to modulate radiotherapy toxicity ve outcome in soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4(6):453–464.
466. Alektiar KM, Hong L, Brennan MF, et al. Intensity modulated radiation therapy for primary soft tissue sarcoma of the extremity: Preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):458–464.
467. Griffin AM, Euler CI, Sharpe MB, et al. Radiation planning comparison for superficial tissue avoidance in radiotherapy for soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):847–856.
468. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound ve combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(10):1878–1884.
469. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 2011;117(14):3229–3234.
470. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3440–3444.
471. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: Results of radiation therapy oncology group RTOG-0630 trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2231–2238.
472. Robinson MH, Gaunt P, Grimer R, et al. Vortex trial: A randomized controlled multicenter phase 3 trial of volume of postoperative radiation therapy given to adult patients with extremity soft tissue sarcoma (STS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2):S1.
473. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: Why, when, ve where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):572–580.
474. White LM, Wunder JS, Bell RS, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 1439–1445.
475. Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume ve clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e525–e528.
476. Li XA, Chen X, Zhang Q, et al. Margin reduction from image guided radiation therapy for soft tissue sarcoma: Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0630 results. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(4): e135–e140.
477. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1460–1469.
478. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, et al. Positive surgical margins in

- soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: Is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1191–1197.
479. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, et al. Role of postoperative radiation (RT) boost for soft tissue sarcomas with positive margins following preoperative RT and resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(2):S65.
 480. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2014;120:2866–2875.
 481. Chung PW, Deheshi BM, Ferguson PC, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: A comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2009;115(14):3254–3261.
 482. Lansu J, Bovée J, Braam P, et al. Dose reduction of preoperative radiotherapy in myxoid liposarcoma: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol* 2021;7(1):e205865.
 483. Guadagnolo BA. Prospective single-arm controlled trial of 3-week-course hypofractionated preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremity or trunk. *Connective Tissue Oncology Society Virtual* 2021.
 484. Kosela-Paterczyk H, Teterycz P, Spalek MJ, et al. Efficacy ve safety of hypofractionated preoperative radiotherapy for primary locally advanced soft tissue sarcomas of limbs or trunk wall. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):2981.
 485. Kalbasi A, Kamrava M, Chu FI, et al. A phase II trial of 5-day neoadjuvant radiotherapy for patients with high-risk primary soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2020;26:1829–1836.
 486. Parsai S, Lawrenz J, Kilpatrick S, et al. Early outcomes of preoperative 5-fraction radiation therapy for soft tissue sarcoma followed by immediate surgical resection. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:1274–1279.
 487. Ormsby MV, Hilaris BS, Nori D, et al. Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Ann Surg* 1989;210:93–99.
 488. Harrison LB, Franzese F, Gaynor JJ, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity ve superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:259–265.
 489. Holloway CL, Delaney TF, Alektiar KM, et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy. *Brachyther-apy* 2013;12(3):179–190.
 490. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity ve superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1150–1155.
 491. Schupak K, Lane J, Weilep A, et al. The psychofunctional handicap associated with the use of brachytherapy in the treatment of lower extremity high grade soft tissue sarcomas. *Proceedings of the 35th Annual ASTRO Meeting. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:293.
 492. Delannes M, Thomas L, Martel P, et al. Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):165–169.
 493. Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF, et al. The effect of combined external beam radiotherapy ve brachytherapy on local control ve wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:321–324.
 494. Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1033–1043.
 495. Ballo MT, Lee AK. Current results of brachytherapy for soft tissue sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15(4):313–318.
 496. Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: Low-dose-rate ve high-dose-rate experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):681–689.
 497. Wazer DE, Berle L, Graham R, et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):889–897.
 498. Aronowitz JN, Pohar SS, Liu L, et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy in the management of soft tissue sarcoma: A dose-toxicity analysis. *Am J Clin Oncol* 2006;29(5):508–513.
 499. Beltrami G, Rudiger HA, Mela MM, et al. Limb salvage surgery in combination with brachytherapy ve external beam radiation for high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):811–816.
 500. Llacer C, Delannes M, Minsat M, et al. Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. *Radiother Oncol* 2006;78(1):10–16.
 501. Levine AM, Coleman C, Horasek S. Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas ve sarcoma metastases of the spine. *Neurosurgery* 2009;64:A54–A59.
 502. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):732–739.
 503. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, et al. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:852–859.
 504. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1985;56(3):475–479.
 505. Slater JD, McNeese MD, Peters LJ. Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(10):1729–1734.
 506. Schwarz R, Krull A, Lessel A, et al. European results of neutron therapy in soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res* 1998;150:100–112.
 507. Schwartz DL, Einck J, Bellon J, et al. Fast neutron radiotherapy for soft tissue ve cartilaginous sarcomas at high risk for local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:449–456.
 508. Kamada T, Tsujii H, Blakely EA, et al. Carbon ion radiotherapy in Japan: An assessment of 20 years of clinical experience. *Lancet Oncol* 2015;16:e93–e100.
 509. Brownstein JM, Wisdom AJ, Castle KD, et al. Characterizing the potency ve impact of carbon ion therapy in a primary mouse model of soft tissue sarcoma. *Mol Cancer Ther* 2018;17:858–868.
 510. Serizawa I, Kagei K, Kamada T, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1105–1110.
 511. Imai R, Kamada T, Araki N. Carbon ion radiotherapy for unresectable localized axial soft tissue sarcoma. *Cancer Med* 2018;7(9):4308–4314.
 512. Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities: Results of a phase I/II trial. *Radiother Oncol* 2012;105(2):226–231.
 513. Demizu Y, Jin D, Sulaiman NS, et al. Particle therapy using protons or carbon ions for unresectable or incompletely resected bone ve soft tissue sarcomas of the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):367–374.
 514. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al. Effectiveness ve safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas ve chondrosarcomas of the skull base: First long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1111–1118.
 515. Weber DC, Rutz HP, Bolsi A, et al. Spot scanning proton therapy in the curative treatment of adult patients with sarcoma: The Paul Scherrer institute experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):865–871.
 516. Goffman T, Tochner Z, Glatstein E. Primary treatment of large ve massive adult sarcomas with iododeoxyuridine ve aggressive hyperfractionated irradiation. *Cancer* 1991;67(3):572–576.
 517. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radio-enhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act. In.Sar): A multicentre, phase 2–3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1148–1159.
 518. Wisdom AJ, Mowery YM, Riedel RF, et al. Rationale ve emerging strategies for immune checkpoint blockade in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2018;124(19):3819–3829.
 519. Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer ve normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(7):526–542.
 520. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003;65(Suppl 2):80–84.
 521. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma—reduced local recurrence but no improvement in survival: A study of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1137–1149.
 522. Antman K, Ryan L, Borden E, et al. Pooled results from three randomized adjuvant studies of doxorubicin versus observation in soft tissue sarcomas: 10 year results ve review of the literature. In: Salmon S, ed. *Adjuvant Therapy of Cancer*. Volume 6. Philadelphia: WB Saunders; 1990:529.
 523. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573–581.
 524. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): An international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017;18:812–822.
 525. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), ve Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2020;38(19):2178–2186.
 526. Pasquali S, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarcuator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer* 2022;128(1):85–93.
 527. Eggermont AM, de Wilt JH, ten Hagen TL. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic ve a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4(7):429–437.
 528. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: Could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16:1061–1068.
 529. Chang AE, Kinsella T, Glatstein E, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1988;6:1491–500.
 530. Rosenberg SA, Chang AE, Glatstein E. Adjuvant chemotherapy for treatment of extremity soft tissue sarcomas: Review of the National Cancer Institute experience. *Cancer Treat Symp* 1985;3:83.
 531. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1983;52(3):424–434.
 532. Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, et al. A randomized, prospective trial of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the head ve neck, breast, ve trunk. *Cancer* 1985;55(6):1206–1214.

533. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, et al. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985; 97(3):316–325.
534. Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3(9):1240–1245.
535. Benjamin RS, Terjanian TO, Fenoglio CJ, et al. The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk patients with soft-tissue sarcomas of the extremities. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant Therapy of Cancer*. Volume 5. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1987:735.
536. Lindberg RD, Murphy WK, Benjamin RS, et al. Adjuvant chemotherapy in the treatment of primary soft tissue sarcomas: A preliminary report. Management of primary bone and soft tissue tumors: A collection of papers presented at the twenty-first annual clinical conference on cancer, 1976, at the University of Texas System Cancer Center, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas. Chicago: Year Book Medical; 1977:343.
537. Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, et al. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984;2(12):1390–1396.
538. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997;350(9092):1647–1654.
539. Baker LH. Adjuvant treatment for soft tissue sarcomas. In: Ryan JR, Baker LH, eds. *Recent Concepts in Sarcoma Treatment*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer; 1988:130.
540. Lerner HJ, Amato DA, Savlov ED, et al. Eastern Cooperative Oncology Group: A comparison of adjuvant doxorubicin and observation for patients with localized soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1987;5(4):613–617.
541. Antman K, Suit H, Amato D, et al. Preliminary results of a randomized trial of adjuvant doxorubicin for sarcomas: Lack of apparent difference between treatment groups. *J Clin Oncol* 1984;2(6):601–608.
542. Wilson RE, Wood WC, Lerner HL, et al. Doxorubicin chemotherapy in the treatment of soft-tissue sarcoma. Combined results of two randomized trials. *Arch Surg* 1986;121(11):1354–1359.
543. Alevgard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: A randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1504–1513.
544. Gherlinzoni F, Bacci G, Picci P, et al. A randomized trial for the treatment of high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities: Preliminary observations. *J Clin Oncol* 1986;4(4):552–558.
545. Picci P, Bacci G, Gherlinzoni F, et al. Results of a randomized trial for the treatment of localized soft tissue tumors (STS) of the extremities in adult patients. In: Ryan JR, Baker LH, eds. *Recent Concepts in Sarcoma Treatment*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer; 1988:144.
546. Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high grade extremity soft tissue sarcoma: A randomized prospective trial. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant Therapy of Cancer*. Volume 5. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1987:719.
547. Ravaud A, Bui NB, Coindre J-M, et al. Adjuvant chemotherapy with CycVADIC in high risk soft tissue sarcoma: A randomized prospective trial. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant Therapy of Cancer*. Volume 6. Philadelphia: WB Saunders; 1990:556.
548. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J Surg Oncol* 1988;38(4):233–239.
549. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238–1247.
550. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neoadjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096–1103.
551. Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: A prospective randomized feasibility trial. *Sarcoma* 2000;4:151–160.
552. Fakhrain N, Ehm C, Kostler WJ, et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for soft tissue sarcoma: Long-term follow-up of a prospective randomized feasibility trial. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:614–619.
553. Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant epirubicin with or without ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(5):468–473.
554. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045–1054.
555. Pautier P, Floquet A, Gladiéff L, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2013;24:1099–1104.
556. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1117–1127.
557. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2012;118(15):3758–3765.
558. O'Sullivan B, Bell RS. "MAID" made it in the management of high-risk soft-tissue sarcoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):915–916.
559. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619–625.
560. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116(19):4613–4621.
561. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, et al. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:228–236.
562. Indelicato DJ, Meadows K, Gibbs CP Jr, et al. Effectiveness and morbidity associated with reirradiation in conservative salvage management of recurrent soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):267–272.
563. Torres MA, Ballo MT, Butler CE, et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1124–1129.
564. Catton C, Davis A, Bell R, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. *Radiother Oncol* 1996;41(3):209–214.
565. Braschi EL, Kharod SM, Morris CG, et al. Reirradiation in conservative salvage of recurrent soft-tissue sarcoma: An analysis of treatment efficacy and toxicities. *Am J Clin Oncol* 2021;44:624–628.
566. Tran PT, Hara W, Su Z, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced and recurrent soft-tissue sarcomas in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1146–1153.
567. Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M, et al. Prognostic value of external beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: A multicentric long-term outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:143–150.
568. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27:31–37.
569. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:24–30.
570. Bevilacqua RG, Rogatto A, Hajdu SI, et al. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1991;126(3):328–334.
571. Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, et al. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Surg* 2001;193:373–379.
572. Pisters PW, Ballo MT, Fenstermacher MJ, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3092–3097.
573. Smith MJ, Ridgway PF, Catton CN, et al. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: Long-term results of a prospective trial. *Radiother Oncol* 2014;110(1):165–171.
574. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):508–517.
575. Gunderson LL, Nagorney DM, McIlrath DC, et al. External beam and intraoperative electron irradiation for locally advanced soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(4):647–656.
576. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):469–475.
577. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402–410.
578. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:157–163.
579. Tzeng CW, Fiveash JB, Popple RA, et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 2006;107(2):371–379.
580. Yoon SS, Chen YL, Kirsch DG, et al. Proton-beam, intensity-modulated, and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1515–1529.
581. De Wever I, Laenen A, Van Limbergen E. Pre-operative irradiation for retroperitoneal liposarcoma: Results of a pilot study. *Acta Chir Belg* 2013;113:315–321.
582. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: A case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016;17:966–975.
583. Kelly KJ, Yoon SS, Kuk D, et al. Comparison of perioperative radiation therapy and surgery versus surgery alone in 204 patients with primary retroperitoneal sarcoma: A retrospective 2-institution study. *Ann Surg* 2015;262(1):156–162.

584. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1366–1377.
585. DeLaney T, Mullen JT, Wang D, et al. Preoperative radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. *Lancet Oncol* 2021;22(1):e1.
586. Park JO, Qin LX, Prete FP, et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: The one centimeter per month rule. *Ann Surg* 2009;250(6):977–982.
587. Lee JW, Cardona DM, Blazer DG 3rd, et al. Response to central boost radiation therapy in an unresectable retroperitoneal sarcoma: A case report. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:1375–1379.
588. Devereux DE, Kent H, Brennan ME. Time dependent effects of adriamycin ve x-ray therapy on wound healing in the rat. *Cancer* 1980;45:2805–2810.
589. Shamberger R, Devereux D, Brennan M. The effect of chemotherapeutic agents on wound healing. In: Murphy G, ed. *International Advances in Surgical Oncology*. New York: Alan R. Liss; 1981:15.
590. Meric F, Milas M, Hunt KK, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3378–3383.
591. Simon MA, Nachman J. The clinical utility of preoperative therapy for sarcomas. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:1458–1463.
592. Bujko K, Suit HD, Springfield DS, et al. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(2):124–134.
593. Tseng JF, Ballo MT, Langstein HN, et al. The effect of preoperative radiotherapy ve reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1209–1215.
594. O'Sullivan B, Gullane P, Irish J, et al. Preoperative radiotherapy for adult head ve neck soft tissue sarcoma: Assessment of wound complication rates ve cancer outcome in a prospective series. *World J Surg* 2003;27(7):875–883.
595. Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J, et al. Acute ve long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(6):1493–1499.
596. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Brennan MF. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity ve superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1273–1279.
597. Helmsdter CS, Goebel M, Zlotnicki R, et al. Pathologic fractures after surgery ve radiation for soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2001:165–172.
598. Lin PP, Schupak KD, Boland PJ, et al. Pathologic femoral fracture after periosteal excision ve radiation for the treatment of soft tissue sarcoma. *Cancer* 1998;82:2356–2365.
599. Holt GE, Griffin AM, Pintilie M, et al. Fractures following radiotherapy ve limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose ve low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:315–319.
600. Dickie CI, Parent AL, Griffin AM, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy ve limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: Relationship to irradiated bone length, volume, tumor location ve dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1119–1124.
601. Casey DL, Berry SL, Crago A, et al. Femoral fracture in primary soft tissue sarcoma treated with intensity-modulated radiation therapy with ve without dose constraints. *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2700–2704.
602. Le Pechoux C, Le Deley MC, Delaloge S, et al. Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: Results with two different total dose, fractionation, ve overall treatment time schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):879–886.
603. Spear MA, Dupuy DE, Park JJ, et al. Tolerance of autologous ve allogeneic bone grafts to therapeutic radiation in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1275–1280.
604. Spierer MM, Alektiar KM, Zelefsky MJ, et al. Tolerance of tissue transfers to adjuvant radiation therapy in primary soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1112–1116.
605. Tap WD, Papai Z, Van Tine BA, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARC021): An international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1089–1103.
606. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, et al. PICASSO III: A phase iii, placebo-controlled study of doxorubicin with or without palifosfamide in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3898–3905.
607. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, et al. Gemcitabine ve docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1397–1410.
608. Leahy M, Garcia Del Muro X, Reichardt P, et al. Chemotherapy treatment patterns ve clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SARcoma treatment ve Burden of Illness in North America ve Europe (SABINE) study. *Ann Oncol* 2012;23(10):2763–2770.
609. Temple LK, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14(1):35–44.
610. Lanza LA, Putnam JB Jr, Benjamin RS, et al. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1991;51(2):219–224.
611. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(1):319–330.e1.
612. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, et al. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000;191(2):184–190.
613. Chudgar NP, Brennan MF, Tan KS, et al. Is repeat pulmonary metastasectomy indicated for soft tissue sarcoma? *Ann Thorac Surg* 2017;104(6):1837–1845.
614. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Results of a randomised phase III trial (EORTC 62012) of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide as first line chemotherapy for patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A survival study by the EORTC Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 9):ix28.
615. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: The ANNOUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(13):1266–1276.
616. O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, et al. Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977;39:1940–1948.
617. Steward WP, Verweij J, Somers R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows safe escalation of dose-intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas: A study of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1993;11(1):15–21.
618. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A study by the EORTC Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37(7):870–877.
619. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: Final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1993;29(3):311–321.
620. Benjamin RS, Legha SS, Patel SR, et al. Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue ve bone: The M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31(Suppl 2):S174–S179.
621. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994;73(10):2506–2511.
622. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC soft tissue ve bone sarcoma group. *Ann Oncol* 1991;2(4):307–309.
623. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879–1886.
624. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy ve safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786–793.
625. Schöffski P, Wolter P, Clement P, et al. Trabectedin (ET-743): Evaluation of its use in advanced soft-tissue sarcoma. *Future Oncol* 2007;3(4):381–392.
626. Schöffski P, Dumez H, Wolter P, et al. Clinical impact of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced/metastatic soft tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(9):1609–1618.
627. Grasso F, Demetri GD, Glay JY, et al. Patterns of tumor response to trabectedin (ET743) in myxoid liposarcomas. *J Clin Oncol* 2006;24:9511.
628. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II ve pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1480–1490.
629. Monk BJ, Blessing JA, Street DG, et al. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):48–52.
630. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: A randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406–416.
631. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: A retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2015;51(6):742–750.
632. Samuels BL, Chawla S, Patel S, et al. Clinical outcomes ve safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: Results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1703–1709.
633. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: A phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1045–1052.
634. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629–1637.
635. Svancarova L, Blay JY, Judson IR, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC soft tissue ve bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2002;38(4):556–559.
636. Hemminger JA, Iwenofu OH. NY-ESO-1 is a sensitive ve specific immunohistochemical marker for myxoid ve round cell liposarcomas among related mesenchymal myxoid neoplasms. *Mod Pathol* 2013;26(9):1204–

- 1210.
637. Garrido F, Aptsiauri N, Doorduijn EM, et al. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2016;39:44–51.
638. D'Angelo SP, Melchiori L, Merchant MS, et al. Antitumor activity associated with prolonged persistence of adoptively transferred NY-ESO-1 (c259)T cells in synovial sarcoma. *Cancer Discov* 2018;8(8):944–957.
639. D'Angelo SP, Tine BAV, Attia S, et al. SPEARHEAD-1: A phase 2 trial of afamitresgene autoleucel (Formerly ADP-A2M4) in patients with advanced synovial sarcoma or myxoid/round cell liposarcoma. *J Clin Oncol* 2021;39:11504–11504.
640. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): A multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1493–1501.
641. Burgess MA, Bolejack V, Schuetz S, et al. Clinical activity of pembrolizumab (P) in undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) ve dedifferentiated pleomorphic liposarcoma (LPS): Final results of SARC028 expansion cohorts. *J Clin Oncol* 2019;37:11015–11015.
642. D'Angelo SP, Mahoney MR, Tine BAV, et al. A multi-center phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401). *J Clin Oncol* 2017;35:11007.
643. Chen JL, Mahoney MR, George S, et al. A multicenter phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401): Results of expansion cohorts. *J Clin Oncol* 2020;38:11511.
644. Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, et al. B cells are associated with survival ve immunotherapy response in sarcoma. *Nature* 2020;577(7791):556–560.
645. Zalupski M, Metc B, Balcerzak S, et al. Phase III comparison of doxorubicin ve dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(13):926–932.
646. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1537–1545.
647. Frustaci S, Foladore S, Buonadonna A, et al. Epirubicin ve ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1993;4:669–672.
648. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin ve dacarbazine with or without ifosfamide ve mesna in advanced soft tissue ve bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276–1285.
649. Edmonson JH, Long HJ, Richardson RL, et al. Phase II study of a combination of mitomycin, doxorubicin ve cisplatin in advanced sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15(2):181–182.
650. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, ve cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1269–1275.
651. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):339–347.
652. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: An analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research ve Treatment of Cancer Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:150–157.
653. Struck RF, Schmid SM, Waud WR. Antitumor activity of halogen analogs of phosphoramidate, isophosphoramidate, ve triphosphoramidate mustards, the cytotoxic metabolites of cyclophosphamide, ifosfamide, ve trofosfamide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:191–196.
654. Zhang J, Tian Q, Zhu YZ, et al. Reversal of resistance to oxazaphosphorines. *Curr Cancer Drug Targets* 2006;6(5):385–407.
655. Ryan CW, Schoffski P, Merimsky O, et al. PICASSO 3: A phase 3 international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of doxorubicin (dox) plus palifosfamide (pali) vs. dox plus placebo for patients (pts) in first-line for metastatic soft tissue sarcoma (mSTS) *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl 2):S759–S892.
656. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine ve docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2824–2831.
657. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory ve clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1706–1712.
658. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel ve gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: A retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006;119:706–711.
659. Maki RG, Hensley ML, Wathen JK, et al. A SARC multicenter phase III study of gemcitabine (G) vs. gemcitabine ve docetaxel (G+D) in patients (pts) with metastatic soft tissue sarcomas (STS). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:9514.
660. Tap WD. GeDDis: Insight into frontline therapy in soft tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1297–1299.
661. Ozer H. American Society of Clinical Oncology guidelines for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. *Curr Opin Hematol* 1996;3(1):3–10.
662. Antman KS, Griffin JD, Elias A, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med* 1988;319:593–598.
663. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma ve consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2629–2636.
664. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with ve without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983;52(4):626–632.
665. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin ve cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985;55(8):1648–1653.
666. Cruz AB Jr, Thames EA Jr, Aust JB, et al. Combination chemotherapy for soft-tissue sarcomas: A phase III study. *J Surg Oncol* 1979;11(4):313–323.
667. Schoenfeld DA, Rosenbaum C, Horton J, et al. A comparison of adriamycin versus vincristine ve adriamycin, ve cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D, ve cyclophosphamide for advanced sarcoma. *Cancer* 1982;50(12):2757–2762.
668. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987;5(6):840–850.
669. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin ve vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1990;66(5):862–867.
670. Nielsen OS, Dombrowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue ve bone sarcoma group. *Br J Cancer* 1998;78(12):1634–1639.
671. Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, et al. First-line adoxorubicin vs doxorubicin in metastatic or locally advanced unresectable soft-tissue sarcoma: A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1272–1280.
672. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A European Organisation for Research ve Treatment of Cancer Soft Tissue ve Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3144–3150.
673. Maurel J, Lopez-Pousa A, de Las Penas R, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin ve ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: An open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:1893–1898.
674. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526–531.
675. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2528–2533.
676. Blay JY, Papai Z, Tolcher AW, et al. Ombrabulin plus cisplatin versus placebo plus cisplatin in patients with advanced soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline ve ifosfamide chemotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):531–540.
677. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab ve doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: An open-label phase 1b ve randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488–497.
678. Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2485–2492.
679. Kuenen BC, Tabernero J, Baselga J, et al. Efficacy ve toxicity of the angiogenesis inhibitor SU5416 as a single agent in patients with advanced renal cell carcinoma, melanoma, ve soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(5):1648–1655.
680. Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3148–3153.
681. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):568–576.
682. Dickson MA, Koff A, D'Angelo SP, et al. Phase 2 study of the CDK4 inhibitor abemaciclib in dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37:11004–11004.
683. Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity: A retrospective analysis. *Cancer* 2007;110(9):2050–2060.
684. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012;23(12):3171–3179.
685. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial

- sarcoma. *Ann Surg* 2007;246(1):105–113.
686. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: A phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126–3132.
 687. Burgess MA, Bolejack V, Schuetz S, et al. 2019. Clinical activity of pembrolizumab (P) in undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) ve dedifferentiated/pleomorphic liposarcoma (LPS): Final results of SARC028 expansion cohorts. *Journal of Clinical Oncology* 37(15, suppl):11015.
 688. Goldberg JM, Gavcovich T, Saigal G, et al. Extended progression-free survival in two patients with alveolar soft part sarcoma exposed to tivantinib. *J Clin Oncol* 2014;32(34):e114–e116.
 689. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524926>: CREATE: Cross-tumoral Phase 2 with Crizotinib. Volume 2014.
 690. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(3): 1096–1104.
 691. Azizi AA, Haberler C, Czech T, et al. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression ve possible response to angiogenesis inhibitor bevacizumab in metastatic alveolar soft part sarcoma. *Lancet Oncol* 2006;7(6): 521–523.
 692. Zhou Y, Tang F, Wang Y, et al. Advanced alveolar soft part sarcoma responds to apatinib. *Oncotarget* 2017;8(30):50314–50322.
 693. Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: A single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):837–848.
 694. Painter CA, Jain E, Tomson BN, et al. The angiosarcoma project: Enabling genomic ve clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research. *Nat Med* 2020;26(2):181–187.
 695. Wagner MJ, Othus M, Patel SP, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab ve nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: A substudy of dual anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer* 2021;9(8):e002990.
 696. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: An international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol* 2020;21:1423–1432.
 697. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma ve primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:991–1004.
 698. Tsuda Y, Zhang L, Meyers P, et al. The clinical heterogeneity of round cell sarcomas with EWSR1/FUS gene fusions: Impact of gene fusion type on clinical features ve outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 2020;59:525–534.
 699. Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Adults with Ewing's sarcoma/ primitive neuroectodermal tumor: Adverse effect of older age ve primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999;230(1):79–86.
 700. Koontz JL, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 ve JAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:6348–6353.
 701. Lee CH, Ou WB, Marino-Enriquez A, et al. 14-3-3 fusion oncogenes in high-grade endometrial stromal sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(3):929–934.
 702. Chu MC, Mor G, Lim C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: Hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):170–176.
 703. Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously exposed to chemotherapy: A study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996;87(5 Pt 1): 747–750.
 704. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2006;24(1): 102–105.
 705. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer* 2010;116(9):2258–2265.
 706. Skubitz KM, Manivel JC, Clohisey DR, et al. Response of imatinib-resistant extra-abdominal aggressive fibromatosis to sunitinib: Case report ve review of the literature on response to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(3):635–640.
 707. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: A front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009;16(9):2587–2593.
 708. Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: A wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol* 2011;29:3553–3558.
 709. Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg* 2013;258:347–353.
 710. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 2009;45(17):2930–2934.
 711. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors ve fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999;22:193–195.
 712. Chugh R, Maki RG, Thomas DG, et al. A SARC phase II multicenter trial of imatinib mesylate (IM) in patients with aggressive fibromatosis. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:9515.
 713. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4082–4090.
 714. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): A non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1263–1272.
 715. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(3):637–645.
 716. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1007–1014.
 717. Mandel JE, Kim D, Yarmohammadi H, et al. Percutaneous cryoablation provides disease control for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis comparable with surgical resection. *Ann Surg Oncol* 2022;29:640–648.
 718. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults ve children. *N Engl J Med* 2018;378(8): 731–739.
 719. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–282.
 720. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531–540.
 721. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehaugen B, et al. Diagnosis ve management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: Expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31(11): 1506–1517.
 722. Trautmann M, Sievers E, Aretz S, et al. SS18-SSX fusion protein-induced Wnt/beta-catenin signaling is a therapeutic target in synovial sarcoma. *Oncogene* 2014;33(42):5006–5016.
 723. Jimeno A, Gordon M, Chugh R, et al. A first-in-human phase I study of the anticancer stem cell agent ipafricept (OMP-54F28), a decoy receptor for wnt ligands, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(24):7490–7497.
 724. Pollack SM, Lu H, Gnjjatic S, et al. First-in-human treatment with a dendritic cell-targeting lentiviral vector-expressing ny-eso-1, lv305, induces deep, durable response in refractory metastatic synovial sarcoma patient. *J Immunother* 2017;40(8):302–306.
 725. Paoluzzi L, Cacavio A, Ghesani M, et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:24.
 726. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301039>: SARC028: A phase II study of the anti-PD1 antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced sarcomas. Volume 2017.
 727. Health Nio. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03069378>: A study of talimogene laherparepvec (T-VEC) in combination with pembrolizumab in patients with metastatic and/or locally advanced sarcoma. Volume 2017.
 728. Sakimura R, Tanaka K, Nakatani F, et al. Antitumor effects of histone deacetylase inhibitor on Ewing's family tumors. *Int J Cancer* 2005;116(5): 784–792.
 729. Bennani-Baiti IM, Machado I, Llombart-Bosch A, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed ve is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, ve rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol* 2012;43(8):1300–1307.
 730. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(9):771–782.

61 Kemik Sarkomları



Richard J. O'Donnell, Steven G. DuBois, Daphne A. Haas-Kogan, Steven E. Braunstein, ve Meera Hameed
Çevirenler : Haydar Çağatay Yüksel, Elvina Almuradova, Erdinç Nayır

GİRİŞ

Bağ dokusu tümörleri olarak tanımlanan sarkomlar beş temel onkolojik subgrup arasında yer alır: Hematolojik sistem, deri, nörolojik organ ve solid organ tümörleri (karsinomlar). Ancak tüm bu kanser türleri içerisinde sarkomlar oldukça nadir görülürler. Sarkomların içinde sayılan kemik tümörleri ise yumuşak doku sarkomlarının dördte biri sıklıkta görülür. Yumuşak dokusu sarkomları çeşitli derecelendirme ve sınıflandırma şemalarına tabi bir dizi histolojik alt türe sahipken, kemik sarkomları genellikle üç ana ayrı kategoriye ayrılır: kondrosarkom, Ewing sarkomu ve osteosarkom. Yumuşak dokusu sarkomları genç bireylerde nadir görülürken, orta yaşlardan ileri yaşlara doğru gidildikçe frekansları artar. Bununla birlikte, kemik sarkomları çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yaygındır, ancak ileri yaşlarda görülen bazı istisnai formları da mevcuttur. Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde halen altın standart cerrahi ve radyoterapidir; kemoterapi, genellikle cerrahi olarak zor, yüksek dereceli ve büyük tümörler için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kemik sarkomlarının yönetimi histoloji, grade ve evreye bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Son olarak, kemik veya yumuşak dokudan kaynaklanan tüm yüksek dereceli sarkomlar genel olarak yaklaşık %55 ila %70 arasında bir sağ kalım oranına sahiptir, bu da yeni yaklaşımlara olan ihtiyacı göstermektedir.

Son derece nadir olmaları, genellikle ulusal veya uluslararası protokollerin dahil olduğu çeşitli ve karmaşık bakım programları, uzuv kurtarma cerrahisinin yüksek riskli doğası ve bu tümörlerin potansiyel mortalitesi göz önüne alındığında, kemik tümörleri konusunda multidisipliner uzmanlığa sahip bir merkeze erken başvuru ve yönetim genellikle önerilir. Bu ifadenin sağladığı yarar inkâr edilemez, çünkü bu nadir tümörlerin yönetimi konusundaki değerlendirme zorunlu olarak uzmanlara bırakılmalıdır. Bununla birlikte, en genel okuyucu bile kemik sarkomları hakkında daha geniş bir bilgi yelpazesi ve daha yüksek bir anlayış düzeyi araması, burada sunulan umut verici ve öğretici örnekler, hekimler arasında tüm onkoloji hastalarına fayda sağlayabilir. Bununla birlikte bu hastaların özelleşmiş merkezlere bırakılması, onkoloji hekimleri için, bu tümörleri anlamama ve tedavi etmeye çalışmama anlamına gelmemelidir. Sarkomlar üzerine çalışmak diğer tümörlerin tedavilerini anlamaya ve tedavi paradigmalarını güncellemeye fayda bulunacaktır. Bu nedenle, bu bölüm, kemik sarkomlarının tanısı, evrelemesi, tedavisi ve takibi konusunda bir temel olmayı amaçlamaktadır. Temel prensiplerden, karmaşık algoritmaların detaylı açıklamalarına kadar geniş bir bilgi yelpazesi sunmaktadır. Bu bölümde; kemik sarkomlarının insidansı, etiyolojisi, anatomisi, patolojisi, tarama, tanı ve evrelemesini gözden geçirdikten sonra, hastalığın yönetimi evreye göre tedavi modaliteleri ile tartışılacaktır. İlk olarak, başlangıçta potansiyel olarak metastatik olduğuna inanılan prototip yüksek dereceli sarkom olan Ewing sarkomu ele alınacaktır. Daha sonra, evrensel olarak kabul edilen kemoterapötik konseptlere ve zaman zaman kullanışlı radyoterapi seçeneklerine odaklanarak, yüksek dereceli osteosarkom, sonrasında ise düşük dereceli kondrosarkoma ve osteosarkoma lezyonları için cerrahi tartışılacaktır. Yüksek dereceli kondrosarkoma, osteosarkoma ve Ewing sarkomu için

uzuv kurtarma ve amputasyon yaklaşımları benzer olduğu için bu üç kategori için cerrahi yaklaşım birlikte açıklanacaktır. Son olarak, kemik sarkomu takibi ve palyatif bakım ele alınacaktır.

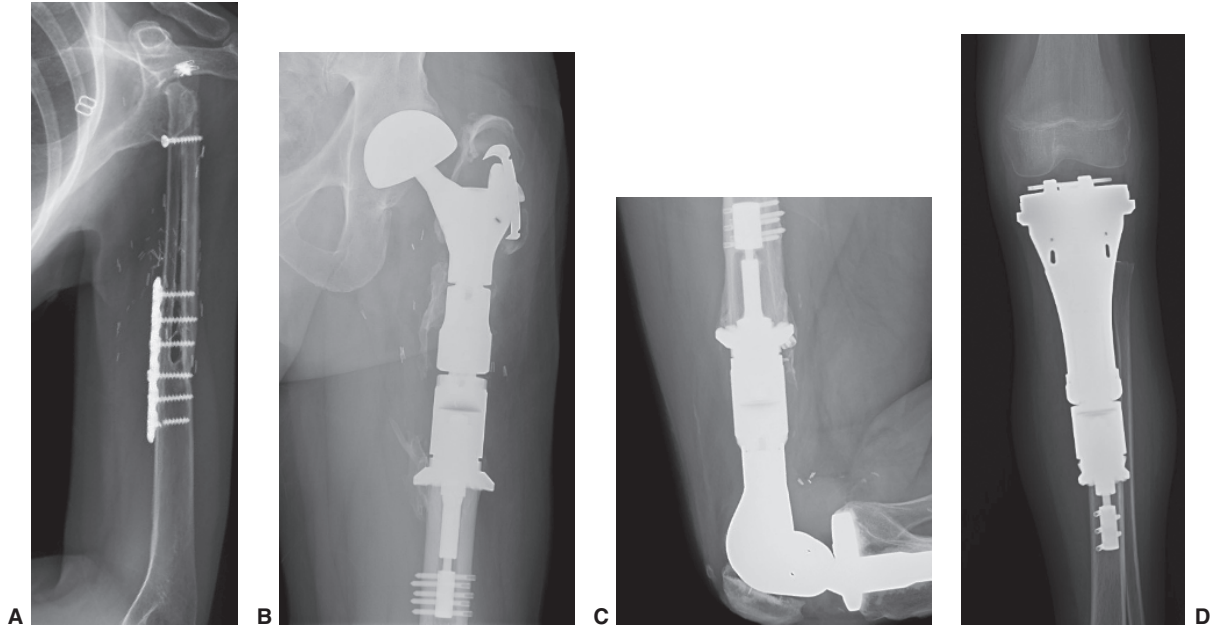
İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

American Cancer Society'ye göre, 2021'de Amerika'da teşhis edilen sarkoma vakalarının sadece 17,070 olduğu tahmin ediliyor.¹ Bu vakaların 13,460'ı yumuşak dokuları içerirken, sadece 3,610'sı kemikleri ve eklemleri içermektedir. Bu, Amerika'da yaşayan her 100,000 kişi başına yılda yaklaşık 1 vaka oranına denk gelmektedir. Kondrosarkom gibi bazı kemik malignitelerinin gerçek insidansı iyi belirlenmemiştir çünkü düşük dereceli lezyonlar nispeten yaygındır ve kayıt tutma sistemlerinin doğrulukları düşüktür. Yüksek dereceli osteosarkoma ve Ewing sarkomu durumunda, insidansın yaklaşık olarak bir milyon kişi başına bir olduğu tahmin edilmektedir. Her iki tümörün de en yüksek görülme yaş aralığı olan 15 ila 29 yaş arasında, insidans osteosarkoma için milyon kişi başına 4.6 ve Ewing sarkomu için milyon kişi başına 2'tir.²

Bu tümörlerin nadirliğini göstermenin bir başka yolu da, genç bireylerde kanserden ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olan kemik sarkomlarının, 2017 yılında 20 yaşın altındaki kişilerde 99 ölümlerle sonuçlandığının tahmin edilmesidir.³ Bu dikkate değer istatistik, kemik tümörlerinin multidisipliner tedavisindeki sevindirici ilerlemelere atfedilebilir ki, bu yaş grubunda 5 yıllık göreceli sağkalım oranları 2010 ile 2016 arasında %67'den %73'e çıkmıştır.¹

Kemik sarkomlarının etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.⁴⁻⁶ TP53 genindeki gemline mutasyonlar, LiFraumeni sendromlu hastaları osteosarkom gelişimi açısından risk altına sokar.⁷⁻¹¹ Bilateral retinoblastomlu hastalarda, RB1 genindeki germline mutasyon, artan osteosarkom riski ile ilişkilidir.¹²⁻¹⁵ En yaygın olarak FLI1 ile birleşen EWSR1 lokusundaki yeniden düzenlemeler, Ewing sarkomunun patogenezinde rol oynamıştır, ancak bu yeniden düzenlemelere yol açan genetik yatkınlık halen araştırılmaktadır.¹⁶⁻¹⁹ Kondrosarkomaların moleküler patogenezi daha az anlaşılmıştır ve bugüne kadar TP53, hedgehog, insulin benzeri büyüme faktörü, siklin bağımlı kinaz 4, hipoksiye duyarlı faktör, matriks metalloproteinazlar, SRC ve AKT gibi çeşitli genler ve sinyal yolları bu süreçte araştırılmıştır.²⁰ Diğer mutasyonlar, özel translokasyonlar ve genomik amplifikasyonlar veya kazanımlarla ilişkilendirilen primer kemik maligniteler arasında mezenkimal kondrosarkoma, epitelyoid hemangioendothelioma, kordoma, düşük dereceli (parosteal ve intramedüller) osteosarkoma ve periosteal kondrosarkoma bulunmaktadır.⁶

Kemik sarkomlarının oluşumunda çevresel faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, terapötik veya kasıtsız iyonize radyasyonun kemik sarkomu vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{4,21,22} Radyasyona maruz kalmadan, bağımsız olarak alkileyiçi ajanlarla tedavinin osteosarkom riskini artırdığı bilinmektedir.^{4,23}



Şekil 61.19 Ekstremitte uzuv kurtarma rekonstrüksiyon örnekleri. **A:** Yüksek dereceli osteosarkom nedeniyle proksimalhumerus rezeksiyonu ve çift namlulu vaskülarizefibularotogreft ile rekonstrüksiyon uygulanan 30 yaşındaki kadının ameliyat sonrası beş yıllık ön-arka radyografisi. **B:** 70 yaşında proksimalfemoral derece 2 kondrosarkomla başvuran bir adamın, rezeksiyon ve kompresifosseointegrasyonrekonstrüksiyonu sonrası ameliyat sonrası on bir yıllık ön-arka filmi. **C:** 53 yaşında distalfemoral derece 2 kondrosarkom ile başvuran bir erkeğin ameliyat sonrası on dört yıllık yan radyografisi; Şaft-protezarayüzündeki kemik hipertrofisine dikkat edin. **D:** Yüksek dereceli proksimaltibialosteosarkoma sahip 12 yaşında genç bir kızın, distalfemoral fizik plağının korunmasına olanak tanıyan özel genişleyebilir kompresifosseointegrasyonhemiartroplastiiimplantı ile rezeksiyon ve rekonstrüksiyon uygulanan 12 yaşındaki genç kızın ameliyat sonrası acil ön-arka radyografisi

veya enfeksiyon durumlarında revizyon kolaylığı sağlar.^{430,431} Çeşitli kurumlardan gelen raporlar, orta dönem takipte kompresifosseointegrasyon rekonstrüksiyonlarının geleneksel cihazlara benzer veya onlardan üstün olduğunu göstermiştir^(430,431). (Şekil 61.19B–D).^{432–442}

TAKİP: GÖZETİM VE PALİASYON

Kemik sarkomlu hastaların bakımında, genel önceliklere odaklanmayı sürdürmek ve bunu sırasıyla yapmak önemlidir: (1) yaşam, (2) uzuv, (3) uzuv fonksiyonu, (4) uzuv uzunluğunun eşitlenmesi ve (5) kozmetik.⁴⁴³ Genel sağkalımın başlıca sorumluluğu tıbbi ve pediatrik onkoloji ekibine aittir. Lokal kontrolün ve fonksiyonel sonuçların yükü çoğunlukla radyasyon ve ortopedik cerrahi onkologlara düşmektedir. “Tedavinin sonu” geldiğinde bakımın devam ettiğini unutmamak gerekir. Birinci basamak hekimleri, bu son derece nadir görülen tümörler için özel gözetim ve bakımı sağlayacak donanıma sahip değildir. Her ne kadar yıllar ilerledikçe sağkalımın artması

iyimserlik için bir neden olsa da,⁴⁴⁴ bu potansiyel ölümcül koşulların çoklu sebepleri göz önüne alındığında, klinik, laboratuvar ve radyolojik parametrelerin on yıl veya daha uzun bir süre boyunca takip edilmesi gerekmektedir. Geç nüktetme riskine yönelik devam eden sürveyans, ilk tanıdan itibaren 5 yıldan sonra da devam etmeli ve stratejiler, bireysel risk ve hastalık bölgesine göre uyarlanmalıdır. Yerel, bölgesel ve uzak nüktelerin doğru izlenmesi için PET/BT tarama taramasının artan önemine de dikkat çekilmektedir.⁴⁴⁵

Kemik sarkomları ilerleyici metastatik ve/veya ilerlemiş, ameliyat edilemeyen lokorejyonel hastalık nedeniyle tedavi edilemez olduğunda, hastalara ve ailelerine seçici cerrahi, standart veya deneysel kemoterapi, hedefe yönelik radyasyon ve uzman semptom yönetimi önerilmelidir.^{446,447} Uzmanlaşmış palyatif bakım hizmetlerine erken yönlendirme teşvik edilmelidir. Yazarlar, şuna işaret eden meslektaşlarının düşüncelerini yineliyor: “Sunabileceğimiz bir şey olduğu sürece hastaların durumlarında iyileşme umduklarını her zaman hatırlamalıyız. Onları hayatta tutan da bu umuttur.”⁴⁴⁶

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
2. Mascarenhas L, Siegel S, Spector L, et al. Malignant bone tumors. In: Bleyer WA, O’Leary MC, Barr RD, et al., eds. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000*. National Cancer Institute; 2006: 97–109.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30.
4. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:15–32.
5. Lessnick SL, Ladanyi M. Molecular pathogenesis of Ewing sarcoma: New therapeutic and transcripional targets. *Annu Rev Pathol: Mechanisms Disease* 2012;7:145–159.
6. Szuhai K, Cleton-Jansen A-M, Hogendoorn PCW, et al. Molecular pathology and its diagnostic use in bone tumors. *Cancer Genet* 2012;205(5): 193–204.
7. Li FP, Fraumeni JE, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747–752.
8. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250(4985):1233–1238.
9. McIntyre JE, Smith-Sorensen B, Friend SH, et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(5):925–930.

10. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, et al. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: A review of the IARC TP53 database. *Cancer* 2012;118(5):1387–1396.
11. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23(11):e38–e45.
12. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, et al. Osteosarcoma ve retinoblastoma: A shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(18):6216–6260.
13. Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS, et al. Chromosomal reorganization for the expression of recessive mutation of retinoblastoma susceptibility gene in the development of osteosarcoma. *Cancer Res* 1988;48(14):3939–3943.
14. Cance WG, Brennan MF, Dudas ME, et al. Altered expression of the retino-blastoma gene product in human sarcomas. *N Engl J Med* 1990;323(21):1457–1462.
15. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986;53(5):661–671.
16. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 1992;359(10):162–165.
17. Sorensen PHB, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, et al. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 1994;6(2):146–151.
18. Erkizan H, Uversky VN, Toretsky JA. Oncogenic partnerships: EWS-FLI1 protein interactions initiate key pathways of Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(16):4077–4083.
19. Kelleher FC, Cain JE, Healy JM, et al. Prevailing importance of the hedge-hog signaling pathway ve the potential for treatment advancement in sarcoma. *Pharmacol Ther* 2012;136(2):153–168.
20. Boveé JVM, Hogendoorn PCW, Wunder JS, et al. Cartilage tumours ve bone development: Molecular pathology ve possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2010;10:481–488.
21. Kalra S, Grimer RJ, Spooner D, et al. Radiation-induced sarcomas of bone: Factors that affect outcome. *J Bone Joint Surg* 2007;89-B(6):808–813.
22. Samartzis D, Nishi N, Hayashi M, et al. Exposure to ionizing radiation ve development of bone sarcoma: New insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima ve Nagasaki. *J Bone Joint Surg* 2011;93-A(11):1008–1015.
23. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy ve risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 1998;77(3):370–377.
24. Shaylor PJ, Peake D, Grimer RJ, et al. Paget's osteosarcoma—No cure in sight. *Sarcoma* 1999;3(3-4):191–192.
25. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(S2):P58–P63.
26. Mangham DC, Davie MW, Grimer RJ. Sarcoma arising in Paget's disease of bone: Declining incidence ve increasing age at presentation. *Bone* 2009; 44(3):431–436.
27. Witkin GB, Guilford WB, Siegal GP. Osteogenic sarcoma ve soft tissue myxoma in a patient with fibrous dysplasia ve hemoglobins J Baltimore ve S. *Clin Orthop Relat Res* 1986;204:245–252.
28. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, et al. Osteosarcoma in a patient with polyostotic fibrous dysplasia ve Albright's syndrome. *Orthopedics* 1995;18(1): 71–75.
29. Jhala DN, Eltoum I, Carroll AJ, et al. Osteosarcoma in a patient with McCune-Albright syndrome ve mazabraud's syndrome: A case report emphasizing the cytological ve cytogenetic findings. *Hum Pathol* 2003;34(12):1354–1357.
30. Sadeghi SM, Hosseini SN. Spontaneous conversion of fibrous dysplasia into osteosarcoma. *J Craniofacial Surg* 2011;22(3):959–961.
31. Van Rossem C, Pauwels P, Somville J, et al. Sarcomatous degeneration in fibrous dysplasia of the rib cage. *Ann Thoracic Surg* 2013;96(4):e89–e90.
32. Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, et al. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: Report of 107 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2003;411:193–206.
33. Schmale GA, Conrad EU, III, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg* 1994;76-A(7):986–992.
34. Lin PP, Moussallem CD, Deavers MT. Secondary chondrosarcoma. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18(10):608–615.
35. Horvai A, Unni KK. Premalignant conditions of bone. *J Orthop Sci* 2006; 11(4):412–423.
36. Puri A, Parasnias AS, Udupa KV, et al. Fibroblastic osteosarcoma arising in chronic osteomyelitis. *Clin Radiol* 2003;58(2):170–172.
37. Druschel C, Pirvu T, Schasser KD, et al. Osteosarcommanifestation bei chronischer osteomyelitis. *Unfallchirurg* 2013;116(9):854–859.
38. Domson GF, Shahlee A, Reith JD, et al. Infant-associated bone sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(7):1820–1825.
39. Wold LE, Unni KK, Sim FH, et al. Atlas of Orthopedic Pathology. Saunders; 2008.
40. Ayoub KS, Grimer RJ, Carter SR, et al. Clear cell chondrosarcoma of bone. *Sarcoma* 1999;3(2):115–119.
41. Lewis VO, Gebhardt MC, Springfield DS. Parosteal osteosarcoma of the posterior aspect of the distal part of the femur. *J Bone Joint Surg* 2000;82-A(8): 1083–1088.
42. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, et al. Periosteal osteosarcoma: A single-institution experience. *Cancer* 2011;117(8):1731–1735.
43. Most MJ, Sim FH, Inwards CY. Osteofibrous dysplasia ve adamantinoma. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18(6):358–366.
44. Schwab JH, Springfield DS, Raskin KA, et al. What's new in primary malignant musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg* 2013;95-A(24):2240–2246.
45. Choi LE, Healey JH, Kuk D, et al. Analysis of outcomes in extraskel-etal osteo- sarcoma: A review of fifty-three cases. *J Bone Joint Surg* 2014;96-A(1):e2(1-8).
46. Orr WS, Denbo JW, Billups CA, et al. Analysis of prognostic factors in extraosseous ewing sarcoma family of tumors: review of st. jude children's research hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19(12):3816–3822.
47. Ogura K, Fujiwara T, Beppu Y, et al. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: A review of 23 patients treated at a single referral center with long-term follow-up. *Archives Orthop Trauma Surg* 2012;132:1379–1386.
48. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue ve Bone. 4 ed. IARC; 2013.
49. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, et al. Chondrosarcoma of the synovium. *Cancer* 1991;67(1):155–162.
50. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt M, et al. A system for the classification of skeletal resections. *Chir Organi Mov* 1990;75(S1):217–240.
51. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241–246.
52. Italiano A, Sung YS, Zhang L, et al. High prevalence of CIC fusion with double-homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51(3):207–218.
53. Kao Y-C, Owosho AA, Sung Y-S, et al. BCOR-CCNB3 fusion positive sarcomas: A clinicopathologic ve molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum ve clinical behavior of other round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2018;42(5): 604–615.
54. Cohen-Gogo S, Cellier C, Coindre J-M, et al. Ewing-like sarcomas with BCOR-CCNB3 fusion transcript: A clinical, radiological ve pathological retrospective study from the Société Française des Cancers de L'Enfant. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(12):2191–2198.
55. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
56. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology ve genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma* 2011;2011:548151.
57. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, et al. At-risk populations for osteosarcoma: The syndromes ve beyond. *Sarcoma* 2012;2012:152382.
58. Mirabello L, Zhu B, Koster R, et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer-susceptibility genes in patients with osteosarcoma. *JAMA Oncol* 2020;6(5):724–734.
59. Bousquet M, Noirot C, Accadbled F, et al. Whole-exome sequencing in osteosarcoma reveals important heterogeneity of genetic alterations. *Ann Oncol* 2016;27(4):738–744.
60. Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep* 2014;7(1):104–112.
61. Ho XD, Phung P, Le VQ, et al. Whole transcriptome analysis identifies differentially regulated networks between osteosarcoma ve normal bone samples. *Exp Biol Med* 2017;242(18):1802–1811.
62. Suehara Y, Alex D, Bowman A, et al. Clinical genomic sequencing of pediatric ve adult osteosarcoma reveals distinct molecular subsets with potentially targetable alterations. *Clin Cancer Res* 2019;25(21):6346–6356.
63. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339(6127):1546–1558.
64. Reimann E, Köks S, Ho XD, et al. Whole exome sequencing of a single osteo- sarcoma case—integrative analysis with whole transcriptome RNA-seq data. *Hum Genomics* 2014;8(1):20.
65. Cortés-Ciriano I, Lee JJ-K, Xi R, et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet* 2020;52(3): 331–341.
66. Sayles LC, Breese MR, Koehne AL, et al. Genome-informed targeted therapy for osteosarcoma. *Cancer Discov* 2019;9(1):46–63.
67. Hainaut P, Pfeifer GP. Somatic TP53 mutations in the era of genome sequencing. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(11):a026179.
68. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000;408(6810):307–310.
69. Murphy KL, Dennis AP, Rosen JM. A gain of function p53 mutant promotes both genomic instability ve cell survival in a novel p53-null mammary epithelial cell model. *FASEB J* 2000; 4(14):2291–2302.
70. El-Hizawi S, Lagowski JP, Kulesz-Martin M, et al. Induction of gene amplification as a gain-of-function phenotype of mutant p53 proteins. *Cancer Res* 2002;62(11):3264–3270.
71. Blandino G, Levine AJ, Oren M. Mutant p53 gain of function: differential effects of different p53 mutants on resistance of cultured cells to chemotherapy. *Oncogene* 1999;18(2):477–485.
72. Holme H, Gulati A, Brough R, et al. Chemosensitivity profiling of osteo- sarcoma tumour cell lines identifies a model of BRCAness. *Sci Rep* 2018;8(1):10614.
73. Masuda H, Miller C, Koeffler HP, et al. Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(21):7716–

- 7719.
74. Chandar N, Billig B, McMaster J, et al. Inactivation of p53 gene in human ve murine osteosarcoma cells. *Br J Cancer* 1992;65(2):208–214.
75. Gokgoz N, Wunder JS, Mousses S, et al. Comparison of p53 mutations in patients with localized osteosarcoma ve metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2001;92(8):2181–2189.
76. Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, et al. Cancer incidence after reti- noblastoma: Radiation dose ve sarcoma risk. *J Am Med Association* 1997; 278(15):1262–1267.
77. Ragland BD, Bell WC, Lopez RR, et al. Cytogenetics ve molecular biology of osteosarcoma. *Lab Invest* 2002;82(4):365–373.
78. Belchis DA, Gocke CD, Gerads J. Alterations in the RB, p16, ve cyclin D1 cell cycle control pathway in osteosarcomas. *Pediatric Pathol Molecular Med* 2000;19(5):377–389.
79. Zhou Y, Shen JK, Yu Z, et al. Expression ve therapeutic implications of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) in osteosarcoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(5 Pt A):1573–1582.
80. Gupta S, Ito T, Alex D, et al. RUNX2 (6p21.1) amplification in osteosarcoma. *Hum Pathol* 2019;94:23–28.
81. Han G, Wang Y, Bi W. C-Myc overexpression promotes osteosarcoma cell invasion via activation of MEK-ERK pathway. *Oncol Res* 2012;20(4): 149–156.
82. Behjati S, Tarpey PS, Haase K, et al. Recurrent mutation of IGF signalling genes ve distinct patterns of genomic rearrangement in osteosarcoma. *Nat Commun* 2017;8:15936.
83. Kovac M, Blattmann C, Ribl S, et al. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun* 2015;6: 8940.
84. Engert F, Kovac M, Baumhoer D, et al. Osteosarcoma cells with genetic signatures of BRCAness are susceptible to the PARP inhibitor talazoparib alone or in combination with chemotherapeutics. *Oncotarget* 2017;8(30):48794– 48806.
85. Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(10):609–624.
86. Perry JA, Kiezun A, Tonzi P, et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(51):E5564–E5573.
87. Maire G, Martin JW, Yoshimoto M, et al. Analysis of miRNA-gene expression-genomic profiles reveals complex mechanisms of microRNA deregulation in osteosarcoma. *Cancer Genet* 2011;204(3):138–146.
88. de Álava E, Lessnick SL, Stamenkovic I. Ewing sarcoma. *Soft tissue ve bone tumours: WHO classification of tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020:323–325.
89. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):5.
90. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing sarcoma: Current management ve future approaches through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33(27):3036–3046.
91. Watson S, Perrin V, Guillemot D, et al. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. *J Pathol* 2018;245(1):29–40.
92. Sankar S, Lessnick SL. Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma. *Cancer Genet* 2011;204(7):351–365.
93. Lindén M, Thomsen C, Grundevik P, et al. FET family fusion oncoproteins target the SWI/SNF chromatin remodeling complex. *EMBO Rep* 2019; 20(5):e45766.
94. Fry EA, Mallakin A, Inoue K. Translocations involving ETS family proteins in human cancer. *Integr Cancer Sci Ther* 2018;5(4):10.
95. Oikawa T, Yamada T. Molecular biology of the Ets family of transcription factors. *Gene* 2003;303:11–34.
96. Jeon IS, Davis JN, Braun BS, et al. A variant Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene ETV1. *Oncogene* 1995; 10(6):1229–1234.
97. Peter M, Couturier J, Pacquement H, et al. A new member of the ETS family fused to EWS in Ewing tumors. *Oncogene* 1997;14(10):1159–1164.
98. Ng TL, O'Sullivan MJ, Pallen CJ, et al. Ewing sarcoma with novel translocation t(2;16) producing an in-frame fusion of FUS ve FEV. *J Mol Diagn* 2007;9(4):459–463.
99. Zucman J, Melot T, Desmazière C, et al. Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumors. *EMBO J* 1993;12(12):4481– 4487.
100. Gangwal K, Close D, Enriquez CA, et al. Emergent properties of EWS/ FLI regulation via GGAA microsatellites in Ewing's sarcoma. *Genes Cancer* 2010;1(2):177–187.
101. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014;505(7483):302–308.
102. Machiela MJ, Grünewald TGP, Surdez D, et al. Genome-wide association study identifies multiple new loci associated with Ewing sarcoma susceptibility. *Nat Commun* 2018;9(1):3184.
103. Postel-Vinay S, Véron AS, Tirode F, et al. Common variants near TARDBP ve EGR2 are associated with susceptibility to Ewing sarcoma. *Nat Genet* 2012;44(3):323–327.
104. Worch J, Cyrus J, Goldsby R, et al. Racial differences in the incidence of mesenchymal tumors associated with EWSR1 translocation. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2011;20(3):449–453.
105. Brohl AS, Solomon DA, Chang W, et al. The genomic landscape of the Ewing sarcoma family of tumors reveals recurrent STAG2 mutation. *PLoS Genet* 2014;10(7):e1004475.
106. Tirode F, Surdez D, Ma X, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 ve TP53 mutations. *Cancer Discov* 2014;4(11):1342–1353.
107. Solomon DA, Kim T, Diaz-Martinez LA, et al. Mutational inactivation of STAG2 causes aneuploidy in human cancer. *Science* 2011;333(6045):1039–1043.
108. Huang H-Y, Illei PB, Zhao Z, et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: A highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol* 2005;23(3):548–558.
109. Mugneret F, Lizard S, Aurias A, et al. Chromosomes in Ewing's sarcoma. II. Nonrandom additional changes, trisomy 8 ve der(16)t(1;16). *Cancer Genet Cytogenet* 1988;32(2):239–245.
110. Roberts P, Burchill SA, Brownhill S, et al. Ploidy ve karyotype complexity are powerful prognostic indicators in the Ewing's sarcoma family of tumors: A study by the United Kingdom cancer cytogenetics ve the children's cancer ve leukaemia group. *Genes, Chromosomes Cancer* 2008;47(3):207–220.
111. Riggi N, Knoechel B, Gillespie SM, et al. EWS-FLI1 utilizes divergent chromatin remodeling mechanisms to directly activate or repress enhancer elements in Ewing sarcoma. *Cancer Cell* 2014;26(5):668–681.
112. Sankar S, Theisen ER, Bearrs J, et al. Reversible LSD1 inhibition interferes with global EWS/ETS transcriptional activity ve impedes Ewing sarcoma tumor growth. *Clin Cancer Res* 2014;20(17):4584–4597.
113. Theisen ER, Pishas KI, Saund RS, et al. Therapeutic opportunities in Ewing sarcoma: EWS-FLI1 inhibition via LSD1 targeting. *Oncotarget* 2016; 7(14):17616–17630.
114. Gargallo P, Juan A, Yáñez Y, et al. Precision medicine in Ewing sarcoma: A translational point of view. *Clin Transl Oncol* 2020;22(9):1440–1454.
115. Dylla L, Moore C, Jedlicka P. MicroRNAs in Ewing sarcoma. *Front Oncol* 2013;3:65.
116. Szuhai K, Ijzenga M, Tanke HJ, et al. Detection ve molecular cytogenetic characterization of a novel ring chromosome in a histological variant of Ewing sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;172(1):12–22.
117. Koelsche C, Kriegsmann M, Kommoss FKF, et al. DNA methylation profiling distinguishes Ewing-like sarcoma with EWSR1-NFATC2 fusion from Ewing sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(5):1273–1281.
118. Bode-Lesniewska B, Fritz C, Exner GU, et al. EWSR1-NFATC2 ve FUS-NFATC2 gene fusion-associated mesenchymal tumors: Clinicopathologic correlation ve literature review. *Sarcoma* 2019;2019:9386390.
119. Kim G-C, Kwon H-K, Lee C-G, et al. Upregulation of Ets1 expression by NFATC2 ve NFKB1/RELA promotes breast cancer cell invasiveness. *Oncogenesis* 2018;7(11):91.
120. Perret R, Escuriol J, Velasco V, et al. NFATC2-rearranged sarcomas: clinicopathologic, molecular, ve cytogenetic study of 7 cases with evidence of AGGRECAN as a novel diagnostic marker. *Mod Pathol* 2020;33(10):1930–1944.
121. Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, et al. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. *Nat Genet* 2012;44(4):461–466.
122. Wong SJ, Gearhart MD, Taylor AB, et al. KDM2B recruitment of the polycomb group complex, PRC1.1, requires cooperation between PCGF1 ve BCORL1. *Structure* 2016;24(10):1795–1801.
123. Junco SE, Wang R, Gaipa JC, et al. Structure of the polycomb group protein PCGF1 in complex with BCOR reveals basis for binding selectivity of PCGF homologs. *Structure* 2013;21(4):665–671.
124. Leddy LR, Holmes RE. Chondrosarcoma of bone. In: Peabody TD, Attar S, eds. *Orthopedic Oncology: Primary ve Metastatic Tumors of the Skeletal System (Cancer Treatment ve Research, 162)*. Springer; 2014:117–130.
125. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, et al. From the Archives of the AFIP: Imaging of primary chondrosarcoma: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23(5):1245–1278.
126. Kim M-J, Cho K-J, Ayala AG, et al. Chondrosarcoma: With updates on molecular genetics. *Sarcoma* 2011;2011:405437.
127. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, et al. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol* 2012;106(8):929–937.
128. Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, et al. Survival ve prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. *BMC Cancer* 2018;18(1):849.
129. Grimer RJ, Goshger G, Taminiau A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: Prognostic factors ve outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2060–2065.
130. Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, et al. IDH1 ve IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma ve central ve periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol* 2011;224(3):334–343.
131. Dang L, Su SM. Isocitrate dehydrogenase mutation ve (R)-2-hydroxyglutarate: From basic discovery to therapeutics development. *Ann Rev Biochemistry* 2017;86:305–331.
132. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011;19(1):17–30.

133. Turcan S, Makarov V, Taranda J, et al. Mutant-IDH1-dependent chromatin state reprogramming, reversibility, ve persistence. *Nat Genet* 2018;50(1): 62–72.
134. Cleven AHG, Zwartkruis E, Hogendoorn PCW, et al. Periosteal chondrosarcoma: A histopathological ve molecular analysis of a rare chondrosarcoma subtype. *Histopathology* 2015;67(4):483–490.
135. Gao L, Hong X, Guo X, et al. Targeted next-generation sequencing of dedifferentiated chondrosarcoma in the skull base reveals combined TP53 ve PTEN mutations with increased proliferation index, an implication for pathogenesis. *Oncotarget* 2016;7(28):43557–43569.
136. Lin Y, Seger N, Chen Y, et al. hTERT promoter mutations in chondrosarcomas associate with progression ve disease-related mortality. *Mod Pathol* 2018;31(12):1834–1841.
137. Zhu GG, Nafa K, Agaram N, et al. Genomic profiling identifies association of IDH1/IDH2 mutation with longer relapse-free ve metastasis-free survival in high-grade chondrosarcoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(2):419–427.
138. Nicolle R, Ayadi M, Gomez-Brouchet A, et al. Integrated molecular characterization of chondrosarcoma reveals critical determinants of disease progression. *Nat Commun* 2019;10(1):4622.
139. Kostine M, Cleven AHG, de Miranda NFCC, et al. Analysis of PD-L1, T-cell infiltrate ve HLA expression in chondrosarcoma indicates potential for response to immunotherapy specifically in the dedifferentiated subtype. *Mod Pathol* 2016;29(9):1028–1037.
140. Hameetman L, Bovée JV, Taminiau AH, et al. Multiple osteochondromas: Clinicopathological ve genetic spectrum ve suggestions for clinical management. *Hered Cancer Clin Pract* 2004;2(4):161–173.
141. de Andrea CE, Reijnders CM, Kroon HM, et al. Secondary peripheral chondrosarcoma evolving from osteochondroma as a result of outgrowth of cells with functional EXT. *Oncogene* 2012;31(9):1095–1104.
142. Soft Tissue ve Bone Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2020.
143. Wang L, Motoi T, Khanin R, et al. Identification of a novel, recurrent HEY1- NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(2):127–139.
144. El Beaino M, Roszik J, Livingston JA, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: A review with emphasis on its fusion driven biology. *Curr Oncol Rep* 2018;20(5):37.
145. Xu J, Li Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family. *Mol Endocrinol* 2003;17(9):1681–1692.
146. Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES ve HERP families: Multiple effectors of the Notch signaling pathway. *J Cell Physiol* 2003;194(3):237–255.
147. Carapeti M, Aguiar RCT, Goldman JM, et al. A novel fusion between MOZ ve the nuclear receptor coactivator TIF2 in acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;91(9):3127–3133.
148. Sumegi J, Streblov R, Frayer RW, et al. Recurrent t(2;2) ve t(2;8) translocations in rhabdomyosarcoma without the canonical PAX-FOXO1 fuse PAX3 to members of the nuclear receptor transcriptional coactivator family. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(3):224–236.
149. Alaggio R, Zhang L, Sung Y-S, et al. A molecular study of pediatric spindle ve sclerosing rhabdomyosarcoma: Identification of novel ve recurrent VGLL2-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2): 224–235.
150. Jin Y, Möller E, Nord KH, et al. Fusion of the AHRR ve NCOA2 genes through a recurrent translocation t(5;8)(p15;q13) in soft tissue angiofibroma results in upregulation of aryl hydrocarbon receptor target genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(5):510–520.
151. George B, Bresson D, Herman P, et al. Chordomas: A review. *Neurosurg Clin North Am* 2015;26(3):437–452.
152. Shih AR, Cote GM, Chebib I, et al. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. *Mod Pathol* 2018;31(8):1237–1245.
153. Righi A, Sbaraglia M, Garbarotti M, et al. Extra-axial chordoma: A clinicopathologic analysis of six cases. *Virchows Arch* 2018;472(6):1015–1020.
154. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: A position paper by the chordoma global consensus group. *Ann Oncol* 2017;28(6):1230–1242.
155. Kikuchi Y, Yamaguchi T, Kishi H, et al. Pulmonary tumor with notochordal differentiation: Report of 2 cases suggestive of benign notochordal cell tumor of extraosseous origin. *Am J Surg Pathol* 2011;35(8):1158–1164.
156. Presneau N, Shalaby A, Ye H, et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: A genetic ve functional-based study. *J Pathol* 2011;223(3):327–335.
157. Pillay N, Plagnol V, Tarpey PS, et al. A common single-nucleotide variant in T is strongly associated with chordoma. *Nat Genet* 2012;44(11):1185–1187.
158. Kelley MJ, Shi J, Ballew B, et al. Characterization of T gene sequence variants ve germline duplications in familial ve sporadic chordoma. *Hum Genet* 2014;133(10):1289–1297.
159. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet* 2009;41(11):1176–1178.
160. Tarpey PS, Behjati S, Young MD, et al. The driver landscape of sporadic chordoma. *Nat Commun* 2017;8(1):890.
161. Bai J, Shi J, Li C, et al. Whole genome sequencing of skull-base chordoma reveals genomic alterations associated with recurrence ve chordoma-specific survival. *Nat Commun* 2021;12(1):757.
162. Le LP, Nielsen GP, Rosenberg AE, et al. Recurrent chromosomal copy number alterations in sporadic chordomas. *PLoS One* 2011;6(5):e18846.
163. Wang L, Zehir A, Nafa K, et al. Genomic aberrations frequently alter chromatin regulatory genes in chordoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55(7):591–600.
164. Bettgowda C, Yip S, Jiang B, et al. Prognostic significance of human telomerase reverse transcriptase promoter region mutations C228T ve C250T for overall survival in spinal chordomas. *Neuro-oncol* 2019;21(8):1005–1015.
165. Marucci G, Morandi L, Mazzatenta D, et al. MGMT promoter methylation status in clival chordoma. *J Neurooncol* 2014;118(2):271–276.
166. Yamaguchi T, Imada H, Iida S, et al. Notochordal tumors: An update on molecular pathology with therapeutic implications. *Surg Pathol Clin* 2017;10(3):637–656.
167. Long C, Jiang L, Wei F, et al. Integrated miRNA-mRNA analysis revealing the potential roles of miRNAs in chordomas. *PLoS One* 2013;8(6):e66676.
168. Zhang Y, Schiff D, Park D, et al. MicroRNA-608 ve microRNA-34a regulate chordoma malignancy by targeting EGFR, Bcl-xL ve MET. *PLoS One* 2014;9(3):e91546.
169. Zou M-X, Guo K-M, Lv G-H, et al. Clinicopathologic implications of CD8(+) /Foxp3(+) ratio ve miR-574-3p/PD-L1 axis in spinal chordoma patients. *Cancer Immunol, Immunotherapy* 2018;67(2):209–224.
170. Osaka E, Yang X, Shen JK, et al. MicroRNA-1 (miR-1) inhibits chordoma cell migration ve invasion by targeting slug. *J Orthopaedic Res* 2014;32(8):1075–1082.
171. Wei W, Zhang Q, Wang Z, et al. miR-219-5p inhibits proliferation ve clonogenicity in chordoma cells ve is associated with tumor recurrence. *Oncol Lett* 2016;12(6):4568–4576.
172. Bai J, Zhai Y, Wang S, et al. lncRNA ve mRNA expression profiles reveal the potential roles of lncRNA contributing to regulating dural penetration in clival chordoma. *Aging (Albany NY)* 2020;12(11):10809–10826.
173. Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V, et al. Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: A distinct molecular entity with dismal prognosis. *Acta Neuropathol* 2016;132(1):149–151.
174. Antonelli M, Raso A, Mascelli S, et al. SMARCB1/INI1 involvement in pediatric chordoma: A mutational ve immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2017;41(1):56–61.
175. Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 ve its deficient tumors. *Cancer Sci* 2017;108(4):547–552.
176. Wilson BG, Wang X, Shen X, et al. Epigenetic antagonism between polycomb ve SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010;18(4):316–328.
177. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: An international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1423–1432.
178. Bielack SS, Schroeders A, Fuchs N, et al. Malignant fibrous histiocytoma of bone: A retrospective EMSOS study of 125 cases. *European musculo-skeletal oncology society. Acta Orthop Scand* 1999;70(4):353–360.
179. Nishida J, Sim FH, Wenger DE, et al. Malignant fibrous histiocytoma of bone. A clinicopathologic study of 81 patients. *Cancer* 1997;79(3):482–493.
180. Huvs AG, Heilweil M, Bretsky SS. The pathology of malignant fibrous histiocytoma of bone. A study of 130 patients. *Am J Surg Pathol* 1985;9(12):853–871.
181. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Sim FH, et al. Clinicopathologic features, diagnosis, ve treatment of malignant fibrous histiocytoma of bone. *Orthopedics* 2000;23(1):59–64.
182. Arnold WH. Hereditary bone dysplasia with sarcomatous degeneration. Study of a family. *Ann Intern Med* 1973;78(6):902–906.
183. Hardcastle P, Nade S, Arnold W. Hereditary bone dysplasia with malignant change. Report of three families. *J Bone Joint Surg* 1986;68-A(7):1079–1089.
184. Camacho-Vanegas O, Camacho SC, Till J, et al. Primate genome gain ve loss: A bone dysplasia, muscular dystrophy, ve bone cancer syndrome resulting from mutated retroviral-derived MTAP transcripts. *Am J Hum Genet* 2012;90(4):614–627.
185. Ali NM, Niada S, Brini AT, et al. Genomic ve transcriptomic characterization of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone. *J Pathol* 2019;247(2):166–176.
186. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, et al. Distinct H3F3A ve H3F3B driver mutations define chondroblastoma ve giant cell tumor of bone. *Nat Genet* 2013;45(12):1479–1482.
187. Amary F, Berisha F, Ye H, et al. H3F3A (histone 3.3) G34W immunohistochemistry: A reliable marker defining benign ve malignant giant cell tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 2017;41(8):1059–1068.
188. Giacomini CP, Sun S, Varma S, et al. Breakpoint analysis of transcriptional ve genomic profiles uncovers novel gene fusions spanning multiple human cancer types. *PLoS Genet* 2013;9(4):e1003464.
189. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014;5:4846.

190. Network CGAR. Comprehensive ve integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell* 2017;171(4):950–965.e28.
191. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma ve bone sarcoma (SARC028): A multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1493–1501.
192. Eary JE, O'Sullivan F, Powitan Y, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET ve patient outcome: A retrospective analysis. *Eu J Nucl Med* 2002;29(9):1149–1154.
193. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, III, et al. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-Fluorodeoxy-D-Glucose positron emission tomography. *Cancer* 2002;94:3277–3284.
194. Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *AJR* 2002;179(5):1145–1150.
195. Hawkins DS, Conrad EU, III, Butrynski JE, et al. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children ve young adults. *Cancer* 2009;115:3519–3525.
196. Eary JE, Conrad EU, O'Sullivan J, et al. Sarcoma mid-therapy [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) ve patient outcome. *J Bone Joint Surg* 2014;96-A(2):152–158.
197. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET ve PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: A systematic review ve a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2012;41(3):249–256.
198. Snyder BD, Hauser-Kara DA, Hipp JA, et al. Predicting fracture through benign skeletal lesions with quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg* 2006;88-A(1):55–70.
199. Campbell KM, Shulman DS, Grier HE, et al. Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(2):e28807.
200. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, et al. Diagnostic accuracy ve charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg* 1996;78-A(5):644–649.
201. van der Bijl AE, Taminiou AHM, Hermans J, et al. Accuracy of the Jamshidi trocar biopsy in the diagnosis of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1997;334:233–243.
202. Dupuy DE, Rosenberger AE, Punyatabandhu T, et al. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *Am J Radiol* 1998;171(3):759–762.
203. Saifuddin A, Mitchell R, Burnett SJD, et al. Ultrasound-guided needle biopsy of primary bone tumors. *J Bone Joint Surg* 2000;82-B(1):50–54.
204. Wedin R, Bauer HCF, Skoog L, et al. Cytological diagnosis of skeletal lesions: Fine-needle aspiration biopsy in 110 tumours. *J Bone Joint Surg* 2000;82-B(5):673–678.
205. Carrino JA, Khurana B, Ready JE, et al. Magnetic resonance imaging-guided percutaneous biopsy of musculoskeletal lesions. *J Bone Joint Surg* 2007;89-A(10):2179–2187.
206. Virayavanich W, Ringler MD, Chin CT, et al. CT-guided biopsy of bone ve soft-tissue lesions: Role of on-site immediate cytologic evaluation. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(7):1024–1030.
207. UyBico SJ, Motamedi K, Omura MC, et al. Relevance of compartmental anatomic guidelines for biopsy of musculoskeletal tumors: Retrospective review of 363 biopsies over a 6-year period. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(4):511–518.e2.
208. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone ve soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg* 1982;64-A(8):1121–1127.
209. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of biopsy, revisited. *J Bone Joint Surg* 1996;78-A(5):656–663.
210. Athanasian EA. Biopsy of musculoskeletal tumors. In: Menendez LR, ed. *Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Tumors*. American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2002: 29–33.
211. Ashford RU, McCarthy SW, Scolyer RA, et al. Surgical biopsy with intraoperative frozen section: An accurate ve cost-effective method for diagnosis of musculoskeletal sarcomas. *J Bone Joint Surg* 2006;88-B(9):1207–1211.
212. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Publishing; 2017.
213. Bacci G, Picci P, Gitelis S, et al. The treatment of localized Ewing's sarcoma: The experience at the Istituto Rizzoli in 163 cases treated with ve without adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1561–1570.
214. Chan RC, Sutow WW, Lindberg RD, et al. Management ve results of localized Ewing's sarcoma. *Cancer* 1979;43(3):1001–1006.
215. Zucker JM, Henry-Amar M, Sarrazin D, et al. Intensive systemic chemotherapy in localized Ewing's sarcoma: A historical trial. *Cancer* 1983;52(3): 415–423.
216. Rosen G, Caparros B, Mosende C, et al. Curability of Ewing's sarcoma ve considerations for future therapeutic trials. *Cancer* 1978;41(3):888–899.
217. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO, Jr., et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the first Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8(10):1664–1674.
218. Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone: A 6-year experience of a European cooperative trial. *Cancer* 1988;61(1):23–32.
219. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, et al. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's tumour study (ET-1). *Eur J Cancer* 1997;33(7):1061–1069.
220. Oberlin O, Patte C, Demeocq F, et al. The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21(4):463–467.
221. Oberlin O, Le Deley MC, N'Guyen Bui B, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours ve peripheral neuroectodermal tumours: The third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001;85(11):1646–1654.
222. Burgert EO, Jr., Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1514–1524.
223. Oberlin O, Habrand J-L, Zucker JM, et al. No benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma: A nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992;10(9):1407–1412.
224. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The second United Kingdom children's cancer study group ve the medical research council Ewing's tumor study. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3628–3633.
225. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1818–1829.
226. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, et al. Italian cooperative study for the treatment of children ve young adults with localized Ewing sarcoma of bone: A preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999;86(3):421–428.
227. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide ve etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma ve primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694–701.
228. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: Evaluation of combination ifosfamide ve etoposide—A children's cancer group ve pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2873–2876.
229. Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: A children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2536–2541.
230. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4148–4154.
231. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 study: Two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—Cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients ve assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4385–4393.
232. Leavey PJ, Laack NN, Krailo MD, et al. Phase III trial adding vincristine-to-potecan-cyclophosphamide to the initial treatment of patients with nonmetastatic Ewing sarcoma: A children's oncology group report. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4029–4038.
233. Hayes FA, Thompson EI, Kumar M, et al. Long-term survival in patients with Ewing's sarcoma relapsing after completing treatment. *Med Pediatr Oncol* 1987;15(5):254–256.
234. Ferrari S, Brach del Prever A, Palmerini E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):581–584.
235. Navid F, Reikes Willert J, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine ve docetaxel in the treatment of children ve young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113(2):419–425.
236. Rapkin L, Qayed M, Brill P, et al. Gemcitabine ve docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed ve refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):854–858.
237. Fox E, Patel S, Wathen JK, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: Results of the Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration study 003. *Oncologist* 2012;17(3):321–e329.
238. Mora J, Ofelia Cruz C, Parareda A, et al. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine ve docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(10):723–739.
239. Lee EM, Rha SY, Lee J, et al. Phase II study of weekly docetaxel ve fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue ve bone sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:635–642.
240. McCabe MG, Moroz V, Khan M, et al. Results of the first interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent ve primary refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):11007.
241. Saylor RL, III, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric on-

- col- ogy group Phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3463–3469.
242. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan ve cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):795–800.
 243. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric oncology group/children's cancer group phase II study 9457—A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2006;24(1):152–159.
 244. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide ve protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10:840–848.
 245. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide ve intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):132–139.
 246. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan ve temozolomide for Ewing sarcoma: The memorial sloan-kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(6): 1029–1034.
 247. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Vincristine, irinotecan, ve temozolomide in patients with relapsed ve refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1621–1625.
 248. McCabe MG, Kirtan L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECure, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent ve primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):11502.
 249. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, et al. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4354–4362.
 250. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, ve autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2812–2820.
 251. Luksch R, Tienghi A, Sundby Hall K, et al. Primary metastatic ewing's family of tumors: results of the italian sarcoma group ve scandinavian sarcoma group ISG/SSG IV study including myeloablative chemotherapy ve total lung-irradiation. *Ann Oncol* 2012;23(11):2970–2976.
 252. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: A study by the Société des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3997–4002.
 253. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3284–3291.
 254. Dirksen U, Brennan B, Le Deley M-C, et al. High-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy ve lung radiation in Ewing sarcoma with pulmonary metastases: Results of the european ewing tumour working initiative of national groups, 99 trial ve EWING 2008. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3192–3202.
 255. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients: results of the italian sarcoma group/scandinavian group III protocol. *Ann Oncol* 2011;22(5):1221–1227.
 256. Whelan J, Le Deley M-C, Dirksen U, et al. High-dose chemotherapy ve blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 ve Ewing- 2008. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3110–3119.
 257. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, ve etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(1):22–29.
 258. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):11000.
 259. Stegmaier K, Wong JS, Ross KN, et al. Signature-based small molecule screening identifies cytosine arabinoside as an EWS/FLI1 modulator in Ewing sarcoma. *PLoS Med* 2007;4(4):e122.
 260. DuBois SG, Krailo MD, Lessnick SL, et al. Phase II study of intermediate-dose cytarabine in patients with relapsed ve refractory Ewing sarcoma: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3): 324–327.
 261. Erkizan H, Kong Y, Merchant M, et al. A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing's sarcoma. *Nat Med* 2009;15(7):750–756.
 262. Ludwig JA, Federman NC, Meade Anderson P, et al. TK216 for relapsed/ refractory Ewing sarcoma: Interim phase 1/2 results. *J Clin Oncol* 2021; 39(15_suppl):11500.
 263. Grohar PJ, Woldemichael GM, Griffin LB, et al. Identification of an inhibitor of the EWS-FLI1 oncogenic transcription factor by high-throughput screening. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(12):962–978.
 264. Grohar PJ, Glod J, Peer CJ, et al. A phase I/II trial ve pharmacokinetic study of mithramycin in children ve adults with refractory Ewing sarcoma ve EWS-FLI1 fusion transcript. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(3): 645–652.
 265. DuBois SG, Marina N, Glade-Bender J. Angiogenesis ve vascular targeting in Ewing sarcoma: A review of preclinical ve clinical data. *Cancer* 2010;116(3):749–757.
 266. Felgenhauer JL, Nieder ML, Krailo MD, et al. A pilot study of low-dose anti-angiogenesis chemotherapy in combination with standard multiagent chemotherapy for patients with newly-diagnosed metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A children's oncology group (COG) phase II study NCT00061893. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(3):409–414.
 267. Wagner L, Turpin B, Nagarajan R, et al. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, ve temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):1447–1451.
 268. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in advanced Ewing sarcomas ve osteosarcomas: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):446–455.
 269. Yee D, Favoni RE, Lebovic GS, et al. Insulin-like growth factor 1 expression by tumors of neuroectodermal origin with the t(11;22) chromosomal translocation. A potential autocrine growth factor. *J Clin Invest* 1990;86(6):1806–1814.
 270. Prieur A, Tirole F, Cohen P, et al. EWS/FLI-1 silencing ve gene profiling of Ewing cells reveal downstream oncogenic pathways ve a crucial role for repression of insulin-like growth factor binding protein 3. *Mol Cell Biol* 2004;24(16):7275–7283.
 271. Houghton PJ, Morton CL, Gorlick R, et al. Initial testing of a monoclonal antibody (IMC-A12) against IGF-1R by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(7):921–926.
 272. Manara MC, Landuzzi L, Nanni P, et al. Preclinical in vivo study of new insulin-like growth factor-I receptor-specific inhibitor of Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1322–1330.
 273. Martins AS, Mackintosh C, Herrero Martin D, et al. Insulin-like growth factor I receptor pathway inhibition by ADW742, alone or in combination with imatinib, doxorubicin, or vincristine, is a novel therapeutic approach in Ewing tumor. *Clin Cancer Res* 2006;12(11):3532–3540.
 274. Scotlandi K, Benini S, Nanni P, et al. Blockage of insulin-like growth factor-I receptor inhibits the growth of Ewing's sarcoma in athymic mice. *Cancer Res* 1998;58(18):4127–4131.
 275. Malempati S, Weigel B, Ingle AM, et al. Phase I/II trial ve pharmacokinetic study of cixutumumab in pediatric patients with refractory solid tumors ve Ewing sarcoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(3):256–262.
 276. Tolcher AW, Sarantopoulos J, Patnaik A, et al. Phase I, pharmacokinetic, ve pharmacodynamic study of AMG 749, a fully human monoclonal antibody to insulin-like growth factor receptor 1. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5800–5807.
 277. Juergens H, Daw NC, Geoerger B, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type I receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4534–4540.
 278. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: Results of a Phase II sarcoma alliance for research through collaboration study. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4541–4547.
 279. Tap WD, Demetri G, Barnett P, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1849–1856.
 280. DuBois SG, Bender JG, Buxton A, et al. Randomized phase 3 trial of ganitumab added to interval compressed chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma: A report from the children's oncology group (COG). *Connective Tissue Oncology Society*. 2019.
 281. Mateo-Lozano S, Tirado OM, Notario V. Rapamycin induces the fusion-type independent downregulation of the EWS/FLI-1 proteins ve inhibits Ewing's sarcoma cell proliferation. *Oncogene* 2003;22(58):9282–9287.
 282. Houghton PJ, Morton CL, Gorlick R, et al. Stage 2 combination testing of rapamycin with cytotoxic agents by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Mol Cancer Ther* 2010;9(1):101–112.
 283. Mita M, Mita AC, Chu QS, et al. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26(3):361–367.
 284. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 2012;483(7391): 570–577.
 285. Brenner JC, Feng FY, Han S, et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2012;72(7):1608–1613.
 286. Choy E, Butrynski JE, Harmon DC, et al. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:813.
 287. Schafer ES, Rau RE, Berg SL, et al. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children ve adolescents with refractory/recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: A children's on-

- cology group Phase 1 consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28073.
288. Federico SM, Pappo AS, Sahr N, et al. A phase I trial of talazoparib and irinotecan with and without temozolomide in children and young adults with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer* 2020;137:204–213.
 289. Ghisoli M, Barve M, Mennel R, et al. Three-year follow up of GM-CSF/ bi-shRNA-furin DNA-transfected autologous tumor immunotherapy (Vigil) in metastatic advanced Ewing's sarcoma. *Mol Ther* 2016;24(8):1478–1483.
 290. Grohar PJ, Segars LE, Yeung C, et al. Dual targeting of EWS-FLI1 activity and the associated DNA damage response with trabectedin and SN38 synergistically inhibits Ewing sarcoma cell growth. *Clin Cancer Res* 2013;20(5):1190–1203.
 291. Carrie C, Mascard E, Gomez F, et al. Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma: Report of the french society of pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(5):444–449.
 292. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO, Jr., et al. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58(11):2551–2555.
 293. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2015;121(3):467–475.
 294. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(5):465–470.
 295. Daw NC, Laack NN, McIlvaine EJ, et al. Local control modality and outcome for Ewing sarcoma of the femur: A report from the children's oncology group. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3541–3547.
 296. Ahmed SK, Randall RL, DuBois SG, et al. Identification of patients with localized Ewing sarcoma at higher risk for local failure: A report from the children's oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1286–1294.
 297. Ahmed SK, Robinson SI, Arndt CAS, et al. Pelvis Ewing sarcoma: Local control and survival in the modern era. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(9).
 298. Uezono H, Indelicato DJ, Rotondo RL, et al. Treatment outcomes after proton therapy for Ewing sarcoma of the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(5):974–981.
 299. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 2016;61:128–136.
 300. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235–2241.
 301. Seddon BM, Cassoni AM, Galloway MJ, et al. Fatal radiation myelopathy after high-dose busulfan and melphalan chemotherapy and radiotherapy for Ewing's sarcoma: A review of the literature and implications for practice. *Clin Oncol* 2005;17(5):385–390.
 302. Carrie C, Le Deley MC, Claude L. The radiosensitization effect and toxicity of busulfan containing chemotherapy before radiotherapy for Ewing's sarcoma. *Strahlenther Onkol* 2009;185:31.
 303. Bölling T, Dirksen U, Ranft A, et al. Radiation toxicity following busulfan/melphalan high-dose chemotherapy in the EURO-EWING-99 trial: Review of GPOH data. *Strahlenther Onkol* 2009;185(Suppl 2(S2)):21–22.
 304. Lo SS, Sahgal A, Wang JZ, et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Discov Med* 2010;9(47):289–296.
 305. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation therapy: A novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:44–54.
 306. Brown LC, Lester RA, Grams MP, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic and recurrent Ewing sarcoma and osteosarcoma. *Sarcoma* 2014;2014:418270.
 307. Tinkle CL, Singh C, Lloyd S, et al. Stereotactic body radiation therapy for metastatic and recurrent solid tumors in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(5):1396–1405.
 308. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600–1606.
 309. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma: Pediatric oncology group study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574–1580.
 310. Bacci G, Gherlinzoni F, Picci P, et al. Adriamycin-methotrexate high dose versus adriamycin-methotrexate moderate dose as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: A randomized study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(11):1337–1345.
 311. Krailo MD, Ertel I, Makley J, et al. A randomized study comparing high-dose methotrexate with moderate-dose methotrexate as components of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma: A report from the children's cancer study group. *Med Pediatr Oncol* 1987;15(2):69–77.
 312. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: Results of a cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984;2(6):617–624.
 313. Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6(2):329–337.
 314. Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European osteosarcoma intergroup. *J Clin Oncol* 1992;10(10):1579–1591.
 315. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken J, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: A study of the European osteosarcoma intergroup. *Lancet* 1997;350(9082):911–917.
 316. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: A randomized phase III trial of the European osteosarcoma intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):112–128.
 317. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3641–3648.
 318. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: An Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2112–2118.
 319. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2004–2011.
 320. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2008;26(4):633–638.
 321. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002;20(2):426–433.
 322. Le Deley MC, Guinebretière J-M, Gentet J-C, et al. SFOP OS94: A randomized trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer* 2007;43(4):752–761.
 323. Marina NM, Smeland S, Bielack S, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): An open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1396–1408.
 324. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: An effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987;5(8):1191–1198.
 325. Gentet J-C, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French society of paediatric oncology. *Eur J Cancer* 1997;33(2):232–237.
 326. Lee H-y, Shin SJ, Kim HS, et al. Weekly gemcitabine and docetaxel in refractory soft tissue sarcoma: A retrospective analysis. *Cancer Treat Res* 2012;44(1):43–49.
 327. Ebb D, Meyers P, Grier H, et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2545–2551.
 328. Heiner JP, Miraldi F, Kallick S, et al. Localization of GD2-specific monoclonal antibody 3F8 in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1987;47(20):5377–5381.
 329. Murray JL, Cunningham JE, Brewer H, et al. Phase I trial of murine monoclonal antibody 14G2a administered by prolonged intravenous infusion in patients with neuroectodermal tumors. *J Clin Oncol* 1994;12(1):184–193.
 330. Yu AL, Uttenreuther-Fischer MM, Huang C-S, et al. Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2169–2180.
 331. Hingorani P, Krailo MD, Buxton A, et al. Phase II study of antidisialoganglioside antibody, dinutuximab, in combination with GM-CSF in patients with recurrent osteosarcoma (AOST1421): A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):10508.
 332. Kleiner ES, Gano JB, Johnston DA, et al. Efficacy of liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* 1995;18(2):93–99.
 333. Chou AJ, Kleiner ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the children's oncology group. *Cancer* 2009;115(22):5339–5348.
 334. Müller CR, Smeland S, Bauer HCF, et al. Interferon-alpha as the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma: Long term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol* 2005;44(5):475–480.
 335. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good his-

- to-logic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2279–2287.
336. Merchant MS, Wright M, Baird K, et al. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;22(6):1364–1370.
 337. Kopp LM, Malempati S, Krailo M, et al. Phase 2 trial of the GPNMB- targeted antibody-drug conjugate, glembatumumab vedotin (CDX-011) in recurrent osteosarcoma AOST1521: A report from the children's oncology group (COG). *Eur J Cancer* 2019;121:177–183.
 338. Heymann D, Ory B, Gouin F, et al. Bisphosphonates: New therapeutic agents for the treatment of bone tumors. *TRENDS Mol Med* 2004; 10(7):337–343.
 339. Meyers PA, Healey JH, Chou AJ, et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer* 2011;117(8):1736–1744.
 340. Goldsby RE, Fan TM, Villaluna D, et al. Feasibility ve dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report of the children's oncology group. *Eur J Cancer* 2013;49:2384–2391.
 341. Piperno-Neumann S, Le Deley M-C, Rédini F, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy ve surgery to treat osteosarcoma (OS2006): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8): 1070–1080.
 342. Arndt CAS, Koshkina NV, Inwards CY, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: Effects on disease-free survival ve immunomodulation. A report from the children's oncology group. *Clin Cancer Res* 2010;16(15):4024–4030.
 343. Chou AJ, Gupta R, Bell MD, O'Day Riewe K, Meyers PA, Gorlick R. Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(4):580–586.
 344. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed ve unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: An Italian sarcoma group study. *Ann Oncol* 2012;23:508–516.
 345. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Efficacy ve safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: A non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):120–133.
 346. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1424–1431.
 347. Ogawa Y, Takahashi T, Kobayashi T, et al. Mechanism of apoptotic resistance of human osteosarcoma cell line, HS-Os-1, against irradiation. *Int J Mol Med* 2003;12(4):453–458.
 348. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: Experience of the cooperative osteosarcoma study group. *J Clin Oncol* 2003;21(2):334–341.
 349. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, et al. Osteosarcoma of the spine: Experience of the cooperative osteosarcoma study group. *Cancer* 2002;94(4):1069–1077.
 350. Machak GN, Tkachev SI, Solov'yev YN, et al. Neoadjuvant chemotherapy ve local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clinic Proc* 2003;78(2):147–155.
 351. Kamada T, Imai R, Serizawa I. Carbon ion radiotherapy in bone ve soft tissue sarcoma. *Proc NRS-MD Anderson Symp Clin Issues Particle Therapy*; 2008. pp. 24–29.
 352. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011; 117(19):4522–4530.
 353. Parsai S, Juloori A, Angelov L, et al. Spine radiosurgery in adolescents ve young adults: early outcomes ve toxicity in patients with metastatic Ewing sarcoma ve osteosarcoma. *J Neurosurg: Spine* 2019;1–8.
 354. Longhi A, Errani C, Gonzales-Arabio D, et al. Osteosarcoma in patients older than 65 years. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5368–5373.
 355. Ganjoo KN, Patel S. The treatment outcome for adult patients with Ewing's sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2013;15(4):372–377.
 356. Levy JC, Temple HT, Mollabashy A, et al. The causes of pain in benign solitary enchondromas of the proximal humerus. *Clin Orthop Relat Res* 2005;431:181–186.
 357. Bus MPA, Campanacci DA, Albergo JL, et al. Conventional primary central chondrosarcoma of the pelvis: Prognostic factors ve outcome of surgical treatment in 162 patients. *J Bone Joint Surg* 2018;100-A(4):316–325.
 358. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, et al. Periosteal osteosarcoma—A European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005;41(18):2806–2811.
 359. Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, et al. Periosteal osteosarcoma: Long-term outcome ve risk of late recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2006;453:314–317.
 360. Weddington WW, Jr., Segreaves KB, Simon MA. Psychological outcome of extremity sarcoma survivors undergoing amputation or limb salvage. *J Clin Oncol* 1985;3(10):1393–1399.
 361. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, et al. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg* 1986;68-A(9):1331–1337.
 362. Harris IE, Leff AR, Gitelis S, et al. Function after amputation, arthrodesis, or arthroplasty for tumors about the knee. *J Bone Joint Surg* 1990;72-A(10):1477–1485.
 363. Rougraff BT, Simon MA, Kniesel JS, et al. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur: A long-term oncological, functional, ve quality-of-life study. *J Bone Joint Surg* 1994;76-A(5):649–656.
 364. Davis AM, Devlin M, Griffin AM, et al. Functional outcome in amputation versus limb sparing of patients with lower extremity sarcoma: A matched case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(6): 615–618.
 365. Refaat Y, Gunnoe J, Hornicek FJ, et al. Comparison of quality of life after amputation or limb salvage. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:298–305.
 366. Kong C-B, Song WS, Cho WH, et al. Local recurrence has only a small effect of survival in high-risk extremity osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(5):1482–1490.
 367. Grimer RJ, Carter SR, Pynsent PB. The cost effectiveness of limb salvage for bone tumours. *J Bone Joint Surg* 1997;79-B:558–561.
 368. O'Donnell RJ, Burch S. Hemipelvectomy ve hemicorporectomy: Hindquarter amputation. In: Ames CP, Boriani S, Jandial R, eds. *Spine ve Spinal Cord Tumors*. AMP/CRC Press; 2013:759–766.
 369. Burgess EM, Romano RL. The management of lower extremity amputees using immediate postsurgical prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 1968;57:137–146.
 370. Burgess EM. Immediate postsurgical fitting: A system of amputee management. *Phys Ther* 1971;51(2):139–143.
 371. Folsom D, King T, Rubin JR. Lower-extremity amputation with immediate postoperative prosthetic placement. *Am J Surg* 1992;164(4):320–322.
 372. Harrington IJ, Lexier R, Woods JM, et al. A plaster-pylon technique for below-knee amputation. *J Bone Joint Surg* 1991;73-B(1):76–78.
 373. Nystrom LM, Morcuende JA. Expanding endoprosthesis for pediatric musculoskeletal malignancy: Current concepts ve results. *Iowa Orthop J* 2010;30:141–149.
 374. Henderson ER, Pepper AM, Marulanda G, et al. Outcome of lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after bone tumor resection in children. *J Bone Joint Surg* 2012;94-A(6):537–547.
 375. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, et al. Malignant tumor of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia: Endoprosthetic replacement or rotationplasty. Functional outcome ve quality-of-life measurements. *J Bone Joint Surg* 1999;81-A(4):462–467.
 376. Cammisia FP, Glasser DB, Otis JC, et al. The Van Nes tibial rotationplasty: A functionally viable reconstructive procedure in children who have a tumor of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg* 1990;72-A(10):1541–1547.
 377. Gupta SK, Alassaf N, Harrop AR, et al. Principles of rotationplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20(10):657–667.
 378. Sauerbruch F. Die extirpation des femur mit umkipplastik des unter-schenkels. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1922;169:1–12.
 379. Van Nes CP. Transplantation of the tibia ve fibula to replace the femur following resection: "Turn-up-plasty" of the leg. *J Bone Joint Surg* 1948;30-A(4):854–858.
 380. McDonald DJ, Scott SM, Eckardt JJ. Tibial turn-up for long distal femoral bone loss. *Clin Orthop Relat Res* 2001;383:214–220.
 381. Srinivasan SS, Carty MJ, Calvaresi PW, et al. On prosthetic control: A regenerative agonist-antagonist myoneural interface. *Sci Robot* 2017; 2(6): eaan2971.
 382. Clites TR, Carty MJ, Ullauri JB, et al. Proprioception from a neurally controlled lower-extremity prosthesis. *Sci Transl Med* 2018;10(443):eaap8373.
 383. Clites TR, Herr HM, Srinivasan SS, et al. The Ewing amputation: The first human implementation of the agonist-antagonist myoneural interface. *PRS Glob Open* 2018;6(11):e1997.
 384. Herr HM, Clites TR, Srinivasan S, et al. Reinventing extremity amputation in the era of functional limb restoration. *Ann Surg* 2021;273(2):269–279.
 385. Srinivasan SS, Gutierrez-Arango S, Teng AC-E, et al. Neural interfacing architecture enables enhanced motor control ve residual limb functionality postamputation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(9):e201955118.
 386. Srinivasan SS, Herr HM, Clites TR, et al. Agonist-antagonist myoneural interfaces in above-knee amputation preserve distal joint function ve perception. *Ann Surg* 2021;273(3):e115–e118.
 387. Carty MJ, Herr HM. The agonist-antagonist myoneural interface. *Hand Clin* 2021;37(3):435–445.
 388. Herr H, Carty MJ. The agonist-antagonist myoneural interface. *Tech Orthop* 2021;36(4):337–344.
 389. Dumanian GA, Ko JH, O'Shaughnessy KD, et al. Targeted reinnervation for transhumeral amputees: Current surgical technique ve update on results. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(3):863–869.
 390. Kuiken TA, Li G, Lock BA, et al. Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms. *J Am Med Association* 2009;301(6):619–628.
 391. Hargrove LJ, Simon AM, Young AJ, et al. Robotic leg control with EMG decoding in an amputee with nerve transfers. *N Engl J Med* 2013;369(13): 1237–1242.

392. Dumanian GA, Potter BK, Miotin LM, et al. Targeted muscle reinnervation treats neuroma ve phantom pain in major limb amputees: A randomized clinical trial. *Ann Surg* 2019;270(2):238–246.
393. Kubiak CA, Kemp SWP, Cederna PS. Regenerative peripheral nerve interface for management of postamputation neuroma. *JAMA Surg* 2018;153(7):681–682.
394. Vu PP, Irwin ZT, Bullard AJ, et al. Closed-loop continuous hand control via chronic recording of regenerative peripheral nerve interfaces. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2018;26(2):515–526.
395. Kubiak CA, Kemp SWP, Cederna PS, et al. Prophylactic regenerative peripheral nerve interfaces to prevent postamputation pain. *Plast Reconstr Surg* 2019;144(3):421e–430e.
396. Srinivasan SS, Diaz M, Carty M, et al. Towards functional restoration for persons with limb amputation: A dual-stage implementation of regenerative agonist-antagonist myoneural interfaces. *Sci Rep* 2019;9:1–10.
397. Vu PP, Vaskov AK, Irwin ZT, et al. A regenerative peripheral nerve interface allows real-time control of an artificial hand in upper limb amputees. *Sci Transl Med* 2020;12(533):1–11.
398. Kumar NG, Cederna PS, Kung TA. Regenerative peripheral nerve interfaces for advanced prosthetic control ve mitigation of postamputation pain. *Techn Orthop* 2021;36(4):321–328.
399. Brånemark P-I, ed. The osseointegration book: From calvarium to calcaneus. Quintessenz Verlags-GmbH; 2005.
400. Aschoff H-H, Juhnke D-L. Endo-exo-prothesen: Osseointegrierte, perkutan ausgeleitete implantate zur rehabilitation nach gliedmaßenamputation. *Unfallchirurg* 2016;119:421–427.
401. Hoellwarth JS, Tetsworth K, Rozbruch SR, et al. Osseointegration for amputees: Current implants, techniques, ve future directions. *JBJS Rev* 2020;8(3):1–10.
402. Hoellwarth JS, Tetsworth K, Akhtar MA, et al. Transcutaneous osseointegration for amputees: Lessons from the past of relevance to the future. *Bone Joint Res* 2021;10(10):690–692.
403. Hoellwarth JS, Tetsworth K, Akhtar MA, et al. The clinical history ve basic science origins of transcutaneous osseointegration for amputees. *Adv Orthop* 2022;2022:7960559.
404. Sabharwal S, Shores JT, Forsberg JA. Osseointegration. *Techn Orthop* 2021;36(4):349–352.
405. Zaid MB, O'Donnell RJ, Potter BK, et al. Orthopaedic osseointegration: State of the art. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27(22):e977–e985.
406. Hagberg K, Brånemark R. One hundred patients treated with osseointegrated transfemoral amputation prostheses—Rehabilitation perspective. *J Rehabil Res Dev* 2009;46(3):331–344.
407. Brånemark R, Berlin Ö, Hagberg K, et al. A novel osseointegrated percutaneous prosthetic system for the treatment of patients with transfemoral amputation: A prospective study of 51 patients. *Bone Joint J* 2014;96-B(1):106–113.
408. Zaid MB, Wustrack RL, Garibaldi M, et al. Prospective study of percutaneous bone-anchored implants in transfemoral amputees: Brain-machine platform technology for external prosthetic control ve feedback. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2019;2019:13–16.
409. Brånemark RP, Hagberg K, Kulbacka-Ortiz K, et al. Osseointegrated percutaneous prosthetic system for the treatment of patients with transfemoral amputation: A prospective five-year follow-up of patient-reported outcomes ve complications. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27(16):e743–e751.
410. Hoyt BW, Walsh SA, Forsberg JA. Osseointegrated prostheses for the rehabilitation of amputees (OPRA): Results ve clinical perspective. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(1):17–25.
411. Al Muderis M, Lu W, Tetsworth K, et al. Single-stage osseointegrated reconstruction ve rehabilitation of lower limb amputees: The osseointegration group of Australia accelerated protocol-2 (OGAAP-2) for a prospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7(3):e013508.
412. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190009A.pdf.
413. Ortiz-Catalan M, Håkansson B, Brånemark R. An osseointegrated human-machine gateway for long-term sensory feedback ve motor control of artificial limbs. *Sci Transl Med* 2014;6(257):1–8.
414. Mastinu E, Doguet P, Botquin Y, et al. Embedded system for prosthetic control using implanted neuromuscular interfaces accessed via an osseointegrated implant. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2017;11(4):867–877.
415. Mastinu E, Engles LF, Clemente F, et al. Neural feedback strategies to improve grasping coordination in neuromusculoskeletal prostheses. *Sci Rep* 2020;10:1–12.
416. Ortiz-Catalan M, Mastinu E, Sasso P, et al. Self-contained neuromuscular arm prostheses. *N Engl J Med* 2020;382(18):1732–1738.
417. Capanna R, Campanacci DA, Belot N, et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results ve comparison with alternative techniques. *Orthop Clin North Am* 2007;38(1):51–60.
418. Ghert M, Colterjohn N, Manfrini M. The use of vascularized fibular grafts in skeletal reconstruction for bone tumors in children. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15(10):577–587.
419. Houdek MT, Bayne CO, Bishop AT, et al. The outcome ve complications of vascularised fibular grafts. *Bone Joint J* 2017;99-b(1):134–138.
420. Tomford WW. Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg* 1995;77-A(11):1742–1754.
421. Fox EJ, Hau MA, Gebhardt MC, et al. Long-term followup of proximal femoral allografts. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:106–113.
422. Ogilvie CM, Crawford EA, Hosalkar HS, et al. Long-term results for limb salvage with osteoarticular allograft reconstruction. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(10):2685–2690.
423. Hejna MJ, Gitelis S. Allograft prosthetic composite replacement for bone tumors. *Semin Surg Oncol* 1997;13(1):18–24.
424. Henderson ER, Groundland JS, Pala E, et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: Retrospective review of five institutions ve a literature review. *J Bone Joint Surg* 2011;93-A(5):418–429.
425. Cristofolini L, Bini SA, Toni A. In vitro testing of a novel limb salvage prosthesis for the distal femur. *Clin Biomech* 1998;13(8):608–615.
426. Bini SA, Johnston JO, Martin DL. Compliant prestress fixation in tumor prostheses: Interface retrieval data. *Orthopedics* 2000;23(7):707–712.
427. Avedian RS, Goldsby RE, Kramer MJ, et al. Effect of chemotherapy on initial compressive osseointegration of tumor endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:48–53.
428. O'Donnell RJ. Compressive osseointegration of modular endoprostheses. *Curr Opin Orthop* 2007;18(6):590–603.
429. Kramer MJ, Tanner BJ, Horvai AE, et al. Compressive osseointegration promotes viable bone at the endoprosthetic interface: Retrieval study of Compress® implants. *Int Orthop* 2008;32(5):567–571.
430. Tyler WK, Healey JH, Morris CD, et al. Compress® periprosthetic fractures: Interface stability ve ease of revision. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(11):2800–2806.
431. Abrams GD, Gajendran VK, Mohler DG, et al. Surgical technique: Methods for removing a Compress® compliant prestress implant. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(4):1204–1212.
432. Bhangu AA, Kramer MJ, Grimer RJ, et al. Early distal femoral endoprosthetic survival: Cemented stems versus the Compress® implant. *Int Orthop* 2006;30(6):465–472.
433. O'Donnell RJ. Compressive osseointegration of tibial implants in primary cancer reconstruction. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(11):2807–2812.
434. Farfalli GL, Boland PJ, Morris CD, et al. Early equivalence of uncemented press-fit ve femoral Compress® femoral fixation. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(11):2792–2799.
435. Peditke AC, Wustrack RL, Fang AS, et al. Aseptic failure: How does the Compress® implant compare to cemented stems? *Clin Orthop Relat Res* 2011;470(3):735–742.
436. Healey JH, Morris CD, Athanasian EA, et al. Compress® knee arthroplasty has 80% 10-year survivorship ve novel forms of bone failure. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(3):774–783.
437. Calvert GT, Cummings JE, Bowles AJ, et al. A dual-center review of compressive osseointegration for fixation of massive endoprosthetics: 2- to 9-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(3):822–829.
438. Goldman LH, Morse LJ, O'Donnell RJ, et al. How often does spindle failure occur in compressive osseointegration endoprostheses for oncologic reconstruction? *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(7):1714–1723.
439. Kagan R, Adams J, Schulman C, et al. What factors are associated with failure of compressive osseointegration fixation? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):698–704.
440. Monument MJ, Bernthal NM, Bowles AJ, et al. What are the 5-year survivorship outcomes of compressive endoprosthetic osseointegration fixation of the femur? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):883–890.
441. Zimel MN, Farfalli GL, Zindman AM, et al. Revision distal femoral arthroplasty with the Compress® prosthesis has a low rate of mechanical failure at 10 years. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(2):528–536.
442. Groundland J, Brown JM, Monument M, et al. What are the long-term surgical outcomes of compressive endoprosthetic osseointegration of the femur with a minimum 10-year follow-up period? *Clin Orthop Relat Res* 2021;480(3):539–548.
443. Weisstein JS, Goldsby RE, O'Donnell R. Oncologic approaches to pediatric limb preservation. *J Am Acad Orthop Surgeons* 2005;13(8):544–554.
444. Miller BJ, Lynch CF, Buckwalter JA. Conditional survival is greater than overall survival at diagnosis in patients with osteosarcoma ve Ewing's sarcoma. *Clin Orthopaed Relat Res* 2013;471(11):3398–3404.
445. Garner HW, Kransdorf MJ, Peterson JJ. Posttherapy imaging of musculoskeletal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1307–1323.
446. Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, et al. Palliative treatment for advanced or metastatic osteosarcoma. *Israel Med Association J* 2004;6(1):34–38.
447. Errani C, Longhi A, Rossi G, et al. Palliative therapy for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Therapy* 2011;11(2):217–227.

Bölüm 9 CİLT KANSERLERİ

62 Cilt Kanserleri

Sherry H. Yu, Melissa Rasar Young, David J. Leffell, ve Sean R. Christensen
Çevirenler : Halil Çelik, Ahmet Sezer

GİRİŞ

Beş Amerikalıdan birinin yaşamı boyunca non-melanom cilt kanserine(NMSC) yakalanacağı tahmin edilir. 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) NMCK yıllık insidansı 5 milyondan fazla olup akciğer kanseri, meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanserine göre daha yüksek insidansa sahipti¹⁻³. Bu metnin amaçları doğrultusunda NMSC şu şekilde tanımlanır: bazal hücreli karsinom (BCC), skuamöz hücreli karsinom (SCC), ve Merkel hücresi dahil daha az yaygın olan diğer kutanöz kanserler karsinom (MCC) ve sebase karsinom (SC). Güneşin ve ultraviyole(UV) ışınlarının zararlı etkilerine ilişkin toplumsal farkındalığın artmasına rağmen UV maruziyeti arttıkça görülme sıklığı artmaya devam ediyor. Artan NMSC'nin sıklığı popülasyondaki yaş değişiminden kaynaklanır (NMSC görülme sıklığı yaşla birlikte artar), yüksek ortam güneş ışıması ve doğal veya yapay UV'ye maruz kalma. Prognoz hasta özellikleri yanı sıra lezyonun biyolojisine ve lokalizasyonuna bağlıdır.

NMSC'nin ekonomik etkileri dikkate değerdir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde cilt kanser tedavisinde her yıl 10 milyar dolardan fazla para harcanıyor. Cilt kanseri harcamalarına ilişkin başka bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri Medicare 8,1 milyar dolar yıllık bir maliyet tahmin ediyor⁴. Buna, giderek yaygınlaşan aktinik keratoz (AK) gibi prekanseröz lezyonların tedavisinin maliyeti de ekleniyor. Çoğunlukla tedavi edilebilen bu hastalıkların önlenmesi ve erken tespiti kritiktir. Program bilinen riskin azaltılmasını, erken teşhis ve tedavinin önemi konusunda hasta eğitimi ve sürekli daha etkin ve doku koruyucu tedavileri araştırmayı amaçladı.

Non-Melanom Cilt Kanseri Tanısı

Her ne kadar birçok NMSC klasik klinik bulgularla ortaya çıksa da nodülarite, doku kırılabilirliği ve eritem gibi durumlarda kesin tanı ancak doku biyopsisi ile konulabilir. Yeterli doku Non travmatik bir şekilde alınan örnekler histopatolojik tanı için kritik öneme sahiptir. Deri biyopsileri tıraşlanarak, punch veya fusiform eksizyon ile alınabilir. Yapılan biyopsinin tipi primer lezyonun morfolojisine ve klinik ayırıcı tanısına dayanmalıdır. Yükselmiş vakalarda tıraş biyopsisi genellikle yeterlidir, nodüler BCC ve SCC gibi lezyonlar veya düz, süperfisyal lezyonlar SCC in situ (SCCIS) gibi. Punch biyopsisi dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) gibi daha derin dermal veya subkütanöz yayılımı olan lezyonlar için uygundur. Eksizyonel biyopsi iyi huylu dermatofibrom ve malign fibröz tümör arasında ayırım yapmak gibi genel tümör mimarisinin morfolojik değerlendirmesinin önemli olduğu durumlarda dermal nodülün tanısı için gerekli olabilir. cilt kanserlerinin çoğu için ek teşhis prosedürleri gerekli değildir. Ciddi derecede derin invazyon veya bölgesel ve uzak

metastaz riski olan yüksek riskli lezyonlar hastalığın boyutunu tanımlamak için ek görüntüleme testlerinden fayda görebilir. Temel cilt biyopsisi teknikleri Şekil 62.1'de gösterilmektedir. Bu prosedürler genellikle nonsteril koşullar altında lokal anestezi ile, çoğunlukla lidokainin seyreltik epinefrin ile lokal infiltrasyon yoluyla gerçekleştirilir. Tıraş biyopsileri için kullanım

Biyopsi derinliğini ayarlamak için operatör tarafından hassas bir şekilde yönlendirilebilen, sterilize edilmiş esnek bir tıraş bıçağının kullanılması tercih edilir, sıklıkla 15 numara neşter kullanımına göre daha üstündür. İşlemden sonra, alüminyum klorür (%20), ferrik subsülfatın (Monsel çözeltisi) topikal uygulanmasıyla veya elektrokoterle yeterli hemostaz sağlanır. Ferrik subsülfatın ciltte kalıcı dövmelere yol açabilir, bu yüzden daha sonrasında definitif cerrahi olasılığı yüksek olmadığı sürece yüzde kullanılmaması gerektiğini unutmamalıyız. Punch biyopsisi trefin veya punch biyopsi aracı kullanılarak gerçekleştirilir. Operatör trepanın dönme veya bükülme hareketini kullanarak yüzeysel yağ doku seviyesine kadar dairesel bir kesi yapar. Rahat cilt gerginlik hatlarına dik olarak uygulanan çekiş, kapatma sırasındaki fazlalığı en aza indirir. Yara kapanması çıkarılabilecek basit dikişlerin yerleştirilmesiyle anatomik bölgeye bağlı olarak 7 ila 14 gün içinde olabilir. Punch biyopsisi küçükse ve kozmetik açıdan önemli bir bölgede değilse, ortaya çıkan biyopsi yarası sıklıkla ikinci kez çok iyi iyileşebilir. Daha derin lezyonlar için veya patolojik tanının karmaşık olduğu vakalarda tanı için gerekli lezyonun tamamının veya bir kısmının tam kalınlıkta eksizyonu yapılabilir. Steril koşullar altında lokal anestezi sağlandıktan sonra, subkutan seviyesine kadar elips şeklinde bir kesi yapmak için neşter kullanılır. İhtiyaca göre tamponlama ile hemostaz sağlanır ve yara emilebilir ve ihtiyaç halinde çıkarılabilir epidermal kullanılarak katmanlı bir şekilde kapatılır.

Genel Prensipler ve Modalitelerin Yönetimi

Cilt kanserinin tedavisi histolojik ve tümörün biyolojik yapısı, anatomik bölgesi, alta yatan neden, hastanın tıbbi durumu ve tümörün primer veya tekrarlayan olup olmadığına göre yönetilir. Tanısal biyopsinin doğru yorumlanması uygun klinik yönetim için gereklidir. Tümörün biyolojik agresifliğine bağlı olarak cilt kanserleri eksize edilebilir veya bazı yüzeysel tümörler veya prekanseröz lezyon vakalarında daha az invaziv bir şekilde elimine edilebilir. Cerrahi seçenekler arasında geleneksel eksizyon ve Mohs mikrografik cerrahi (MMS) yer alır. Yıkıcı yöntemler arasında küretaj veya elektrodessikasyon (C&D), kriyocerrahi, fotodinamik (PDT) ve lazer cerrahisi tedavisi yer alır. Diğer teknikler topikal tedavi (örn., imikimod, 5-fluorourasil [5-FU]), intralezyonel tedavi (5-FU, metotreksat veya interferon), sistemik kemoterapi veya immünoterapi ve radyasyon

tasyonları vardı.²⁴⁶ 5 AFX ve 5 PDS ile ilgili yakın tarihli bir başka çalışma, sık TP53 mutasyonlarının yanı sıra CDKN2A, HRAS, KNSTRN ve PIK3CA gen mutasyonlarını gösterdi.²⁴⁷ Kronik UV maruziyetine ek olarak, AFX'in patogenezi iyonlaştırıcı radyasyon ve immünosupresyon ile ilişkilendirilmiştir. Tümörler lokal iyonlaştırıcı radyasyondan 10 ila 15 yıl sonra ortaya çıkabilir. İmmünsüprese organ nakli alıcılarında artmış bir AFX insidansı gözlenmiştir ve kronik lenfositik lösemili bir hastada metastatik AFX bildirilmiştir.

Klinik ve Patolojik Özellikler

AFX ve PDS genellikle açık tenli bireylerin aktinik olarak hasar görmüş cildinde asemptomatik, sıklıkla hızlı büyüyen, kubbe şeklinde papül veya ince epidermis ile kaplı nodül şeklinde ortaya çıkar. Sunumda ortalama boyut 1 ila 2 cm'dir. Seroskanguinöz kabuk veya ülserasyon gibi ikincil değişiklikler mevcut olabilir. Klinik görünüm ayırt edici değildir ve lezyonun klinik ayırıcı tanısı sıklıkla piyoenik granülom, SCC, BCC, amelanotik melanom, MCC ve kutanöz metastazı içerir. AFX ve PDS, diğer NMSC'lerin ayarında bulunabilir.

Histolojik olarak, bu tümörler önemli heterojenlik gösterebilir. Dermal bazal AFX'in daha klasik özellikleri arasında, orta miktarda sitoplazmaya sahip atipik iğ şeklindeki hücrelerin proliferasyonu ve kollajen veya bazen mikroid stroma içinde gelişigüzel bir şekilde düzenlenmiş, bol miktarda soluk boyanan vakuollü sitoplazmaya sahip büyük histiyosit benzeri atipik hücreler yer alır.²⁴⁸ Neoplastik hücreler büyük, pleomorfik ve heterokromatik "tuhaf görünümlü" çekirdeğe sahiptir ve bazıları çok çekirdekli. Çok sayıda tipik ve atipik mitotik figür vardır. Bazı hücreler lipid damlacıkları içerebilir. Dermal proliferasyonun üzerindeki epidermis genellikle ülser olur. Hem iğ şeklindeki hem de histiyosit benzeri hücreler vimentin için pozitif olarak boyanırken, CD68, CD10 ve prokollajen-1 sıklıkla, ancak evrensel olarak değil, AFX'te pozitifdir. HMB-45 ve S100 için boyaların yanı sıra sitokeratin boyaları negatiftir, bu da bu lezyonu sırasıyla iğsi hücreli melanom ve SCC'den ayırır.²⁴⁸ Endotel hücrelerinin ve hematopoietik progenitor hücrelerin bir belirteci olan CD34 için boyama da negatiftir.²⁴⁹

PDS benzer morfoloji gösterir, ancak subkutis ve/veya daha derin yapıların geniş tutulumu, tümör nekrozu alanları ve muhtemelen lenfovasküler veya perinöral invazyon dahil olmak üzere daha agresif histolojik özelliklere sahiptir.²⁵⁰ Atipik mitozlar sıklıkla görülür.²⁴⁵

Prognoz ve Yönetim

AFX'lerin çoğunluğu lokal invaziv tümörlerdir ve prognozu iyidir. AFX'in birincil tedavisi WLE veya MMS ile cerrahi olarak çıkarılmasıdır. WLE ile MMS'yi karşılaştıran 45 hastadan oluşan geniş bir retrospektif seride, WLE ile tedavi edilen 25 olgunun %12'sinde ortalama 73.6 aylık takip süresi boyunca nüksler gözlenmiştir.²⁵¹ Bu hastalardan birinde parotis bezinin metastatik tutulumu meydana geldi ve genel bölgesel metastatik oran %4'tü. Buna karşılık, MMS ile tedavi edilen hastalarda ortalama 29.6 aylık bir takip süresi boyunca nüks veya metastaz gözlenmemiştir. Diğerleri, AFX'in MMS ile tedavisinden sonra benzer şekilde olumlu sonuçlar bildirmiştir.^{252,253} Yazarlar, üstün marj kontrolü ve normal dokunun korunması nedeniyle AFX için MMS kullanımı tercih etmektedir.

Literatürde %1 ile %5 arasında değişen oranlarda AFX metastazı bildirilmiştir. Sekiz metastatik AFX vakasından oluşan bir seride, kötü prognostik göstergeler vasküler invazyon, nüks, derin doku penetrasyonu, nekroz ve immünosupresyon içeriyordu.^{253,254} Bununla birlikte, bu vakalar genellikle daha derinde oturuyordu ve daha geniş subkutan tutulumu sahipti ve şimdi muhtemelen PDS ile tutarlı olarak kabul edilmektedir.²⁴⁵ 18 PDS'lik daha yeni bir vaka serisi, önemli ölçüde daha yüksek lokal nüks (%20) ve metastaz (%20) oranlarını düşündürmektedir.²⁴⁹ AFX arasındaki ilişki nedeniyle ve PDS ve uygulamanın yönetimi ve takibi, tutulum derinliğine dayanan nihai tanı belirlemesi, tümör tamamen çıkarılana ve değerlendirilene kadar saklanmalıdır.

Solid organ nakli alıcılarında 12 AFX vakası ve şu anda PDS olarak adlandırılan 4 vaka üzerinde yapılan çok kurumlu, retrospektif bir çalışma, immün sistemi baskılanmış hastalarda çok daha yüksek bir nüks ve metastaz oranı olduğunu göstermiştir.²⁵⁵ AFX tanısı alan hastaların RR'si %25 idi ve PDS'li dört hastadan ikisinde lokal nüks gelişti. Üçünde uzak metastaz gelişti ve üçü hastalıktan öldü.²⁵⁵

Rezektabl olmayan, tekrarlayan veya metastatik hastalık durumunda, radyasyon tedavisi veya kemoterapi ile adjuvan tedavi düşünülmelidir. Net bir kılavuz yoktur ve geleneksel kemoterapinin büyük ölçüde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır.²⁴⁵ Ras aktive edici mutasyonlar, hedeflenen moleküler inhibitörlerin gelecekteki tedavi için umut vaat edebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. Lancet 2010; 375:673–685.
- Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Arch Dermatol 2010; 146(3):283–287.
- Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. JAMA Dermatology 2015;151(10):1081–1086.
- Ruiz ES, Morgan FC, Zigler CM, et al. Analysis of national skin cancer expenditures in the United States Medicare population, 2013. J Am Acad Dermatol 2019;80(1):275–278.
- Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. Nat Clin Pract Oncol 2007;4(8):462–469.
- Connolly SM, Connolly SM, Baker DR, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: A report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. J Am Acad Dermatol 2012;67(4):531–550.
- Tierney EP, Hanke CW. Cost effectiveness of Mohs micrographic surgery: Review of the literature. J Drugs Dermatol 2009;8(10):914–22.
- Salasche SJ. Status of curettage and desiccation in the treatment of primary basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1984;10(2 Pt 1):285–287.
- Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al. Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: An ASTRO clinical practice guideline. Pract Radiation Oncol. 2020;10(1):8–20.
- Halpern JN. Radiation therapy in skin cancer. A historical perspective and current applications. Dermatol Surg 1997;23(11):1089–1093.
- FitzGerald TJ, Jodoin MB, Tillman G, et al. Radiation therapy toxicity to the skin. Dermatol Clin 2008;26(1):161–172.
- Kim AJ, Suh JD, Sercarz JA, et al. Salvage surgery with free flap reconstruction: Factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. Laryngoscope 2007;117(6):1019–1023.
- Veness MJ. The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. J Med Imaging Radiat Oncol 2008;52(3):278–286.
- Célestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. J Am Acad Dermatol 2008;58(4):585–591.
- Czarnecki C, Czarnecki D, Carroll S. Imiquimod treatment associated with a reduction in new skin cancer formation. Clin Exp Dermatol 2009; 34(1):92.
- Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: A systematic review. Arch Dermatol 2009;145(12):1431–1438.
- Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. J Drugs Dermatol 2003;2(6): 669–673.
- Huber A, Huber JD, Skinner RB Jr, et al. Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: An open-label series. Dermatol Surg 2004;

- 30(3):429–430.
19. Junkins-Hopkins JM. Imiquimod use in the treatment of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:865–867. Available at <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019096220901055X>.
20. Stockfleth E. Topical management of actinic keratosis vs field cancerisation. *G Ital Dermatol Venerol* 2009;144(4):459–462.
21. Tierney E, Barker A, Ahdout J, et al. Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous neoplasia, inflammatory disorders, ve photoaging. *Dermatol Surg* 2009;35(5):725–746.
22. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: A review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses ve nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007;156(5):793–801.
23. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):125–143.
24. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12):CD004415.
25. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015;25(4):296–311.
26. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: A 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161(Suppl 3):78–84.
27. Van Der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, et al. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2546–2548.
28. Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, et al. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health* 2012;15(2):261–268.
29. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, et al. Indoor tanning ve risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(4):552–562.
30. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1240–1250.
31. Epstein EH. Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8(10):743–754.
32. Bale AE, Gailani MR, Leffell DJ. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J Invest Dermatol* 1994;103:126S–130S.
33. Grossman D, Leffell DL. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer: New understanding. *Arch Dermatol* 1997;133(10):1263–1270.
34. Situm M, Buljan M, Bulat V, et al. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2008;32(Suppl 2):167–170.
35. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: Genetics ve molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002;146(Suppl 61):17–19.
36. Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S, et al. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(9):4216–4220.
37. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: Histological classification ve body-site distribution. *Br J Dermatol* 2006;155(2):401–407.
38. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: A dermatopathological ve molecular biological update. *Br J Dermatol* 2003;148(2): 195–202.
39. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123(3):340–344.
40. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). *J Am Acad Dermatol* 1991;24(2 Pt 1):161–175.
41. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol* 1991;24(1):1–13.
42. Ackerman AB, Gottlieb GJ. Fibroepithelial tumor of pinkus is trichoblastic (Basal-cell) carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005;27(2):155–159.
43. Work Group: Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3):540–559.
44. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic basal cell carcinoma: Four case reports, review of literature, ve immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):45–51.
45. Jefford M, Kiffer JD, Somers G, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Rapid symptomatic response to cisplatin ve paclitaxel. *ANZ J Surg* 2004;74(8): 704–705.
46. Sonia Batra R, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2002;138(8):1043–1051.
47. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage ve electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 1984;11(5 Pt 1):808–814.
48. Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage ve electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):91–95.
49. Kopf AW, Bart RS, Schragr D, et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977;113(4):439–443.
50. Hendrix JD, Parlette HL. Duplicious growth of infiltrative basal cell carcinoma: Analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study. *Dermatol Surg* 1996;22(6):535–539.
51. Hendrix JD, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol* 1996;132:295–298.
52. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(3):315–328.
53. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(4):424–431.
54. Van Loo E, Mosterd K, Kerkels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50(17):3011–3020.
55. Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS. Basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer* 1991;68(10):2134–2137.
56. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: Surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76(1): 100–106.
57. Swanson EL, Amdur RJ, Mendenhall WM, et al. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region. *Laryngoscope* 2009;119(12):2366–2368.
58. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Radiotherapy for cutaneous squamous ve basal cell carcinomas of the head ve neck. *Laryngoscope* 2009;119(10):1994–1999.
59. Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, et al. Superficial x-ray in the treatment of basal ve squamous cell carcinomas: A viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1235–1241.
60. Marks R, Gebauer K, Shumack S. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):807–813.
61. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy ve mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(5):518–525.
62. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M. Surgery versus 5% imiquimod for nodular ve superficial basal cell carcinoma: 5-year results of the SINS randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2017;137(3):614–619.
63. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: Efficacy, tolerability, cosmetic outcome, ve patient satisfaction. *Dermatol Surg* 2007;33(4):433–439; discussion 440.
64. Christensen E, Warloe T, Kroon S, et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24(5):505–512.
65. Arits AHMM, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):647–654.
66. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(12): 1164–1172.
67. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy ve safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171–2179.
68. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(3):2180–2188.
69. Yauch RL, Dijkgraaf GJ, Aliche B, et al. Smoothened mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science* 2009; 326(5952):572–574.
70. Wolfe CM, Green WH, Cognetta AB, et al. Basal cell carcinoma rebound after cessation of vismodegib in a nevroid basal cell carcinoma syndrome patient. *Dermatol Surg* 2012;38(11):1863–1866.
71. Routt E, Ratner D. Outcomes for basal cell carcinoma treated with vismodegib extended alternate day dosing. *Dermatol Surg* 2020;46(8):1109–1112.
72. Becker LR, Aakhus AE, Reich HC, et al. A novel alternate dosing of vismodegib for treatment of patients with advanced basal cell carcinomas. *JAMA Dermatology* 2017;153(4):321–322.
73. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):848–857.
74. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, ve survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, ve lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):976–990.
75. Karia PS, Han J, Schmuls CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, ve deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):957–966.
76. Rosen T, Lebwohl MG, Zografos P. Prevalence ve awareness of actinic keratosis: Barriers ve opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1 Suppl 1):S2.
77. Xiang F, Lucas R, Hales S, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: Empirical relationships. *JAMA Dermatology* 2014;150(10):1063–1071.
78. Box NF, Duffy DL, Irving RE, et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal ve squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2001; 116(2):224–229.
79. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head ve neck I: Histopathology ve clinical behavior. *Am J Otolaryngol* 2009;30(2): 121–133.

80. Dandie GW, Clydesdale GJ, Jacobs I, et al. Effects of UV on the migration and function of epidermal antigen presenting cells. *Mutat Res* 1998;422(1): 147–154.
81. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, et al. Sunlight ve sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, ve tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1(2):136–42.
82. Padilla RS, Sebastian S, Jiang Z, et al. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis, ve squamous cell carcinoma: A spectrum of disease progression. *Arch Dermatol* 2010;146(3):288–293.
83. Durinck S, Ho C, Wang NJ, et al. Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. *Cancer Discov*. 2011;1(2):137–143.
84. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, et al. Exome sequencing of head ve neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333(6046):1154–1157.
85. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head ve neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157–1160.
86. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head ve neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11(1):9–22.
87. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, et al. Tumor evolution. High burden ve pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015;348(6237):880–886.
88. Strickley JD, Messerschmidt JL, Awad ME, et al. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. *Nature* 2019;575(7783):519–522.
89. Chahoud J, Semaan A, Chen Y, et al. Association Between β -Genus Human Papillomavirus ve Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompetent Individuals-A Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152(12):1354–1364.
90. Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg* 1996;22(Suppl 61):217–226.
91. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity ve aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children ve adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1):31–37.
92. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507–2516.
93. Berman B, Amini S, Valins W, et al. Pharmacotherapy of actinic keratosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:3015–3031.
94. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology ve pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):18–20.
95. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: A comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol* 2006; 33(3):191–206.
96. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al. Actinic keratoses: Natural history ve risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009;115(11):2523–2530.
97. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses ve squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2000;42(1 Pt 2):54.
98. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986; 122(10):1124–1126.
99. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. (Springer International Publishing, 2017).
100. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, et al. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head ve neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Dermatol* 2018;154(2):175–181.
101. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma ve a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013;149(4):402–410.
102. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, et al. Performance of the American Joint committee on cancer staging manual, 8th Edition vs the Brigham ve Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019;155(7):819–825.
103. Haug K, Breuninger H, Metzler G, et al. Prognostic impact of perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma: Results of a prospective study of 1,399 tumors. *J Invest Dermatol* 2020;140(10):1968–1975.
104. Totonchy MB, McNiff JM, Suozzi KC, et al. A histopathologic scoring system for perineural invasion correlates with adverse outcomes in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2021;47(4):445–451.
105. Brunner M, Veness MJ, Ch'Ng S, et al. Distant metastases from cutaneous squamous cell carcinoma—analysis of AJCC stage IV. *Head Neck* 2013;35(1): 72–75.
106. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(5):631–632.
107. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004;43(9): 687–692.
108. Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002;70(2 Suppl): 22–29.
109. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2015;151(9):952–960.
110. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest* 2016;127(1):106–116.
111. Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, et al. Field cancerization: Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(3):719–730.
112. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. Imiquimod 2.5% ve 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face ve balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):582–590.
113. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138:1498–1502.
114. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: Results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety ve efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, ve liver transplant patients. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):25–31.
115. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream ve 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face ve scalp. *J Drugs Dermatol* 2007;6(2):144–147.
116. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: A comparison of clinical ve histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):34–40.
117. Piacquadro DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution ve visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face ve scalp: Investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004;140(1):41–46.
118. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2019;380(10): 935–946.
119. Blauvelt A, Kempers S, Lain E. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2021;384(6):512–520.
120. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3):560–578.
121. Honeycutt WM, Jansen GT. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1973;108:670–672.
122. Christensen SR, McNiff JM, Cool AJ, et al. Histopathologic assessment of depth of follicular invasion of squamous cell carcinoma (SCC) in situ (SCCis): Implications for treatment approach. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):356–362.
123. Kibbi N, Zhang Y, Leffell DJ, et al. Photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ: Impact of anatomic location, tumor diameter, ve incubation time on effectiveness. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(5):1124–1130.
124. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(2 Pt 1):241–248.
125. Babington S, Veness MJ, Cakir B, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: Is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003;73(8):621–625.
126. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35(4): 574–584.
127. Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, et al. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):217–225.
128. Maher JM, Schmults CD, Murad F, et al. Detection of subclinical disease with baseline ve surveillance imaging in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(4):920–926.
129. Chen AM, Grekin RC, Garcia J, et al. Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: Dose ve volume considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1377–1380.
130. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, et al. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head ve neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2012;34(11):1524–1528.
131. Kirby JS, Miller CJ. Intravesical chemotherapy for non-melanoma skin cancer: A practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):689–702.
132. Hanlon A, Kim J, Leffell DJ. Intravesical interferon alfa-2b for refractory, recurrent squamous cell carcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6):1070–1072.
133. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(4):341.
134. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol* 2020;38(25):2916–2925.
135. Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer* 2020;123(10):1535–1542.
136. Wollina U. Cetuximab in non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(7):949–956.
137. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous

- cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3419–3426.
138. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature ve meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1524–1530.
 139. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications ve recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(5 Pt 1): 720–726.
 140. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, et al. Chemoprevention of basal ve squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, Cream: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2018;154(2):167–174.
 141. Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J* 1996;10(9):1002–1013.
 142. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005414. doi:10.1002/14651858.CD005414.PUB2
 143. Bavinck JNB, Tieben LM, Van der Woude FJ, et al. Prevention of skin cancer ve reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13(8):1933–1938.
 144. Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL, et al. Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). *Cancer* 2012;118(8):2128–2137.
 145. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373(17): 1618–1626.
 146. Demopoulos BP, Vamvakas E, Ehrlich JE, et al. Non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(5):589–592.
 147. Franceschi S, Dal Maso L, Arniani S, et al. Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma ve non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. *Cancer ve AIDS registry linkage study*. *Br J Cancer* 1998;78(8):966–970.
 148. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al. Cutaneous neoplasms in a military population of HIV-1-positive patients. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(3):400–406.
 149. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, et al. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980;87(2):177–183.
 150. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):27–34.
 151. Arron ST, Ruby JG, Dybbro E, et al. Transcriptome sequencing demonstrates that human papillomavirus is not active in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2011;131(8):1745–1753.
 152. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23(3):178–189.
 153. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus ve secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367(4):329–339.
 154. D'Arcy ME, Pfeiffer RM, Rivera DR, et al. Voriconazole ve the risk of keratinocyte carcinomas among lung transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatol* 2020;156(7):772–779.
 155. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, ve survival based on 3870 cases: A population based study. *J Cutan Pathol* 2010;37(1):20–27.
 156. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence ve projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3):457–463.e2.
 157. Goedert JJ. Merkel cell carcinoma: Recent progress ve current priorities on etiology, pathogenesis, ve clinical management. *J Clin Oncol* 2009; 27(24):4021–4026.
 158. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen ve ultraviolet A radiation. *N Engl J Med* 1998;339(17):1247–1248.
 159. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Second cancers following the diagnosis of Merkel cell carcinoma: A nationwide cohort study. *Cancer Epidemiol* 2010;34(1):62–65.
 160. Koljonen V, Kukko H, Pukkala E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel cell carcinoma. *Br J Cancer* 2009;101(8):1444–1447.
 161. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10): 3231–3235.
 162. Foulongne V, Dereure O, Kluger N, et al. Merkel cell polyomavirus DNA detection in lesional ve nonlesional skin from patients with Merkel cell carcinoma or other skin diseases. *Br J Dermatol* 2010;162(1):59–63.
 163. Touzé A, Gaitan J, Maruani A, et al. Merkel cell polyomavirus strains in patients with merkel cell carcinoma. *Emerg Infect Dis* 2009;15(6):960–962.
 164. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest* 2012;122(12): 4645–4653.
 165. Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkin C, et al. Merkel cell polyomavirus-specific CD8+ ve CD4+ T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas ve blood. *Clin Cancer Res* 2011;17(21):6671–6680.
 166. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:588–598.
 167. Kampshoff JL, Cogbill TH. Unusual skin tumors: Merkel cell carcinoma, eccrine carcinoma, glomus tumors, ve dermatofibrosarcoma protuberans. *Surg Clin North Am* 2009;89(3):727–738.
 168. Cornejo C, Miller CJ. Merkel cell carcinoma: Updates on staging ve management. *Dermatol Clin* 2019;37(3):269–277.
 169. Pulitzer MP, Amin BD, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: Review. *Adv Anat Pathol* 2009;16:135–144.
 170. Lin O, Thomas A, Singh A, et al. Complementary role of positron emission tomography in merkel cell carcinoma. *South Med J* 2004;97(11):1110–1112.
 171. Bustillo A, Telischi F, Weed D, et al. Octreotide scintigraphy in the head ve neck. *Laryngoscope* 2004;114(3):434–440.
 172. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564–3571.
 173. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation ve treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana Farber experience ve meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142(6):685–690.
 174. Conic RRZ, Ko J, Saridakis S, et al. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: Predictors of sentinel lymph node positivity ve association with overall survival. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(2):364–372.
 175. Cheraghloo S, Agogo GO, Girardi M. Evaluation of lymph node ratio association with long-term patient survival after surgery for node-positive merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019;155(7):803–811.
 176. Senchenkov A, Barnes SA, Moran SL. Predictors of survival ve recurrence in the surgical treatment of merkel cell carcinoma of the extremities. *J Surg Oncol* 2007;95(3):229–234.
 177. Bajetta E, Celio L, Platania M, et al. Single-institution series of early-stage Merkel cell carcinoma: Long-term outcomes in 95 patients managed with surgery alone. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):2985–2993.
 178. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, et al. Local control of primary Merkel cell carcinoma: Review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with ve without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):885–892.
 179. Tarabdar ES, Fu T, Lachance K. Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: Analysis of 188 cases of localized disease ve proposed management algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(2):340–347.
 180. Venes M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Australas J Dermatol* 2015;56(1):19–24.
 181. Sims JR, Grotz TE, Pockaj BA. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinic experience of 150 patients. *Surg Oncol* 2018;27(1):11–17.
 182. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C. Efficacy ve safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4(9):e180077.
 183. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(26):2542–2552.
 184. Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999;85(12):2589–2595.
 185. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer* 2017;123(8):1464–1474.
 186. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The Prognostic Significance of Fibrosarcomatous Transformation in Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Am J Surg Pathol* 2006;30(4):436–443.
 187. Gu W. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous ve myxoid change. *J Clin Pathol* 2005;58(9):984–986.
 188. Monnier D, Vidal C, Martin L. Dermatofibrosarcoma protuberans: A population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 ve 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(10):1237–1242.
 189. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction ve fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol* 2008;39(2):184–193.
 190. Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical, pathological, ve genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology* 2009;54(7):860–872.
 191. Suehara Y, Yazawa Y, Hitachi K. Metastatic Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) with fibrosarcomatous change: A case report. *J Orthop Sci* 2004;9(6):662–665.
 192. Sundram UN. Review: Dermatofibrosarcoma protuberans: Histologic approach ve updated treatment recommendations. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7(6):406–408.
 193. Cribier B, Noacco G, Peltre B, et al. Stromelysin 3 expression: A useful marker for the differential diagnosis dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):408–413.
 194. Allen A, Ahn C, Sangüeza OP. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Clin* 2019;37(4):483–488.
 195. Barnes L, Coleman JA, Johnson JT. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head ve neck. *Arch Otolaryngol* 1984;110:398–404.

196. Gloster HM. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:355–374.
197. Fiore M, Miceli R, Mussi C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: A surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7669–7675.
198. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, et al. Fibrosarcomatous ('High-Grade') Dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1998;22(5):576–587.
199. Lemm D, Mügge L-O, Mentzel T, et al. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(5):653–665.
200. Parker TL, Zitelli JA. Surgical margins for excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(2 Pt 1):233–236.
201. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(3):241–248.
202. Meguerditchian A-N, Wang J, Lema B, et al. Wide excision or Mohs micrographic surgery for the treatment of primary dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol* 2010;33(3):300–303.
203. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev* 2008;34(8):728–736.
204. Handolias D, McArthur GA. Imatinib as effective therapy for dermatofibrosarcoma protuberans: Proof of concept of the autocrine hypothesis for cancer. *Futur Oncol* 2008;4(2):211–217.
205. Labropoulos SV, Fletcher JA, Oliveira AM, et al. Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs* 2005;16(4):461–466.
206. McArthur GA. Dermatofibrosarcoma protuberans: A surgical disease with a molecular savior. *Curr Opin Oncol* 2006;18(4):341–346.
207. Requena L, Sangueza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt 1):143–175.
208. Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest* 1999;79(2):243–251.
209. Wysocki WM, Komorowski A. Stewart-Treves syndrome. *J Am Coll Surg* 2007;205:194–195.
210. Mobini N. Cutaneous epithelioid angiosarcoma: A neoplasm with potential pitfalls in diagnosis. *J Cutan Pathol* 2009;36(3):362–369.
211. Köhler HF, Neves RI, Brechtbühl ER, et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: Report of 23 cases from a single institution. *Otolaryngol Neck Surg* 2008;139(4):519–524.
212. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, et al. Cutaneous Angiosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:524–528.
213. Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, et al. Sporadic cutaneous angiosarcomas: A proposal for risk stratification based on 69 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(1):72–77.
214. Morgan MB, Swann M, Somach S, et al. Cutaneous angiosarcoma: A case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(6):867–874.
215. Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, et al. Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(9):2502–2509.
216. Bullen R, Larson PO, Landeck AE, et al. Angiosarcoma of the head and neck managed by a combination of multiple biopsies to determine tumor margin and radiation therapy. *Dermatologic Surg* 1998;24(10):1105–1110.
217. Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D, et al. Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp. *Head Neck* 2011;33(5):661–667.
218. Goldstein DJ, Barr RJ, Cruz DJS. Microcystic adnexal carcinoma: A distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 1982;50(3):566–572.
219. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Microcystic adnexal carcinoma: Treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):295–300.
220. Yu JB, Blitzblau RC, Patel SC, et al. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database analysis of microcystic adnexal carcinoma (sclerosing sweat duct carcinoma) of the skin. *Am J Clin Oncol* 2010;33(2):125–127.
221. Bier-Laning CM, Horn DB, Gapany M, et al. Microcystic adnexal carcinoma: Management options based on long-term follow-up. *Laryngoscope* 1995; 105(11):1197–1201.
222. Leibovitch I, Huilgol SC, Richards S, et al. Periorcular microcystic adnexal carcinoma: Management and outcome with Mohs' micrographic surgery. *Ophthalmologica* 2006;220(2):109–113.
223. Tan KC, Lee ST, Cheah ST. Surgical treatment of sebaceous carcinoma of eyelids with clinico-pathological correlation. *Br J Plast Surg* 1991;44(2):117–121.
224. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16(9):711–716.
225. Eisen DB, Michael DJ. Sebaceous lesions and their associated syndromes: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(4):549–560.
226. Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region: A review. *Surv Ophthalmol* 2005;50(2):103–122.
227. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer* 2009;115(1):158–165.
228. Pusiol T, Zorzi MG, Pisciolli F. Grading of skin sebaceous carcinoma. *Hum Pathol* 2010;41(3):459.
229. Owen JL, Kibbi N, Worley B, et al. Sebaceous carcinoma: Evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2019;20(12):e699–e714.
230. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, et al. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol* 1982;13(2):113–122.
231. Dogru M, Matsuo H, Inoue M, et al. Management of eyelid sebaceous carcinomas. *Ophthalmologica* 1997;211(1):40–43.
232. Snow SN, Larson PO, Lucarelli MJ, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids treated by Mohs micrographic surgery: Report of nine cases with review of the literature. *Dermatologic Surg* 2002;28(7):623–631.
233. Dowd MB, Kumar RJ, Sharma R, et al. Diagnosis and management of sebaceous carcinoma: An Australian experience. *ANZ J Surg* 2008;78(3):158–163.
234. Lee K-Y, Roh MR, Chung WG, et al. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision for extramammary Paget's disease: Korean experience. *Dermatologic Surg* 2009;35(1):34–40.
235. Ito Y, Igawa S, Ohishi Y, et al. Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease. *Dermatologic Surg* 2012;38(12):1938–1944.
236. Hatta N, Yamada M, Hirano T, et al. Extramammary Paget's disease: Treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol* 2008; 158:313–318.
237. Perrotto J, Abbott JJ, Ceilley RI, et al. The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol* 2010;32(2):137–143.
238. Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: Prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(6):1009–1014.
239. Bae JM, Choi YY, Kim H, et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: A pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):632–637.
240. Damavandy AA, Terushkin V, Zitelli JA, et al. Intraoperative immunostaining for cytokeratin-7 during Mohs micrographic surgery demonstrates low local recurrence rates in extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2018; 44(3):354–364.
241. Sendagorta E, Herranz P, Feito M, et al. Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod – proposal of a therapeutic schedule. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(4): 490–492.
242. Jim ON SC, Izumi AK. Extramammary Paget disease: Failure to respond to topical imiquimod 5%. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):656–657.
243. Hata M, Koike I, Wada H, et al. Radiation therapy for extramammary Paget's disease: Treatment outcomes and prognostic factors. *Ann Oncol* 2014;25(1): 291–297.
244. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: An update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006;48(1):3–12.
245. Soleymani T, Aasi SZ, Novoa R, et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: Updates on classification and management. *Dermatol Clin* 2019;37(3):253–259.
246. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, et al. Ultraviolet-induced p53 mutations in atypical fibroxanthoma. *Am J Pathol* 1994;145(1):11–17.
247. Helbig D, Ihle MA, Pütz K, et al. Oncogene and therapeutic target analyses in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget* 2016;7(16):21763–21774.
248. Luzar B, Calonje E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: A review. *J Cutan Pathol* 2010;37(3):301–309.
249. Tardio JC, Pinedo F, Aramburu JA, et al. Pleomorphic dermal sarcoma: A more aggressive neoplasm than previously estimated. *J Cutan Pathol* 2016; 43(2):101–112.
250. Griewank KG, Wiesner T, Murali R, et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma harbor frequent NOTCH1/2 and FAT1 mutations and similar DNA copy number alteration profiles. *Mod Pathol* 2018;31(3): 418–428.
251. Davis JL, Randle HW, Zalla MJ, et al. A comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision for the treatment of atypical fibroxanthoma. *Dermatologic Surg* 1997;23(2):105–110.
252. Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(4): 656–659.
253. Zalla MJ, Randle HW, Brodland DG, et al. Mohs surgery vs wide excision for atypical fibroxanthoma: Follow-up. *Dermatologic Surg* 1997;23(12):1223–1224.
254. Sankar NM, Pang KS, Thiruchelvam T, et al. Metastasis from atypical fibroxanthoma of skin. *Med J Aust* 1998;168(8):418–419.
255. McCoppin HH, Christiansen D, Stasko T. Clinical spectrum of atypical fibroxanthoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma in solid organ transplant recipients: A collective experience. *Dermatol Surg* 2012;38(2): 230–239.



Antoni Ribas, Charlotte E. Ariyan, ve Christopher A. Barker

Çevirenler : Ömür Kaman, Ali Türker, Murat Bayrak, Sezen Koca, Mahmut Büyüksimşek, Ahmet Sezer

GİRİŞ

Melanom, melanin pigmentinin üretiminden sorumlu hücre olan melanositin malign hale dönüşmesinden kaynaklanan bir hastalıktır. Öncül melanositler, sinir uçlarında ortaya çıkar ve fetus geliştikçe vücudun deri, meninksler, mukozal zarları ve gözler gibi birçok bölgesine göç ederler. Melanomlar, yerleşik melanositlerin malign hale dönüşmesi yoluyla bu yerlerin herhangi birinde ortaya çıkabilir. En yaygın yerleşim yeri, dermal/epidermal bileşkede yer alan melanositlerden kaynaklanan ve kutanöz melanomlara yol açan kıl folikülü içeren deridir.

Melanom, son 5 yılda insidansında sürekli artış gözlenen bir kanser olsa da melanom nedeniyle ölüm oranları 30 yıldır değişmemiş durumdadır. Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonlanım Noktaları (SEER) veritabanından elde edilen verilere göre ABD’de 2021 yılında 106,110 yeni olgu görüleceği, bunun da tüm kanserlerin %5,6’sına karşı geleceği tahmin edilmektedir.¹ Tahmini ölüm sayısı 7,180 veya tüm kanserlerin %1,2’sidir. 2011 ile 2017 yılları arasında melanomda 5-yıllık sağkalım süresinin %93,3 olduğu saptanmıştır. Yaşam boyu melanom gelişme riski, 2016-2018 verileri temel alınarak %2,3’tür. 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde cilt melanomuyla yaşayan tahminen 1,294,886 kişi bulunmaktadır.¹

MELANOM ALT TIPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

2018 yılında yayınlanmış olan yeni DSÖ Deri Tümörleri Sınıflandırması’nda² melanomlar güneşe maruz kalma ile etiyolojik ilişkileri, mutasyon imzaları, anatomik bölgeleri ve epidemiyolojilerine dayanarak dokuz alt gruba ayrılmaktadır (Tablo 63.1).^{2,3} Cildin güneşe maruz kalmasından kaynaklanan melanomlar da güneşten gelen ultraviyole ışınlarının sonucu olarak çevre deride düşük veya yüksek kümülatif güneş hasarı (KGH) bulgusuna göre alt gruplara ayrılırlar. Düşük-KGH sonucu gözlenen melanomlar, yüzeyel yayılan melanomları (SSM) içerirken, yüksek-KGH sonucu gözlenen melanomlar lentigo maligna melanom (LMM) ve dezmoplastik melanomları içerir. UV ışınlarıyla ilişkili olmayan melanomların kategorisinde akrall melanomlar, konjenital nevüslerdeki bazı melanomlar, mavi nevüslerdeki melanomlar, Spitz melanomları, mukozal melanomlar ve üvea melanomları yer alır. Bu bölümün temel odak noktasını kutanöz melanom oluşturmaktadır, ancak diğer melanom formlarının yanı sıra kutanöz melanomun alt tipleriyle ilgili özet bilgiler de sunulmaktadır. Gözden kaynaklanan melanomlar için “Oküler Melanom” adlı ayrı bir bölüm bulunmaktadır.

Kümülatif Güneş Hasarıyla (KGH) Tutarlı Bir İlişki Gösteren Melanomlar

Yolak I: Düşük-KHG’li Melanom/Yüzeyel Yayılan Melanom (SSM)

Bu grupta güneşe maruz kalmış deride görülen ve vücudun etkilenen bölümündeki derinin kronik olarak güneşe maruz kalmadığını gösteren az solar elastoz içeren melanomlar yer alır.^{4,5} Bu grup, kli-

nik olarak yüzeyel yayılan melanomlar ve nodüler melanomlar gibi primer melanomları içerir (Şekil 63.1). Batı ülkelerinde en yaygın görülen melanom türü olan SSM, etiyolojik açıdan yaşamın erken dönemlerinde aralıklı olarak güneşe maruz kalmayla ilişkilidir. Yaşamın erken döneminde UV’ye maruz kalma konusunda oynadığı rolü destekleyen temel veriler, Birleşik Krallık’tan Avustralya’ya göç eden göçmenler üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır; Avustralyalı popülasyonda yüksek melanom insidansı özelliği ancak çocukluk döneminde göç edilmişse edinilmiştir.⁶ Bununla birlikte, daha geç dönemde maruz kalmanın da biraz katkısı olabileceği görülmektedir.⁷ Bu melanomlar sıklıkla kadınlarda bacakların arka kısmında veya baldır bölgesinde, erkeklerde ise gövdenin arka kısmında görülmektedir (ancak her iki cinsiyette de melanomlar hem bu bölgelerde hem de vücudun başka bölgelerinde de ortaya çıkabilir).⁸ Bu melanom türü, aynı zamanda daha genç insanlarda, daha çok kadınlarda görülen melanom yaygınlığının nedeni de olan solaryumda UV maruziyetiyle ilişkilidir.⁹ Olgu-kontrol çalışmalarında düşük KGH’li melanoma yönelik olarak belirlenen diğer risk faktörleri arasında toplam nevüs sayısı, büyük nevüs boyutu ve klinik açıdan atipik veya displastik nevüsler yer almaktadır.¹⁰ SSM veya düşük-KGH’li melanomda en sık mutasyona uğrayan sürücü onkojen, BRAF V600E’dir.¹¹ Aynı mutasyon, aynı zamanda bir çok malign olmayan nevüste de görülür.¹²

Yolak II: Yüksek-KGH’li Melanom/Lentigo Maligna Melanom (LMM)

Bu melanom türü, daha az yaygındır, ancak özellikle çok yoğun güneşe maruz kalan popülasyonlarda görülme sıklığı artmaktadır. Bu melanomlar şiddetli solar elastoz bulunan deride ortaya çıkar. Lentigo maligna melanomlar, hem klinik hem de histolojik yönden zayıf sınırlara sahip olma eğilimi gösterirler, mikroskopik melanom hücreleri bazen görünür klinik sınırın ötesinde oldukça uzak mesafelere ulaşır.¹² Sürücü mutasyonlar arasında NF1, BRAF^{V600K} kaybı ve diğer V600E-dışı BRAF mutasyonlar, NRAS ve daha az ölçüde KIT yer alır.^{12,13}

Yolak III: Dezmoplastik Melanom

Dezmoplastik melanom, Amerika Birleşik Devletleri’nde gözlenen melanomların yaklaşık %1’ini oluşturmaktadır. Bu melanom en sık yüksek güneş hasarının yüksek olduğu ciltte ortaya çıkan, yoğun fibroz doku ile karakterize bir melanom alt tipidir. Bu tümörlerin dezmoplastik bileşeni, kolajen lifleriyle ayrılmış tekil hücrelerin bulunduğu bir iğ iplikli hücreli dikey büyüme evresi (“dezmoplastik” büyüme örüntüsü) şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle amelanotik veya seyrekle pigmentlidir ve ayırıcı melanom tanısı klinisyen açısından her zaman belirgin değildir. İmmünohistokimya (IHC) ile dezmoplastik melanomun “saf” bileşeninin hücreleri S100 ve Sox10 ile boyanır, ancak HMB45 veya Melan-A/Mart1 gibi daha spesifik melanositik belirteçlerle boyanmazlar.¹⁴ Yüksek-KGH’ye bağlı dezmoplastik melanomların çok güçlü bir UV imzası ile oldukça yüksek bir mutasyon yükü vardır.^{15,16} En yaygın genetik sürücü olaylar, NF1’in inaktive edici mutasyonları, NFKBIE’nin promotör mutasyonları ve mitojenle aktive edilmiş protein kinazdaki çeşitli aktive edici mutasyonlardır.

metastazlı hastaları içermektedir ve bu çalışmalardan çıkarılacak sonuç, bu hastaların en fazla adjuvan nivolumab veya nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun fayda gördüğüdür^{301,404}.

Tüm beyin radyoterapisinin rolü tartışmalıdır. Fotemustinin kemoterapisi ile yapılan randomize bir çalışmada, tüm beyin radyoterapisi alan hastaların serebral progresyonsuz sağkalımının anlamlı derecede uzun olduğu bulunmuştur. Ancak, medyan farkı 7 gün olup, beyin metastazlarının yanıt oranında veya genel sağkalım açısından bir fark görülmemiştir, bu da sonuçların önemini sorgulamaktadır⁴⁰⁵. Güncel bir randomize çalışma, hasta beyin metastazı için hedefli lokal bir tedavi aldıktan (cerrahi rezeksiyon veya SRS) adjuvan tüm beyin radyoterapisinin faydalı olup olmadığını incele-

miştir. Bu çalışmada, 1 ila 3 beyin metastazı olan 215 hasta, adjuvan tüm beyin radyoterapisi alacak veya izleme girecek şekilde rando-mize edilmiştir. Tedavi edilen beyin metastazının yerinde nüks, adjuvan tüm beyin radyoterapisi alan hastalarda belirgin şekilde daha az sıklıkta görülürken, beyinde başka yerlerde nüks oranları farklılık göstermemiştir. Performans durumu bozulma süresi, nörolojik ölüm veya herhangi bir nedenle ölüm arasında fark bulunmamıştır⁴⁰⁶. Yine de, etkili sistemik tedavi seçenekleri sınırlı olan ve palyatif bakım uygun olmayan hastalar için, prospektif klinik çalışmalarda semptomlarda rahatlatma sağlandığını gösteren tüm beyin radyoterapisi düşünülebilir⁴⁰⁷.

KAYNAKLAR

1. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
2. Bastian, de la Fouchardière A, Elder DE, et al. Genomic landscape of melanoma. In WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed 2018. IARC; 2018:72–75. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11.
3. Elder DE, Bastian BC, Cree IA et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. Arch Pathol Lab Med 2020;144(4):500–522.
4. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst 2003;95(24):1878–1890.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005;353(20):2135–2147.
6. Holman CD, Mulrone CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. Int J Cancer 1980;25:317–323.
7. Arnold M, de Vries E, Whiteman DC, et al. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. Int J Cancer 2018;143(6):1305–1314.
8. Elder DE. Skin cancer: Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. Cancer 1995;75(suppl):245–256.
9. Burbidge TE, Bastian BC, Guo D, et al. Association of indoor tanning exposure with age at melanoma diagnosis and BRAF V600E mutations. J Natl Cancer Inst 2019;111(11):1228–1231.
10. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I, common and atypical naevi. Eur J Cancer 2005;41(1): 28–44.
11. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. PLoS Med 2008;5(6):e120.
12. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. N Engl J Med 2015;373(20):1926–1936.
13. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol 2014;9:239–271.
14. Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, et al. Desmoplastic melanoma: an updated immunohistochemical analysis of 40 cases with a proposal for an additional panel of stains for diagnosis. J Cutan Pathol 2016;43(4):313–323.
15. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskova S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. Nature 2018;553(7688):347–350.
16. Shain AH, Garrido M, Botton T, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. Nat Genet 2015;47(10):1194–1199.
17. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. Am J Surg Pathol 2015;39(10):1357–1362.
18. Lazova R, Pornputtpong N, Halaban R, et al. Spitz nevi and Spitzoid melanomas: Exome sequencing and comparison with conventional melanocytic nevi and melanomas. Mod Pathol 2017;30(5):640–649.
19. Yeh I, Botton T, Talevich E, et al. Activating MET kinase rearrangements in melanoma and Spitz tumours. Nat Commun 2015;6:7174.
20. Yeh I, Tee MK, Botton T, et al. NTRK3 kinase fusions in Spitz tumours. J Pathol 2016;240(3):282–290.
21. Newman S, Fan L, Pribnow A, et al. Clinical genome sequencing uncovers potentially targetable truncations and fusions of MAP3K8 in spitzoid and other melanomas. Nature Med 2019;25(4):597–602.
22. Wiesner T, He J, Yelensky R, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun 2014;5:3116.
23. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. Am J Pathol 2000;157(3):967–972.
24. Wang Y, Zhao Y, Ma S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. BMC Cancer 2016;16:691.
25. Turner J, Coutts K, Sheren J, et al. Kinase gene fusions in defined subsets of melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2017;30(1):53–62.
26. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol 2006;24(26):4340–4346.
27. Merkel EA, Gerami P. Malignant melanoma of sun-protected sites: A review of clinical, histological, and molecular features. Lab Invest 2017;97(6):630–635.
28. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. J Pathol 2013;230(3):261–269.
29. Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. Melanoma Res 2018;28(4):259–270.
30. Kim HS, Jung M, Kang HN, et al. Oncogenic BRAF fusions in mucosal melanomas activate the MAPK pathway and are sensitive to MEK/PI3K inhibition or MEK/CDK4/6 inhibition. Oncogene 2017;36(23):3334–3345.
31. Swaminathan SS, Field MG, Sant D, et al. Molecular characteristics of conjunctival melanoma using whole-exome sequencing. JAMA Ophthalmol 2017;135(12):1434–1437.
32. Rivolta C, Royer-Bertrand B, Rimoldi D, et al. UV light signature in conjunctival melanoma; not only skin should be protected from solar radiation. J Hum Genet 2016;61(4):361–362.
33. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. Br J Dermatol 2006;155(1):1–8.
34. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevs Smitt JH, et al. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: A review of the literature. Br J Plast Surg 2004;57(8):707–719.
35. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, et al. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: A retrospective nationwide study from The Netherlands. Plast Reconstr Surg 2005;116(7):1902–1909.
36. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, et al. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. J Invest Dermatol 2007;127(1):179–182.
37. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. J Invest Dermatol 2014;134(4):1067–1074.
38. Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. J Invest Dermatol 2015;135(3):816–823.
39. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, et al. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: A comprehensive review of the literature. ANZ J Surg 2017;87(5):345–349.
40. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature 2009;457(7229):599–602.
41. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med 2010;363(23):2191–2199.
42. Mar V, Roberts H, Wolfe R, et al. Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. J Am Acad Dermatol 2012;68(4):568–575.
43. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell 2015;161(7):1681–1696.
44. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature 2017;545(7653):175–180.
45. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. Nat Genet 2012;44(9):1006–1014.
46. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell 2012;150(2):251–263.
47. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013;499(7457):214–218.
48. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. Nature 2012;485(7399):502–506.
49. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. Nature

- 2010;463(7278): 191–196.
50. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, et al. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999;340(17):1341–1348.
51. Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Sur* 2011;30(4):222–228.
52. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013;339(6122):957–959.
53. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013;339(6122):959–961.
54. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445(7130):851–857.
55. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–954.
56. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116(6): 855–867.
57. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(12):3242–3249.
58. Maertens O, Johnson B, Hollstein P, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov* 2013;3(3):338–349.
59. Karvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305(22):2327–2334.
60. Madhunapantula SV, Robertson GP. The PTEN-AKT3 signaling cascade as a therapeutic target in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22(4):400–419.
61. Kwong LN, Davies MA. Navigating the therapeutic complexity of PI3K pathway inhibition in melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5310–5319.
62. Sheppard KE, McArthur GA. The cell-cycle regulator CDK4: an emerging therapeutic target in melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5320–5328.
63. Stark M, Hayward N. Genome-wide loss of heterozygosity and copy number analysis in melanoma using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res* 2007;67(6):2632–2642.
64. Lin WM, Baker AC, Beroukhir R, et al. Modeling genomic diversity and tumor dependency in malignant melanoma. *Cancer Res* 2008;68(3): 664–673.
65. Chin L, Pomerantz J, Polsky D, et al. Cooperative effects of INK4a and ras in melanoma susceptibility in vivo. *Genes Dev* 1997;11(21):2822–2834.
66. FitzGerald MG, Harkin DP, Silva-Arrieta S, et al. Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: analysis of a clinic-based population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(16):8541–8545.
67. Kwong LN, Costello JC, Liu H, et al. survival and proliferation in melanoma. *Nat Med* 2012;18(10):1503–1510.
68. Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):357–363.
69. Bucheit AD, Syklawer E, Jakob JA, et al. Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2013;119(21):3821–3829.
70. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005;436(7047):117–122.
71. Garraway LA, Sellers WR. Lineage dependency and lineage-survival oncogenes in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(8):593–602.
72. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 2011;480(7375): 99–103.
73. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 2011;480(7375):94–98.
74. Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N, et al. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet* 2001;10(16):1701–1708.
75. Healy E, Jordan SA, Budd PS, et al. Functional variation of MC1R alleles from red-haired individuals. *Hum Mol Genet* 2001;10(21):2397–2402.
76. Khaled M, Larrière L, Bille K, et al. Microphthalmia associated transcription factor is a target of the phosphatidylinositol-3-kinase pathway. *J Invest Dermatol* 2003;121(4):831–836.
77. D'Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of MC1R in UV-induced tanning. *Nature* 2006;443(7109):340–344.
78. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of p53 in the sunburn response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 2007;128(5):853–864.
79. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33(1):19–20.
80. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 2016;16(6):345–358.
81. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAF600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436(7051): 720–724.
82. Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence—halting on the road to cancer. *N Engl J Med* 2006;355(10):1037–1046.
83. Garraway LA, Basaglia J. Whole-genome sequencing and cancer therapy: is too much ever enough? *Cancer Discov* 2012;2(9):766–768.
84. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
85. Fears TR, Scotto J, Schneiderman MA. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *Am J Epidemiol* 1977;105(5):420–427.
86. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977;105:420–427.
87. Melaku YA, Appleton SL, Gill TK, et al. Incidence, prevalence, mortality, disability-adjusted life years and risk factors of cancer in Australia and comparison with OECD countries, 1990–2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Cancer Epidemiol* 2018;52:43–54.
88. Czarnecki D. The incidence of melanoma is increasing in the susceptible young Australian population. *Acta Derm Venereol* 2014;94(5):539–541.
89. Mack TM, Floderus B. Malignant melanoma risk by nativity, place of residence at diagnosis, and age at migration. *Cancer Causes Control* 1991;2(6): 401–411.
90. Stubblefield J, Kelly B. Melanoma in non-Caucasian populations. *Surg Clin North Am* 2014;94(5):1115–1126, ix.
91. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(4):612–617.
92. Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969–1993. *Int J Epidemiol* 2000;29(3):416–423.
93. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12(1):20–37.
94. Clarke CA, McKinley M, Hurley S, et al. Continued increase in melanoma incidence across all socioeconomic status groups in California, 1998–2012. *J Invest Dermatol* 2017;137(11):2282–2290.
95. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277–300.
96. Liu-Smith F, Farhat AM, Arce A, et al. Sex differences in the association of cutaneous melanoma incidence rates and geographic ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):499.e3–505.e3.
97. Liu-Smith F, Ziogas A. An age-dependent interaction between sex and geographical UV index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* 82(5):1102–1108.e3.
98. Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992–2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(5 suppl 1):S17.e1–S17.e11.
99. Bastian BC. Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma. *J Invest Dermatol* 1999;113(6):1065–1069.
100. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology* 2004;36(5):428–434.
101. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Delvenne P. Simulants of malignant melanoma. *Oncol Rev* 2015;9(1):278.
102. Lorimer PD, White RL, Walsh K, et al. Pediatric and adolescent melanoma: a National Cancer Data Base update. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):4058–4066.
103. Garibyan L, Fisher DE. How sunlight causes melanoma. *Curr Oncol Rep* 2010;12(5):319–326.
104. Zaidi MR, Davis S, Noonan FP, et al. Interferon- γ links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice. *Nature* 2011;469(7331):548–553.
105. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):837–846.
106. Rünger TM. Mechanisms of melanoma promotion by ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol* 2016;136(9):1751–1752.
107. Schuch AP, Moreno NC, Schuch NJ, et al. Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. *Free Radic Biol Med* 2017;107:110–124.
108. Elwood JM. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol* 1996;23(6):650–666.
109. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer* 2011;128(10):2425–2435.
110. Mogensen M, Jemec GB. The potential carcinogenic risk of tanning beds: clinical guidelines and patient safety advice. *Cancer Manag Res* 2010;2:277–282.
111. Premi S, Wallisch S, Mano CM, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science* 2015;347(6224):842–847.
112. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, et al. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(2):148–160.
113. Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, et al. Genetic counseling in melanoma. *Dermatol Ther* 2012;25(5):397–402.
114. Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994;8(1):15–21.
115. Bartsch DK, Langer P, Habbe N, et al. Clinical and genetic analysis of 18 pancreatic carcinoma/melanoma-prone families. *Clin Genet* 2010;77(4): 333–341.

116. Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, et al. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Arch Dermatol* 2011;147(2):248–250.
117. Slingluff CL Jr, Reintgen DS, Vollmer RT, et al. Malignant melanoma arising during pregnancy. A study of 100 patients. *Ann Surg* 1990;211(5):552–559.
118. Slingluff CL Jr, Reintgen D. Malignant melanoma ve the prognostic implications of pregnancy, oral contraceptives, ve exogenous hormones. *Semin Surg Oncol* 1993;9(3):228–231.
119. MacKie RM. Pregnancy ve exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 1999;11(2):129–131.
120. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med* 2017;10(3): 107–112.
121. Slingluff CL Jr, Dodge RK, Stanley WE, et al. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. *Cancer* 1992;70(7): 1917–1927.
122. Bowles TL, Xing Y, Hu CY, et al. Conditional survival estimates improve over 5 years for melanoma survivors with node-positive disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2015–2023.
123. Haydu LE, Scolyer RA, Lo S, et al. Conditional survival: an assessment of the prognosis of patients at time points after initial diagnosis ve treatment of locoregional melanoma metastasis. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1721–1729.
124. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3): 257–263.
125. van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, et al. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2546–2548.
126. Autier P, Severi G, Doré JF. Betacarotene ve sunscreen use. *Lancet* 1999;354(9196):2163–2164.
127. Mitra D, Luo X, Morgan A, et al. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature* 2012;491(7424):449–453.
128. Koh HK, Miller DR, Geller AC, et al. Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):914–919.
129. Berwick M, Begg CB, Fine JA, et al. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(1):17–23.
130. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, et al. Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with ve without screening. *Cancer* 2012;118(21): 5395–5402.
131. Clark WH Jr. The dysplastic nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1988;124(8): 1207–1210.
132. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003;349(23):2233–2240.
133. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, et al. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(1):84–95.
134. NIH Consensus Conference. Diagnosis ve treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268(10):1314–1319.
135. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134(1):103–104.
136. Farberg AS, Rigel DS. A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, ve follow up of patients with primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1193.e1–1197.e1.
137. Zager JS, Hochwald SN, Marzbani SS, et al. Shave biopsy is a safe ve accurate method for the initial evaluation of melanoma. *J Am Coll Surg* 2011; 212(4):454–462.
138. Namin AW, Zitsch RP III. Impact of biopsy modality on the management of cutaneous melanoma of the head ve neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158(3):473–478.
139. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas ve depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172(5):902–908.
140. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. in: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563–585.
141. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis ve biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29(3):705–727.
142. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622–3634.
143. Day CL Jr, Lew RA, Mihm MC Jr, et al. The natural break points for primary-tumor thickness in clinical stage I melanoma. *N Engl J Med* 1981;305(19):1155.
144. Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Reintgen DS, et al. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988;208(2):150–161.
145. Slingluff CL Jr, Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* 1990;45(2): 91–98.
146. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous ve noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer ve the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83(8):1664–1678.
147. Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ, et al. The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg* 2006;244(6):1012–1017.
148. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109(1):100–108.
149. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, et al. Desmoplastic melanoma: A pathologically ve clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12(3):207–213.
150. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97(6):1488–1498.
151. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE, et al. Biologic ve prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, ve tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23(31):8048–8056.
152. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol* 2004;22(18): 3668–3676.
153. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging ve classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199–6206.
154. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2452–2459.
155. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging ve primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol* 2011;104(4):379–385.
156. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472–492.
157. Terhune MH, Swanson N, Johnson TM. Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998; 134(5):569–572.
158. Vermeeren L, van der Ent FW, Hulstewé KW. Is there an indication for routine chest X-ray in initial staging of melanoma? *J Surg Res* 2011;166(1):114–119.
159. Sawyer A, McGoldrick RB, Mackey SP, et al. Does staging computed tomography change management in thick malignant melanoma? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(4):453–456.
160. Constantinidou A, Hofman M, O'Doherty M, et al. Routine positron emission tomography ve positron emission tomography/computed tomography in melanoma staging with positive sentinel node biopsy is of limited benefit. *Melanoma Res* 2008;18(1):56–60.
161. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007;110(5): 1107–1114.
162. Glaspy JA, Hawkins R, Hoh CK, et al. Use of positron emission tomography in oncology. *Oncology (Williston Park)* 1993;7(7):41–46, 49–50, discussion 50–52, 55.
163. Wagner JD, Schawwecker D, Davidson D, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005;104(3):570–579.
164. Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006;141(3):284–288.
165. Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, et al. Yield ve predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2133–2140.
166. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907;1:927–933.
167. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126(4):438–441.
168. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318(18):1159–1162.
169. Cascinelli N, Santinami M, Maurichi A, et al. World Health Organization experience in the treatment of melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83(2):405–416.
170. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003;97(8):1941–1946.
171. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer* 2000;89(7):1495–1501.
172. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):101–108.
173. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350(8):757–766.

174. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(2):184–192.
175. Moncrieff G, Lied-Lied A, Nelson G, et al. Cost ve effectiveness of prescribing emollient therapy for atopic eczema in UK primary care in children ve adults: A large retrospective analysis of the Clinical Practice Research Datalink. *BMC Dermatol* 2008;18(1):9.
176. Shah JP, Goldsmith HS. Incontinuity versus discontinuous lymph node dissection for malignant melanoma. *Cancer* 1970;26(3):610–614.
177. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, ve controversies. *J Clin Oncol* 1988;6(1):163–172.
178. Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219(2):120–130.
179. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297(12):627–630.
180. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors ve surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 mm to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):87–97.
181. Sappey MPC. Anatomie, Physiologie, Pathologie des Vaisseaux Lymphatiques consideres chez l'homme at les Vertebres. Paris: A. Delahaye et E. Lacrosnier; 1874.
182. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–466.
183. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–399.
184. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping ve sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230(4):453–465.
185. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2253–2260.
186. Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, et al. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res* 2001;11(1):45–55.
187. Hu Y, Melmer PD, Slingluff CL Jr. Localization of the sentinel lymph node in melanoma without blue dye. *Ann Surg* 2016;263(3):588–592.
188. Roozendaal GK, de Vries JD, van Poll D, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg* 2001;88(2):305–308.
189. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17(3):976–983.
190. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, et al. Role for lymphatic mapping ve sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):160–165.
191. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy ve morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242(3):302–311, discussion 311–313.
192. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307–1317.
193. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609.
194. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):757–767.
195. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT Trial: No survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2019;37(32):3000–3008.
196. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–2222.
197. Herbert G, Karakousis GC, Bartlett EK, et al. Transected thin melanoma: Implications for sentinel lymph node staging. *J Surg Oncol* 2018;117(4):567–571.
198. George E, McClain SE, Slingluff CL, et al. Subclassification of desmoplastic melanoma: pure ve mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. *J Cutan Pathol* 2009;36(4):425–432.
199. Gyorki DE, Busam K, Panageas K, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(4):403–407.
200. Murali R, Shaw HM, Lai K, et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer* 2010;116(17):4130–4138.
201. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al. Accuracy of lymphatic mapping ve sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006;107(11):2647–2652.
202. Sanki A, Uren RF, Moncrieff M, et al. Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5614–5619.
203. Ipenburg NA, Thompson JF, Uren RF, et al. Focused ultrasound surveillance of lymph nodes following lymphoscintigraphy without sentinel node biopsy: A useful ve safe strategy in elderly or frail melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2019;26(9):2855–2863.
204. Bellomo D, Arias-Mejias SM, Ramana C, et al. Model Combining Tumor Molecular ve Clinicopathologic Risk Factors Predicts Sentinel Lymph Node Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *JCO Precis Oncol* 2020;4:319–334.
205. Hsueh, E, De Bloom J, McMasters, Cancer Genomics 2021.
206. Abramova L, Slingluff CL Jr, Patterson JW. Problems in the interpretation of apparent "radial growth phase" malignant melanomas that metastasize. *J Cutan Pathol* 2002;29(7):407–414.
207. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy ve follow-up of melanoma." *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(suppl 6):1–126.
208. Slingluff CL Jr, Seigler HF. "Thin" malignant melanoma: risk factors ve clinical management. *Ann Plast Surg* 1992;28(1):89–94.
209. Paolo B, Stefania R, Massimiliano C, et al. Modified S-plasty: an alternative to the elliptical excision to reduce the length of suture. *Dermatol Surg* 2003;29(4):394–398.
210. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology ve Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2912–2918.
211. Orfaniotis G, Mennie JC, Fairbairn N, et al. Findings of computed tomography in stage IIB ve IIC melanoma: a six-year retrospective study in the South-East of Scotland. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65(9):1216–1219.
212. Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. *Cutis* 2007;79(2):149–152.
213. Rajpar SF, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2006;155(4):653–656.
214. van Meurs T, van Doorn R, Kirtschig G. Recurrence of lentigo maligna after initial complete response to treatment with 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg* 2007;33(5):623–627.
215. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review ve recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014;170(1):52–58.
216. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, et al. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck* 2003;25(6):423–428.
217. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120(9):1361–1368.
218. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120(9):1369–1378.
219. Rule WG, Allred JB, Pockaj BA, et al. Results of NCCTG N0275 (Alliance): A phase II trial evaluating resection followed by adjuvant radiation therapy for patients with desmoplastic melanoma. *Cancer Med* 2016;5(8):1890–1896.
220. Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1684–1691.
221. Lydiatt WM, Brandwein-Gensler M, Kraus DH, et al. Mucosal melanoma of the head ve neck. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:63–169.
222. Sayed Z, Migliacci JC, Cracchiolo JR, et al. Association of surgical approach ve margin status with oncologic outcomes following gross total resection for sinonasal melanoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(12):1220–1227.
223. Smith HG, Glen J, Turnbull N, et al. conservative Less is more: A systematic review ve meta-analysis of the outcomes of radical versus primary resection in anorectal melanoma. *Eur J Cancer* 2020;135:113–120.
224. Leitao MM Jr, Cheng X, Hamilton AL, et al. Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S117–122.
225. Samstein RM, Carvajal RD, Postow MA, et al. Localized sinonasal mucosal melanoma: Outcomes ve associations with stage, radiotherapy, ve positron emission tomography response. *Head Neck* 2016;38(9):1310–1317.
226. Wushou A, Hou J, Zhao YJ, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head ve neck mucosal melanoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(4):553–558.
227. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, et al. Sphincter-sparing local excision ve hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience. *Cancer* 2011;117(20):4747–4755.
228. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-alpha2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(16):4488–4498.

229. Lian B, Cui C, Song X, et al. Phase III randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):9589.
230. Cohen T, Busam KJ, Patel A, Brady MS. Subungual melanoma: management considerations. *Am J Surg* 2008;195(2):244–248.
231. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(3):429–32.
232. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radio-therapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):401–405.
233. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274(21):1703–1705.
234. Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, et al. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997;80(6):1052–1064.
235. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL Jr, et al. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg* 1992;28(1):45–49.
236. Thompson JF, Uren RF, Shaw HM, et al. Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: new insights into lymphatic anatomy. *J Am Coll Surg* 1999;189(2):195–204.
237. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238(5):743–747.
238. Beasley GM, Hu Y, Youngworth L, et al. Sentinel lymph node biopsy for recurrent melanoma: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2728–2733.
239. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1039–1051.
240. Thompson JF, Hersey P, Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional rose bengal. *Melanoma Res* 2008;18(6):405–411.
241. Damian DL, Shannon KF, Saw RP, et al. Topical diphenylpyrone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma. *Australas J Dermatol* 2009;50(4):266–271.
242. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2780–2788.
243. McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):499–506.
244. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4196–4201.
245. Sanki A, Kam PC, Thompson JF. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: A reflection of tumor biology. *Ann Surg* 2007;245(4):591–596.
246. Raymond AK, Beasley GM, Broadwater G, et al. Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg* 2011;213(2):306–316. Erratum in: *J Am Coll Surg* 2012;214(2):245.
247. Nan Tie E, Lai-Kwon J, Rtsiladze MA, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors for in-transit melanoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000440.
248. Ariyan CE, Brady MS, Siegelbaum RH, et al. Robust antitumor responses result from local chemotherapy and CTLA-4 blockade. *Cancer Immunol Res* 2018;6(2):189–200.
249. Morton DL. Cancer immunotherapy: an overview. *Semin Oncol* 1974;1(4):297–310.
250. Andtbacka RH, Collichio FA, Amatruda T, et al. OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C or IV melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:abstr LBA9008.
251. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2017;170(6):1109.e10–1119.e10.
252. Jahanshahi P, Nasr N, Unger K, et al. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol* 2012;2:167.
253. von Wussow P, Block B, Hartmann F, et al. Intralesional interferon-alpha therapy in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1988;6:1071–1074.
254. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: Results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116(17):4139–4146.
255. Campana LG, Valpione S, Mocellin S, et al. Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 2012;99(6):821–830.
256. Berman B, Poochareon VN, Villa AM. Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5% cream. *Skin Therapy Lett* 2002;7(9):1–6.
257. Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5763–5771.
258. Kaufman HL, Bines SD. OPTIM trial: a phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol* 2010;6(6):941–949.
259. Kidner TB, Morton DL, Lee DJ, et al. Combined intralesional bacille Calmette-Guérin (BCG) and topical imiquimod for in-transit melanoma. *J Immunother* 2012;35(9):716–720.
260. Goodnight JE Jr, Morton DL. The role of immunotherapy in the management of patients with malignant melanoma. *World J Surg* 1979;3(3):309–320.
261. Slingluff CL Jr, Vollmer R, Seigler HF. Stage II malignant melanoma: presentation of a prognostic model and an assessment of specific active immunotherapy in 1,273 patients. *J Surg Oncol* 1988;39(3):139–147.
262. Broman KK, Hughes T, Dossett L, et al. Active surveillance of patients who have sentinel node positive melanoma: An international, multi-institution evaluation of adoption and early outcomes after the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-2). *Cancer* 2021;127(13):2251–2261.
263. Spratt J. Groin dissection. *J Surg Oncol* 2000;73(4):243–262.
264. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, et al. Therapeutic surgical management of palpable melanoma groin metastases: superficial or combined superficial and deep groin lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3300–3308.
265. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: A randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42(5):2206–2210.
266. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):795–798.
267. Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol* 2006;81(2):136–142.
268. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/ TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049–1060.
269. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1655–1661.
270. Amaria P, Wargo JL, et al. *Lancet Oncology* 2018.
271. Long GV, Saw RPM, Lo S, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAFV600 mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):961–971.
272. Liang H, Tsui BY, Ni H, et al. Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25(3):433–438.
273. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):948–960.
274. Menzies, *nature medicine* 2020
275. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789–1801.
276. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEY-NOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):643–654.
277. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824–1835.
278. Long GV, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab combined with ipilimumab vs nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR) 2021:Abstract 5091.
279. Grossman JE, Muthuswamy L, Huang L, et al. Organoid sensitivity correlates with therapeutic response in patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28(4):708–718.
280. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med* 2020;383(12):1139–1148.
281. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7–17.
282. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab

- versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5):522–530.
283. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):117–126.
 284. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845–1855.
 285. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol* 2020;38(6): 567–575.
 286. J, J. Luke, P. Rutkowski, P. Queirolo, et al., oral presentation, September 2021.
 287. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212(2):173–177.
 288. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3782–3793.
 289. Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):646–653.
 290. Sortini D, Feo CV, Carcoforo P, et al. Thoracoscopic localization techniques for patients with solitary pulmonary nodule ve history of malignancy. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):258–262.
 291. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF ve oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2): 209–221.
 292. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, et al. RAF inhibitors transactivate RAF dimers ve ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010; 464(7287):427–430.
 293. Halaban R, Zhang W, Bacchiocchi A, et al. PLX4032, a selective BRAF(V600E) kinase inhibitor, activates the ERK pathway ve enhances cell migration ve proliferation of BRAF melanoma cells. *Pigment Cell Mel-anoma Res* 2010;23(2):190–200.
 294. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366(3): 207–215.
 295. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer* 2011;117(20):4740–4706.
 296. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free ve overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):527–534.
 297. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol* 2012;19(8):2547–2555.
 298. Bello DM, Panageas KS, Hollmann T, et al. Survival outcomes after metastasectomy in melanoma patients categorized by response to checkpoint blockade. *Ann Surg Oncol* 2020;27(4):1180–1188.
 299. Klemen ND, Wang M, Feingold PL, et al. Patterns of failure after immunotherapy with checkpoint inhibitors predict durable progression-free survival after local therapy for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2019;7(1): 196.
 300. Berger AC, Buell JF, Venzon D, et al. Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999;6(2): 155–160.
 301. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C ve stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1465–1477. Erratum in: *Lancet Oncol* 2021;22(10):e428.
 302. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, et al. Targeted agents ve immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(8):463–482.
 303. Rosenberg SA, Dudley ME. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol* 2009;21(2):233–240.
 304. Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI, et al. Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(24): 2656–2666.
 305. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 ve PD-L2 expression. *Cell Rep* 2017;19(6):1189–1201.
 306. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–264.
 307. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety ve activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26): 2455–2465.
 308. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, ve immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26): 2443–2454.
 309. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety ve tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134–144.
 310. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239–1251.
 311. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab ve ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535–1546.
 312. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab ve nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;386: 24–34.
 313. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab administration with tumor response ve survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016;315(15):1600–1609.
 314. Robert C, Schachter J, Long GV, et al.; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521–2532.
 315. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib ve trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1):30–39.
 316. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib ve cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867–1876.
 317. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30(4):582–588.
 318. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8): 711–723.
 319. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2517–2526.
 320. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab ve ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345–1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684.
 321. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma ve anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23(35):8968–8977.
 322. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(5):616–622.
 323. Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(3):1042–1048.
 324. Ribas A, Hauschild A, Kefford R. Reply to K.S. Wilson et al. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2836–2837.
 325. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II ve phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889–1894.
 326. Eroglu Z, Kim DW, Wang X, et al. Long term survival with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade using tremelimumab. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2689–2697.
 327. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7116–7118.
 328. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412–7420.
 329. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–133. doi:10.1056/NEJ-Moa1302369.
 330. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab ve ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006–2017. doi:10.1056/NEJMoa1414428.
 331. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from the Phase IIIB/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(11):867–875.
 332. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(9):1202–1210.
 333. Woo S-R, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 ve PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72:917–927.
 334. Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 2010;467(7315): 596–599.
 335. Ribas A, Flaherty KT. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(7):426–433.
 336. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF ve MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877–1888. doi:10.1056/NEJMoa1406037.

337. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809–819.
338. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2507–2516.
339. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366(8): 707–714.
340. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):316–321.
341. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358–365.
342. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl):9013.
343. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439(7074):358–362.
344. von Ewew E, Atefi M, Attar N, et al. Antitumor effects of the investigational selective MEK inhibitor TAK733 against cutaneous and uveal melanoma cell lines. *Mol Cancer* 2012;11:22.
345. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107–114.
346. Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 2011;480(7377):387–390.
347. Shi H, Moriceau G, Kong X, et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun* 2012;3:724.
348. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010; 468(7326):973–977.
349. Wagle N, Emery C, Berger ME, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 2011; 29(22):3085–3096.
350. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1767–1774.
351. Shi H, Kong X, Ribas A, et al. Combinatorial treatments that overcome PDGFR β -driven resistance of melanoma cells to V600EB-RAF inhibition. *Cancer Res* 2011;71(15):5067–5074.
352. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010;18(6):683–695.
353. Shi H, Hong A, Kong X, et al. A novel AKT1 mutant amplifies an adaptive melanoma response to BRAF inhibition. *Cancer Discov* 2014;4(1):69–79.
354. Shi H, Hugo W, Kong X, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov* 2014;4(1):80–93.
355. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31(4):482–489.
356. Seghers AC, Wilgenhof S, Lebbé C, et al. Successful rechallenge in two patients with BRAF-V600-mutant melanoma who experienced previous progression during treatment with a selective BRAF inhibitor. *Melanoma Res* 2012;22(6):466–472.
357. Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov* 2014;4(1):94–109.
358. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of the BRAF inhibitor vemurafenib and the MEK inhibitor cobimetinib in patients with advanced BRAFV600 mutated melanoma. *Lancet Oncol* 2014;15(9):954–965.
359. Robert C, Grob JJ, Stryakovsky DA. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(7): 626–636.
360. Yeh I, Jorgenson E, Shen LA. Targeted genomic profiling of acral melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(10):1068–1077.
361. Botton T, Talevich E, Mishra VKA. Genetic heterogeneity of BRAF fusion kinases in melanoma affects drug responses. *Cell Rep* 2019;29(3):573–588.e7.
362. Gutzmer R, Stryakovsky DA, Gogas HA. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10240): 1835–1844.
363. Nathan P, Dummer R, Long GV, et al. LBA43 Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomised part 3 of the phase III COMBI-i trial. *Ann Oncol* 2020; 31(Supplement 4):S1172.
364. Davies MA, Saiag P, Robert CA. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):863–873.
365. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018;379(8):722–730.
366. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313(23):1485–1492.
367. Lotze MT, Chang AE, Seipp CA, et al. High-dose recombinant interleukin 2 in the treatment of patients with disseminated cancer. Responses, treatment-related morbidity, and histologic findings. *JAMA* 1986;256(22):3117–3124.
368. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105–2116.
369. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5610–5618.
370. Comis RL. DTIC (NSC-45388) in malignant melanoma: a perspective. *Cancer Treat Rep* 1976;60(2):165–176.
371. Stevens ME, Hickman JA, Langdon SP, et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47(22):5846–5852.
372. Margolin K, Atkins B, Thompson A, et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: A phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128(4):214–218.
373. Patel PM, Suciu S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47(10):1476–1483.
374. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66(9):1873–1878.
375. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116(1):155–163.
376. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745–2751.
377. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5748–5754.
378. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(3):373–379.
379. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2823–2830.
380. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5426–5434.
381. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon- α -2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6747–6755.
382. Rosenberg SA. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer: What clinicians need to know. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(10):577–585.
383. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4550–4557.
384. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319(25):1676–1680.
385. Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(15):1159–1166.
386. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lympho-

- cytes. *Science* 2002;298(5594):850–854.
387. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051–2058.
 388. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: A prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol* 2021;22(1): 98–106.
 389. Safwat A, Schmidt H, Bastholt L, et al. A phase II trial of low-dose total body irradiation ve subcutaneous interleukin-2 in metastatic melanoma. *Radiation Oncol* 2005;77(2):143–147.
 390. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5233–5239.
 391. Goff SL, Dudley ME, Citrin DE, et al. Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2389–2397.
 392. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation ve dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520(7547):373–377.
 393. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366(10): 925–931.
 394. Seung SK, Curti BD, Crittenden M, et al. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy ve interleukin-2–tumor ve immunological responses. *Sci Transl Med* 2012;4(137):137ra74.
 395. Curti B, Crittenden M, Seung SK, et al. Randomized phase II study of stereotactic body radiotherapy ve interleukin-2 versus interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000773.
 396. Maity A, Mick R, Rengan R, et al. A stratified phase I dose escalation trial of hypofractionated radiotherapy followed by ipilimumab in metastatic melanoma: long-term follow-up ve final outcomes. *Oncoimmunology* 2021;10(1): 1863631.
 397. Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, et al. Phase 1 study of ipilimumab combined with whole brain radiation therapy or radiosurgery for melanoma patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):22–30.
 398. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(3):578–588.
 399. Postow MA, Knox SJ, Goldman DA, et al. A prospective, phase 1 trial of nivolumab, ipilimumab, ve radiotherapy in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(13):3193–3201.
 400. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8): 1040–1048. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):e433. Erratum in: *Lancet Oncol* 2017;18(9):e510.
 401. Manon R, O'Neill A, Knisely J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, ve sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005;23(34): 8870–8876.
 402. GV Long, V Atkinson, S Lo, et al. Combination nivolumab ve ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5): 672–681.
 403. E Rulli, L Legramandi, L Salvati, M Mandala. The impact of targeted therapies ve immunotherapy in melanoma brain metastases: a systematic review ve meta-analysis. *Cancer* 2019;125(21):3776–3789.
 404. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1558–1568.
 405. Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(1):97–103.
 406. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: A Multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3132–3141.
 407. Carella RJ, Gelber R, Hendrickson F, et al. Value of radiation therapy in the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma: Radiation Therapy Oncology Group Brain Metastases Study I ve II. *Cancer* 1980;45(4):679–683.

Bölüm 10 SSSTÜMÖRLERİ

64 Santral Sinir Sistemi Neoplazmları



Mark W. Youngblood, Stephen T. Magill, Roger Stupp, ve Christina Tsien
Çevirenler: İrem Uğurlu, Fatma Akdağ Kahvecioğlu, Cemil Bilir

BEYİN TÜMÖRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

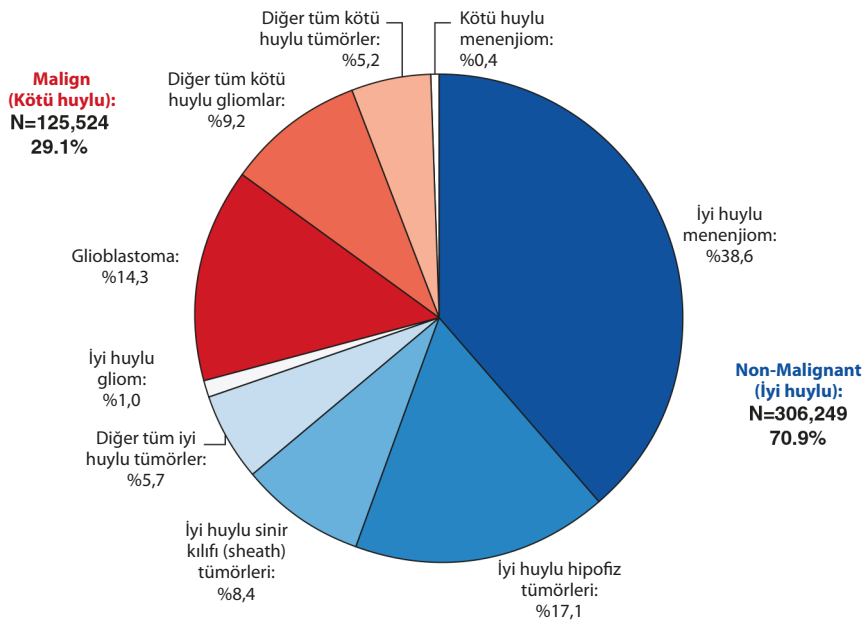
İnsidans ve Prevalans

Benign tümörlerin 2003 den önce raporlanmaması ve metastatik hastalıkların beyine olan etkisi net bilinmediğinden beyin ve merkezi sinir sistemi insidansı ve prevalansı (CNS) tümörleri kesin olarak ortaya konmamıştır. Hem malign hem de malign olmayan tümörler dahil olmak üzere primer beyin ve MSS tümörlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nde en önemli veri kaynağı Gözetim, Epidemiyoloji ve son sonuçlar (SEER) programından alınan büyük nüfus tabanlı kayıttır. Amerika Birleşik Devletleri'nin neredeyse tamamında tümörlerden veri toplamaktadır; en son rapor 2013-2017 yılları arasında 420.000'den fazla teşhis edilen vakayı içermektedir (Şekil 64.1) En çok 2013-2017 yılları arasındaki verileri kapsayan son raporda, yıllık yaşa göre düzeltilmiş insidans 100.000 kişide 23,79 olarak bildirilmiştir. Malign primer tümörlerin insidansı 100.000 kişide 7,08 ve malign olmayan tümörlerin insidansı 100.000 kişide 16,71 dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 80.000'den fazla hastaya pri-

mer beyin ve MSS tümörü (%30 malign) tanısı konmaktadır. Yaklaşık 16.000 kişi beyin tümöründen ölmektedir. En sık görülen kötü huylubeyin tümörü glioblastomdur (tüm tümörlerin %15'i). En sık görülen malign olmayan beyin veya MSS tümörü menenjiomdur (tüm tümörlerin %38 i).

Her ne kadar primer beyin tümörlerinin görülme sıklığı yaşla artsa da (ortanca tanı yaşı ≥ 60 yıl), çocuklar ve ergenler de dahil olmak üzere her yaşta ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, yaş grupları içindeki histoloji paternleri dağılımı önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu dağılımda glioblastoma için erkeklerde ve menenjiomlar için kadınlarda hafif bir üstünlük vardır.1

Baş ağrıları, nöbetler ve travma için kraniyal görüntülemenin artan kullanımı benign tümör tanılarında artışa yol açmıştır. SEER verilerine göre 1975 ve 1987 yılları arasında CNS tümörlerinin görülme sıklığında önemli bir artış olmuştur. Bu oran 1991 ile 2006 yılları arasında düşmüştür. Çünkü MSS tümörü olan hastaların bir kısmı yalnızca birkaç yıl hayatta kalır ve prevalans insidansı aşmıştır. Beyin tümörü olan bireylerin genel prevalans oranının 2004 yılında 100.000'de 209 ve 2010 yılında 100.000'de 221,8 olduğu tahmin edil-



Şekil 64.1 Tüm birincil beyin ve diğer MSS Tümörlerinin davranışa göre dağılımı (5 yıllık toplam = 431,773; yıllık ortalama vaka sayısı = 86.355), CBTRUS İstatistik Raporu: ABD Kanseri İstatistikleri-NPCR ve SEER, 2014-2018. (Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS'den. CBTRUS İstatistiksel Rapor: Amerika Birleşik Devletleri'nde Teşhis Edilen Primer Beyin ve Diğer Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri 2014-2018. Neuro Oncol 2021;23:iii1-iii105. İzin ile).

önemli bir etkisi vardır. Waldron ve arkadaşları, iyi diferansiye tümörlü hastalarda 5 yıllık nedene özgü sağkalımın %97 olduğunu, buna karşılık orta veya kötü diferansiye tümörlü hastalarda bu oranın %71 olduğunu bulmuştur ($P = 0,005$). Konusmedullaris ve filum terminalede ortaya çıkan miksoependimomlar, kordda ortaya çıkan hücreli ependimomlardan daha iyi prognoza sahiptir. Lokal nüks, ışınlanmış hastaların %25'inde görülen baskın tedavi başarısızlığı modelidir.⁵⁷⁹

Omuriliğin düşük dereceli astrositomları olan ışınlanmış hastalar için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %60 ila %90 ve %40 ila %90 arasında değişmektedir; 5 ve 10 yıllık nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %66 ila %83 ve %53 ila %83 arasında değişmektedir.⁵⁷⁹ Astrositomların %50 ila %65'i lokal olarak kontrol edilmekte-

dir. Işınlama sırasında iyi nörolojik durum, düşük histolojik derece ve genç yaş olumlu faktörlerdir. Omurmanın malignastrositomları için nüks paternleri MRG ile analiz edilmiştir. Cerrahi ve tam doz radyasyona rağmen, spinal veya beyin diseminasyonu baskın başarısızlık modudur.

Kemoterapi

Primer spinal aks tümörleri için önemli kontrollü klinik kemoterapi çalışmaları bulunmamaktadır. İntrakraniyal tümörlere karşı aktif olan ilaçların omurilikteki histolojik olarak aynı tümörlere karşı da eşit derecede etkili olduğu varsayılabilir. TMZ bu ortamda giderek daha fazla kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2021;23(12 Suppl 2):iii1–iii105.
- Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, et al. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol* 2010;12(6):520–527.
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol* 2014;16(7):896–913.
- Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 2011;12(7):624–626.
- Schuz J, Pirie K, Reeves GK, et al. Cellular telephone use and the risk of brain tumors: update of the UK million women study. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(5):704–711.
- Castano-Vinyals G, Sadetzki S, Vermeulen R, et al. Wireless phone use in childhood and adolescence and neuroepithelial brain tumors: results from the international MOBI-Kids study. *Environ Int* 2022;160:107069.
- Francis SS, Ostrom QT, Cote DJ, et al. The epidemiology of central nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022;36(1):23–42.
- Al-Mefty O, Topsisakal C, Pravdenkova S, et al. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 2004;100(6):1002–1013. doi:10.3171/jns.2004.100.6.1002.
- Aherne NJ, Murphy BM. Radiation-induced gliomas. *Crit Rev Oncog* 2018;23(1–2):113–118. doi:10.1615/CritRevOncog.2018025740.
- DeSisto J, Lucas JT Jr, Xu K, et al. Comprehensive molecular characterization of pediatric radiation-induced high-grade glioma. *Nat Commun* 2021;12:5531.
- Cote TR, Manns A, Hardy CR. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(10):675–679.
- Herndier BG, Kaplan LD, McGrath MS. Pathogenesis of AIDS lymphomas. *AIDS* 1994;8(8):1025–1049.
- Cobbs CS, Harkins L, Samanta M, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res* 2002;62(12):3347–3350.
- Cobbs CS. Cytomegalovirus and brain tumor: epidemiology, biology and therapeutic aspects. *Curr Opin Oncol* 2013;25(6):682–688. doi:10.1097/CCO.
- Dziurzynski K, Wei J, Qiao W, et al. Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4642–4649.
- Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, et al. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):427–435.
- Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet* 2017;49(5):789–794.
- Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma: a review. *Neurooncol Pract* 2016;3(1):10–16.
- Horbinski C, Ligon KL, Brastianos P, et al. The medical necessity of advanced molecular testing in the diagnosis and treatment of brain tumor patients. *Neuro Oncol* 2019;21(12):1498–1508. doi:10.1093/neuonc/noz119.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
- WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Tumors, 5th ed., vol. 6, Central Nervous System Tumours, 2021. International Agency for Research on Cancer.
- Kickingereder P, Bonekamp D, Nowosielski M, et al. Radiogenomics of glioblastoma: machine learning-based classification of molecular characteristics by using multiparametric and multiregional MR imaging features. *Radiology* 2016;281(3):907–918. doi:10.1148/radiol.2016161382.
- Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739–744. doi:10.1038/nature08617.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31(3):337–343. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674.
- Miller AM, Szalontay L, Bouvier N, et al. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for clinical molecular diagnostics in pediatric, adolescent and young adult (AYA) brain tumor patients [published online ahead of print, 2022 Feb 11]. *Neuro Oncol* 2022;noac035. doi:10.1093/neuonc/noac035.
- Cao Y. The promise of dynamic contrast-enhanced imaging in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(2):147–156. doi:10.1016/j.semradonc.2010.11.001.
- Tsien C, Cao Y, Chenevert T. Clinical applications for diffusion magnetic resonance imaging in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2014;24(3):218–226.
- Lemasson B, Chenevert TL, Lawrence TS, et al. Impact of perfusion map analysis on early survival prediction accuracy in glioma patients. *Transl Oncol* 2013;6(6):766–774. doi:10.1593/tlo.13670.
- Kickingereder P, Isensee F, Tursunova I, et al. Automated quantitative tumour response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: A multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):728–740.
- Herholz K. Brain tumors: An update on clinical PET research in gliomas. *Semin Nucl Med* 2017;47(1):5–17. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.09.004.
- Wang Y, Rapalino O, Heidari P, et al. C11 Methionine PET (MET-PET) imaging of glioblastoma for detecting postoperative residual disease and response to chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(4):1024–1028. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.06.011.
- Dunet V, Rossier C, Buck A, et al. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 2012;53(2):207–214. doi:10.2967/jnumed.111.096859.
- Mansoor NM, Thust S, Militano V, et al. PET imaging in glioma: techniques and current evidence. *Nucl Med Commun* 2018;39(12):1064–1080. doi:10.1097/MNM.0000000000000914.
- Decon G, Lohmann P, Werner JM, et al. Early treatment response assessment using 18F-FET PET compared with contrast-enhanced MRI in glioma patients after adjuvant temozolomide chemotherapy. *J Nucl Med* 2021;62(7):918–925. doi:10.2967/jnumed.120.25423.
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1277–1280. doi:10.1200/JCO.1990.8.7.1277.
- Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, et al. Response assessment in clinical trials. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2439–2449. doi:10.1200/JCO.2017.72.7511.
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453–461. doi:10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
- Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: Challenges in brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(3):241–246. https://doi.org/10.1007/s11910-009-0035-4.
- Dempsey MF, Condon BR, Hadley DM. Measurement of tumor “size” in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D? *Am J Neuroradiol* 2005;26(4):770–776.
- Pope WB, Hessel C. Response assessment in neuro-oncology criteria: implementation challenges in multicenter neuro-oncology trials. *Am J Neuroradiol* 2011;32(5):794–797. doi:10.3174/ajnr.A2582.
- Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008;113(2):405–410. doi:10.1002/cncr.23562.
- Radbruch A, Fladt J, Kickingereder P, et al. Pseudoprogression in patients

- with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro Oncol* 2015;17(1):151–159. doi:10.1093/neuonc/nou129.
43. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2192–2197.
 44. Lin AL, White M, Miller-Thomas MM, et al. Molecular ve histologic characteristics of pseudoprogression in diffuse gliomas. *J Neurooncol* 2016;130(3):529–533. doi:10.1007/s11060-016-2247-1.
 45. Galbán CJ, Chenevert TL, Meyer CR, et al. Prospective analysis of parametric response map-derived MRI biomarkers: identification of early ve distinct glioma response patterns not predicted by standard radiographic assessment. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4751–4760.
 46. Tsien C, Galbán CJ, Chenevert TL, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2293–2299. doi:10.1200/JCO.2009.25.3971.
 47. Chenevert TL, Malyarenko DI, Galbán CJ, et al. Comparison of voxel-wise ve histogram analyses of glioma ADC maps for prediction of early therapeutic change. *Tomography* 2019;5(1):7–14. https://doi.org/10.18383/j.tom.2018.00049.
 48. Hoff BA, Lemasson B, Chenevert TL, et al. Parametric response mapping of FLAIR MRI provides an early indication of progression risk in glioblastoma. *Acad Radiol* 2021;28(12):1711–1720, ISSN 1076–6332.
 49. Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2817–2823. doi:10.1200/JCO.2009.26.3988.
 50. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone ve in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4733–4740. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721.
 51. Nowosielski M, Wiestler B, Goebel G, et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. *Neurology* 2014;82(19):1684–1692. doi:10.1212/WNL.0000000000000402.
 52. Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, et al. Volumetric analysis of functional diffusion maps is a predictive imaging biomarker for cytotoxic ve anti-angiogenic treatments in malignant gliomas. *J Neurooncol* 2011;102(1):95–103. doi:10.1007/s11060-010-0293-7.
 53. Nazem-Zadeh MR, Chapman CH, Chenevert T, et al. Response-driven imaging biomarkers for predicting radiation necrosis of the brain. *Phys Med Biol* 2014;59(10):2535–2547. doi:10.1088/0031-9155/59/10/2535.
 54. Youngblood MW, Stupp R, Sonabend AM. Role of resection in glioblastoma management. *Neurosurg Clin N Am* 2021;32(1):9–22. doi:10.1016/j.nec.2020.08.002.
 55. Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93(6):1003–1013. doi:10.3171/jns.2000.93.6.1003.
 56. Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance ve extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(11):997–1003. doi:10.1016/S1470-2045(11)70196-6.
 57. Hatiboglu MA, Weinberg JS, Suki D, et al. Impact of intraoperative highfield magnetic resonance imaging guidance on glioma surgery: A prospective volumetric analysis. *Neurosurgery* 2009;64(6):1073–1081.
 58. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced ve non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol* 2020;6(4):495–503.
 59. Lau D, Hervey-Jumper SL, Han SJ, et al. Intraoperative perception ve estimates on extent of resection during awake glioma surgery: Overcoming the learning curve. *J Neurosurg* 2018;128(5):1410–1418. doi:10.3171/2017.1.JNS161811.
 60. Barker FG 2nd, Curry WT Jr, Carter BS. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1988 to 2000: the effect of provider case-load ve centralization of care. *Neuro Oncol* 2005;7(1):49–63. doi:10.1215/S1152851704000146.
 61. Cowan JA Jr, Dimick JB, Leveque JC, et al. The impact of provider volume on mortality after intracranial tumor resection. *Neurosurgery* 2003;52(1):48–54. doi:10.1097/00006123-200301000-00005.
 62. Vogelbaum MA, Jost S, Agbi MK, et al. Application of novel response/ progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery* 2012;70(1):234–244.
 63. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7(5):392–401.
 64. Sloan AE, Ahluwalia MS, Valerio-Pascua J, et al. Results of the neuroblast system first-in-humans phase I clinical trial for recurrent glioblastoma: Clinical article. *J Neurosurg* 2013;118(6):1202–1219.
 65. Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular pathways: Radiation-induced cognitive impairment. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2294–2300. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2903.
 66. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol* 2016;118(1):35–42. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.003.
 67. Sahiner B, Pezeshek A, Hadjiiski LM, et al. Deep learning in medical imaging ve radiation therapy. *Med Phys* 2019;46(1):e1–e36. doi:10.1002/mp.13264.
 68. Weber W, Grosu A, Czernin J. Technology insight: Advances in molecular imaging ve an appraisal of PET/CT scanning. *Nat Rev Clin Oncol* 2008;5:160–170. https://doi.org/10.1038/nrnc1041.
 69. Grosu AL, Weber WA. PET for radiation treatment planning of brain tumours. *Radiother Oncol* 2010;96(3):325–327. doi:10.1016/j.radonc.2010.08.001.
 70. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group ve European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18(9):1199–1208. doi:10.1093/neuonc/now058.
 71. Kocher M, Ruge MI, Galldiks N, et al. Applications of radiomics ve machine learning for radiotherapy of malignant brain tumors. *Strahlenther Onkol* 2020;196(10):856–867. doi:10.1007/s00066-020-01626-8.
 72. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, et al. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. *Radiat Oncol* 2020;15(1):88. https://doi.org/10.1186/s13014-020-01519-1.
 73. Tsien CI, Cao Y, Lawrence TS. Functional ve metabolic magnetic resonance imaging ve positron emission tomography for tumor volume definition in high-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(3):155–162.
 74. Pramanik PP, Parmar HA, Mammoser AG, et al. Hypercellularity components of glioblastoma identified by high b-value diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):811–819. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.058.
 75. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, et al. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol* 2017;13(1):52–64. doi:10.1038/nrneurol.2016.185.
 76. Mitchell TJ, Seitzman BA, Ballard N, et al. Human brain functional network organization is disrupted after whole-brain radiation therapy. *Brain Connect* 2020;10(1):29–38. doi:10.1089/brain.2019.0713.
 77. Lawrence YR, Li XA, el Naga I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 suppl):S20–S27. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
 78. Jaspers J, Romero AM, Hoogeman MS, et al. Evaluation of the hippocampal normal tissue complication model in a prospective cohort of low grade glioma patients-an analysis within the EORTC 22033 clinical trial. *Front Oncol* 2019;9:991. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00991.
 79. Farjam R, Pramanik P, Aryal MP, et al. A radiation-induced hippocampal vascular injury surrogate marker predicts late neurocognitive dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(4):908–915. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.014.
 80. Sundgren PC, Nagesh V, Elias A, et al. Metabolic alterations: A biomarker for radiation-induced normal brain injury-an MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imag* 2009;29(2):291–297. doi:10.1002/jmri.21657.
 81. De Boeck A, Ahn BY, D’Mello C, et al. Glioma-derived IL-33 orchestrates an inflammatory brain tumor microenvironment that accelerates glioma progression. *Nat Commun* 2020;11(1):4997. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18569-4.
 82. Garbow JR, Johanns TM, Ge X, et al. Irradiation-modulated murine brain microenvironment enhances GL261-tumor growth ve inhibits Anti-PD-L1 immunotherapy. *Front Oncol* 2021;11:693146. doi:10.3389/fonc.2021.693146.
 83. Cao Y, Tsien CI, Sundgren PC, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for prediction of radiation-induced neurocognitive dysfunction. *Clin Cancer Res* 2009;15(5):1747–1754. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1420.
 84. Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, et al. Physiologic ve metabolic magnetic resonance imaging in gliomas. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1228–1235.
 85. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncol* 2013;15:1429–1437.
 86. Greene-Schloesser D, Payne V, Peiffer AM, et al. The peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) a agonist, fenofibrate, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. *Radiat Res* 2014;181(1):33–44. doi:10.1667/RR13202.1.
 87. Zhao W, Payne V, Tommasi E, et al. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):6–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.036.
 88. Robbins ME, Brunso-Bechtold JK, Peiffer AM, et al. Imaging radiation-induced normal tissue injury. *Radiat Res* 2012;177(4):449–466. doi:10.1667/rr2530.1.
 89. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, et al. Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(3):361–369. doi:10.1200/JCO.2016.70.7562.
 90. Meyer CR, Boes JL, Kim B, et al. Demonstration of accuracy ve clinical ver-

- satility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations. *Med Image Anal* 1997;1(3):195–206. ISSN 1361-8415.
91. Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):511–519. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056.
 92. Narayana A, Yamada J, Berry S, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical ve dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):892–897. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.067.
 93. Oldham M, Létourneau D, Watt L, et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. *Radiother Oncol* 2005;75(3):271–278. doi:10.1016/j.radonc.2005.03.026.
 94. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of radiation therapy oncology group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):853–860. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.011.
 95. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors ve brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291–298. doi:10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
 96. Milano MT, Grimm J, Niemierko A, et al. Single- ve multifraction stereotactic radiosurgery dose/volume tolerances of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(1):68–86. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.08.013.
 97. Grosshans DR, Mohan R, Gondi V, et al. The role of image-guided intensity modulated proton therapy in glioma. *Neuro Oncol* 2017;19 (suppl_2):ii30–ii37. doi:10.1093/neuonc/now002.
 98. Kamran SC, Dworkin M, Niemierko A, et al. Patterns of failure among patients with low-grade glioma treated with proton radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(4):e356–e361. doi:10.1016/j.prro.2019.02.002.
 99. Tabrizi S, Yeap BY, Sherman JC, et al. Long-term outcomes ve late adverse effects of a prospective study on proton radiotherapy for patients with low-grade glioma. *Radiother Oncol* 2019;137:95–101. doi:10.1016/j.radonc.2019.04.027.
 100. Sherman JC, Colvin MK, Mancuso SM, et al. Neurocognitive effects of proton radiation therapy in adults with low-grade glioma. *J Neurooncol* 2016;126(1):157–164. doi:10.1007/s11060-015-1952-5.
 101. Iannalfi A, D'ippolito E, Riva G, et al. Proton ve carbon ion radiotherapy in skull base chordomas: a prospective study based on a dual particle ve a patient-customized treatment strategy [published correction appears in *Neuro Oncol* 2021 Nov 26]. *Neuro Oncol*. 2020;22(9):1348–1358. doi:10.1093/neuonc/noaa067.
 102. Brown PD, Chung C, Liu DD, et al. A prospective phase II randomized trial of proton radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1337–1347. doi:10.1093/neuonc/noab040.
 103. Yang TJ, Wijetunga NA, Yamada J, et al. Clinical trial of proton craniospinal irradiation for leptomeningeal metastases. *Neuro Oncol* 2021;23(1):134–143. doi:10.1093/neuonc/noaa152.
 104. Baumann BC, Mitra N, Harton JG, et al. Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(2):237–246. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4889.
 105. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: A reality check. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2295–2305.
 106. Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, et al. Neurooncology clinical trial design for targeted therapies: lessons learned from the North American Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol* 2008;10(4):631–642.
 107. Doolittle ND, Muldoon LL, Culp AY, et al. Delivery of chemotherapeutics across the blood-brain barrier: challenges ve advances. *Adv Pharmacol* 2014;71:203–243. doi:10.1016/bs.apha.2014.06.002.
 108. Juillerat-Jeanneret L. The targeted delivery of cancer drugs across the bloodbrain barrier: chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles? *Drug Discov Today* 2008;13(23–24):1099–1106.
 109. D'Amico RS, Agbi MK, Vogelbaum MA, et al. Convection-enhanced drug delivery for glioblastoma: a review. *J Neurooncol* 2021;151(3):415–427. doi:10.1007/s11060-020-03408-9.
 110. Kunwar S, Prados MD, Chang SM, et al. Direct intracerebral delivery of cintredekin besudotox (IL13-PE38QQR) in recurrent malignant glioma: a report by the Cintredekin Besudotox Intraparenchymal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25(7):837–844.
 111. Wick W, Pduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1168–1174. doi:10.1200/JCO.2009.23.2595.
 112. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, ve in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3212–3218. doi:10.1200/JCO.2012.47.2464.
 113. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine ve bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;377(20):1954–1963. doi:10.1056/NEJMoal1707358.
 114. Brandes A, Carpentier A, Kesari S, et al. A phase II randomized trial of galunisertib monotherapy or galunisertib plus lomustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18(8):1146–1156.
 115. Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev* 2020;87:102029. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102029.
 116. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety ve efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345(8956):1008–1012. doi:10.1016/s0140-6736(95)90755-6.
 117. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003;5(2):79–88. doi:10.1093/neuonc/5.2.79.
 118. Addeo R, De Santi MS, Del Prete S, et al. Fotemustine ve recurrent glioblastoma: possible new opportunities for an old drug. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(5):863–866. doi:10.1007/s00280-009-1086-6.
 119. Soffiatti R, Trevisan E, Bertero L, et al. Bevacizumab ve fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol* 2014;116(3):533–541. doi:10.1007/s11060-013-1317-x.
 120. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, et al. AVAREG: A phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18(9):1304–1312. doi:10.1093/neuonc/now035.
 121. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al. Current ve future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* 2001;2(9):552–560.
 122. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, et al. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 1998;58(19):4363–4367.
 123. Vasantha KAR, Renaudin J, Wilson CB, et al. Procarbazine hydrochloride in the treatment of brain tumors. Phase 2 study. *J Neurosurg* 1974;40(3):365–371.
 124. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83(5):588–593. doi:10.1054/bjoc.2000.1316.
 125. Solimando DA Jr, Waddell JA. Procarbazine, lomustine, ve vincristine (PCV) regimen for central nervous system tumors. *Hosp Pharm* 2017; 52(2):98–104. doi:10.1310/hpj5202-98.
 126. Boyle FM, Eller SL, Grossman SA. Penetration of intra-arterially administered vincristine in experimental brain tumor. *Neuro Oncol* 2004;6(4):300–305. doi:10.1215/S1152851703000516.
 127. Kellie SJ, Barbaric D, Koopmans P, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of vincristine after bolus intravenous dosing: a surrogate marker of brain penetration. *Cancer* 2002;94(6):1815–1820. doi:10.1002/cncr.10397.
 128. Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: A phase II study. *J Clin Oncol* 1991;9(5):860–864.
 129. Soffiatti R, Nobile M, Rudà R, et al. Second-line treatment with carboplatin for recurrent or progressive oligodendrogial tumors after PCV (procarbazine, lomustine, ve vincristine) chemotherapy: A phase II study. *Cancer* 2004;100(4):807–813. doi:10.1002/cncr.20042.
 130. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1516–1525.
 131. Buckner JC, Reid JM, Wright K, et al. Irinotecan in the treatment of glioma patients: Current ve future studies of the north central cancer treatment group. *Cancer* 2003;97(9 suppl):2352–2358.
 132. Raymond E, Fabbro M, Boige V, et al. Multicentre phase II study ve pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy-naïve patients with glioblastoma. *Ann Oncol* 2003;14(4):603–614.
 133. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature ve alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007;11(1):83–95. doi:10.1016/j.ccr.2006.11.021.
 134. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab ve irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253–1259.
 135. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(5):740–745.
 136. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):699–708.
 137. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy– temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8): 709–722.
 138. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, et al. Futibatinib, an irreversible FGFR1-4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGF/FGFR aberrations: A phase I dose-expansion study. *Cancer Discov* 2022;12(2):402–415. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0697.
 139. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase I results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):705–714.

140. Drilon AE, DuBois SG, Farago AF, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with brain metastases or primary central nervous system tumors. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):2006.
141. Mayr L, Guntner AS, Madlener S, et al. Cerebrospinal fluid penetration ve combination therapy of entrectinib for disseminated ROS1/NTRK-fusion positive pediatric high-grade glioma. *J Pers Med* 2020;10(4):290. doi:10.3390/jpm10040290.
142. Karanam NK, Ding L, Aroumougama A, et al. Tumor treating fields cause replication stress ve interfere with DNA replication fork maintenance: implications for cancer therapy. *Transl Res* 2020;217:33–46.
143. Karanam NK, Story MD. An overview of potential novel mechanisms of action underlying tumor treating fields-induced cancer cell death ve their clinical implications. *Int J Radiat Biol* 2021;97(8):1044–1054.
144. Hottinger AF, Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality ve its use in brain tumors. *Neuro Oncol* 2016;18(10):1338–1349.
145. Tran D, Ghinaseddin A, Chen D, et al. Phase 2 study of pembrolizumab plus TTFs plus temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma (2-THE-TOP). *Neuro Oncol* 2021;23(Suppl 6):vi53 [abstract #CTIM-16].
146. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(23):2535–2543. doi:10.1001/jama.2015.16669.
147. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(23):2306–2316. doi:10.1001/jama.2017.18718.
148. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48(14):2192–2202. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011.
149. Prados MD, Lamborn KR, Chang S, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone ve combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2006;8(1):67–78.
150. Belcastro V, Pisani LR, Bellocchi S, et al. Brain tumor location influences the onset of acute psychiatric adverse events of levetiracetam therapy: an observational study. *J Neurol* 2017;264:921–927. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8463.
151. Joiner EF, Youngerman BE, Hudson TS, et al. Effectiveness of perioperative antiepileptic drug prophylaxis for early ve late seizures following oncologic neurosurgery: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2018;130(4):1274–1282.
152. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, et al. SNO ve EANO practice guideline update: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol* 2021;23(11):1835–1844. doi:10.1093/neuonc/naab152.
153. Jessurun CAC, Hulsbergen AFC, Cho LD, et al. Evidence-based dexamethasone dosing in malignant brain tumors: what do we really know? *J Neurooncol* 2019;144(2):249–264. doi:10.1007/s11060-019-03238-4.
154. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema association with brain tumors. *J Lancet* 1961;81:46–53.
155. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, ve 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675–680. doi:10.1212/wnl.44.4.675.
156. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* 2016;139(Pt 5):1458–1471. doi:10.1093/brain/aww046.
157. Wong ET, Lok E, Gautam S, et al. Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma [published correction appears in Br J Cancer 2015 Dec 1;113(11):1642]. *Br J Cancer* 2015;113(2):232–241. doi:10.1038/bjc.2015.238.
158. Gerson SL. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2388–2399.
159. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT ve the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343(19):1350–1354.
160. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing ve benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003. doi:10.1056/NEJMoa043331.
161. Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, et al. Bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-methylguanine-DNA methyltransferase nonmethylated glioblastoma: the randomized GLARIUS trial. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1611–1619.
162. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for diffuse astrocytic ve oligodendroglial tumors in adults: ASCO-SNO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(4):403–426.
163. Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, et al. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence ve current challenges. *Neuro Oncol* 2019;21(2):167–178.
164. Hegi ME, Stupp R. Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter–still a dilemma? *Neuro Oncol* 2015;17(11):1425–1427.
165. Hegi ME, Genbrugge E, Gorlia T, et al. MGMT promoter methylation cut-off with safety margin for selecting glioblastoma patients into trials omitting temozolomide: A pooled analysis of four clinical trials. *Clin Cancer Res* 2019;25(6):1809–1816.
166. Bady P, Kurscheid S, Delorenzi M, et al. The DNA methylome of DDR genes ve benefit from RT or TMZ in IDH mutant low-grade glioma treated in EORTC 22033. *Acta Neuropathol* 2018;135(4):601–615.
167. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant ve adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987–996.
168. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant ve adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459–466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
169. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer* 2003;88(7):1004–1011.
170. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2051–2057.
171. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4085–4091.
172. Dungey FA, Löser DA, Chalmers AJ. Replication-dependent radiosensitization of human glioma cells by inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase: mechanisms ve therapeutic potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):1188–1197.
173. Sim HW, McDonald KL, Lwin Z, et al. A randomized phase II trial of veliparib, radiotherapy ve temozolomide in patients with unmethylated MGMT glioblastoma: The Vertu study. *Neuro Oncol* 2021;23(10):1736–1749.
174. Sarkaria JN, Ballman KV, Kizilbash SH, et al. On behalf of Alliance for Clinical Trials in Oncology. Randomized phase II/III trial of veliparib or placebo in combination with adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma (GBM) patients with MGMT promoter hypermethylation (Alliance A071102). *Proc ASCO* 2022; *J Clin Oncol* 2022;40:16_suppl. 2001–2001.
175. Prados MD, Scott C, Curran WJ Jr, et al. Procarbazine, lomustine, ve vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3389–3395.
176. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy ve temozolomide followed by temozolomide ve lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol* 2016;18(10):1442–1450.
177. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): A randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10172):678–688.
178. Stupp R, Lukas RV, Hegi ME. Improving survival in molecularly selected glioblastoma (editorial). *Lancet* 2019;393(10172):615–661.
179. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(4):495–504.
180. Halperin EC, Bentel G, Heinz ER, et al. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post-mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(6):1347–1350. doi:10.1016/0360-3016(89)90548-8.
181. Gondi V, Pugh S, Tsien C. Radiotherapy (RT) dose-intensification (DI) using intensity-modulated RT (IMRT) versus standard-dose (SD) RT with temozolomide (TMZ) in newly diagnosed glioblastoma (GBM): preliminary results of NRG Oncology BN001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(3):522–523. doi:10.1016.
182. Mirmanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy ve temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2563–2569. doi:10.1200/JCO.2005.04.5963.
183. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):144–150. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
184. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant ve adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1275–1279. doi:10.1200/JCO.2008.19.4969.
185. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, et al. Patterns of failure ve comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant ve adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol* 2010;97(3):377–381. doi:10.1016/j.radonc.2010.08.020.
186. Choi SH, Kim JW, Chang JS, et al. Impact of including peritumoral edema

- in radiotherapy target volume on patterns of failure in glioblastoma following temozolomide-based chemoradiotherapy. *Sci Rep* 2017;7:42148. doi:10.1038/srep42148.
187. Hassanzadeh C, Rudra S, Ma S, et al. Evaluation of interim MRI changes during limited-field radiation therapy for glioblastoma ve implications for treatment planning. *Radiother Oncol* 2021;158:237–243. doi:10.1016/j.radonc.2021.01.040.
 188. Tsien CI, Brown D, Normolle D, et al. Concurrent temozolomide ve dose-escalated intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):273–279. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2073.
 189. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: A north central cancer treatment group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1175–1183. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.016.
 190. Laack NN, Pafundi D, Anderson SK, et al. Initial results of a phase 2 trial of (18) F-DOPA PET-guided dose-escalated radiation therapy for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(5):1383–1395. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.03.032.
 191. Cardinale R, Won M, Choucair A, et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1422–1428. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.042.
 192. Bunevicius A, Pikis S, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for IDH wild type glioblastoma: an international, multicenter study. *J Neurooncol* 2021;155(3):343–351. doi:10.1007/s11060-021-03883-8.
 193. Shah JL, Li G, Shaffer JL, et al. Stereotactic radiosurgery ve hypofractionated radiotherapy for glioblastoma. *Neurosurgery* 2018;82(1):24–34. doi:10.1093/neuros/nyx115.
 194. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):1005–1011. doi:10.1016/s0360-3016(98)00159-x.
 195. Larson DA, Suplica JM, Chang SM, et al. Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2004;6(2):119–126. doi:10.1215/s1152851703000425.
 196. Gessler DJ, Neil EC, Shah R, et al. GammaTile® brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastomas. *Neurooncol Adv* 2021;4(1):vdab185. doi:10.1093/naajnl/vdab185.
 197. Westler B, Claus R, Hartlieb SA, et al. Malignant astrocytomas of elderly patients lack favorable molecular markers: An analysis of the NOA-08 study collective. *Neuro Oncol* 2013;15(8):1017–1026. doi:10.1093/neuonc/ not043.
 198. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527–1535. doi:10.1056/NEJMoa065901.
 199. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1583–1588. doi:10.1200/JCO.2004.06.082.
 200. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916–926. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
 201. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4145–4150. doi:10.1200/JCO.2015.62.6606.
 202. Ghosh S, Baker S, de Castro DG, et al. Improved cost-effectiveness of short-course radiotherapy in elderly and/or frail patients with glioblastoma. *Radiother Oncol* 2018;127(1):114–120. doi:10.1016/j.radonc.2018.01.017.
 203. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707–715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X.
 204. Minniti G, Salvati M, Arcella A, et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase ve survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant ve adjuvant temozolomide. *J Neurooncol* 2011;102(2):311–316. doi:10.1007/s11060-010-0324-4.
 205. Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma ve poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3050–3055. doi:10.1200/JCO.2011.34.8086.
 206. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027–1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977.
 207. Haggiagi A, Lassman AB. Newly diagnosed glioblastoma in the elderly: when is temozolomide alone enough? *Neuro Oncol* 2020;22(8):1058–1059. doi:10.1093/neuonc/noaa136.
 208. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol* 2011;98(1):1–14. doi:10.1016/j.radonc.2010.11.006.
 209. Cloughesy TF, Petrecca K, Walbert T, et al. Effect of vocimagene amiretorepvec in combination with flucytosine vs standard of care on survival following tumor resection in patients with recurrent high-grade glioma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(12):1939–1946. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3161.
 210. Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, et al. Re-operation is a safe ve effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151(5):427–436. doi:10.1007/s00701-009-0232-6.
 211. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010;28(18):3048–3053. doi:10.1200/JCO.2009.25.6941.
 212. Combs SE, Thilmann C, Edler L, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: Long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8863–8869. doi:10.1200/Jco.2005.03.4157.
 213. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1350–1360. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.015.
 214. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety ve efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):156–163. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.043.
 215. Tsien C, Pugh S, Dicker A, et al. ACTR-32. NRG Oncology RTOG 1205: randomized phase II trial of concurrent bevacizumab ve re-irradiation vs. bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2019;21(Suppl 6):vi20. doi:10.1093/neuonc/noz175.075.
 216. Zeng J, See AP, Phallen J, et al. Anti-PD-1 blockade ve stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):343–349. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
 217. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system [published correction appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Sep 1;84(1):6. Grewal, Jai [added]]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1487–1495. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
 218. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes ve prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2572–2578.
 219. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group [published correction appears in *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3693]. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2762–2771. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2762.
 220. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001;12(2):259–266. doi:10.1023/a:1008382516636.
 221. Van Den Bent M, Eoli M, Sepúlveda JM, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone ve with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma [published correction appears in *Neuro Oncol* 2021 Aug 2;23(8):1415]. *Neuro Oncol* 2020;22(5):684–693. doi:10.1093/neuonc/noz222.
 222. Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology* 2004;63(7):1281–1284. doi:10.1212/01.wnl.0000140495.33615.ca.
 223. Frenay M, Giroux B, Khoury S, et al. Phase II study of fotemustine in recurrent supratentorial malignant gliomas. *Eur J Cancer* 1991;27(7):852–856. doi:10.1016/0277-5379(91)90133-x.
 224. Field KM, Simes J, Nowak AK, et al. Randomized phase 2 study of carboplatin ve bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015;17(11):1504–1513. doi:10.1093/neuonc/nov104.
 225. Stark Vance V. World Federation of Neuro-Oncological Societies, Edinburgh 2005. *Neuro Oncol Suppl* 2005;369 [abstr 342].
 226. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy ve temozolomide: retrospective analysis of the AVA-glio trial. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2735–2744.
 227. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1100–1108.
 228. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5610–5617.
 229. Wen PY, Prados M, Schiff D, et al. Phase II study of XL184 (BMS 907351), an inhibitor of MET, VEGFR2, ve RET, in patients (pts) with progressive glioblastoma (GB). *J Clin Oncol* 2010;28:2006.
 230. Wick W, Steinbach JP, Platten M, et al. Enzastaurin before ve concomitant with radiation therapy, followed by enzastaurin maintenance therapy, in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1405–141.
 231. Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):133–142.
 232. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1268–1274.

233. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353(19):2012–2024.
234. Prados MD, Chang SM, Butowski N, et al. Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27(4):579–584.
235. Chakravarti A, Wang M, Robins HI, et al. RTOG 0211: A phase 1/2 study of radiation therapy with concurrent gefitinib for newly diagnosed glioblastoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1206–1211.
236. Eisenstat DD, Nabors LB, Mason WP, et al. A phase II study of daily afatinib (BIBW 2992) with or without temozolomide (21/28 days) in the treatment of patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15_suppl):2010.
237. Chi AS, Cahill DP, Reardon DA, et al. Exploring predictors of response to dacomitinib in EGFR-amplified recurrent glioblastoma. *JCO Precis Oncol* 2020;4:PO.19.00295. Published 2020 Jun 8. doi:10.1200/PO.19.00295.
238. Lassman A, Pugh S, Wang T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of deputuzumab mafodotin (ABT-414) in epidermal growth factor receptor (EGFR) amplified newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2019;21(Supplement_6):vi17. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now175.064>.
239. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Rindopepimut with bevacizumab for patients with relapsed EGFRvIII-expressing glioblastoma (ReACT): Results of a double-blind randomized phase II trial. *Clin Cancer Res* 2020;26(7):1586–1594.
240. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): A randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1373–1385. doi:10.1016/S1470-2045(17)30517-X.
241. Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas: results from the VE-BASKET study. *J Clin Oncol* 2018;36(35):3477–3484. doi:10.1200/JCO.2018.78.9990.
242. Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, et al. Outcomes of BRAF V600E pediatric gliomas treated with targeted BRAF inhibition. *JCO Precision Oncol* 2020;561.
243. Schreck KC, Patel MP, Wemmer J, et al. RAF and MEK inhibitor therapy in adult patients with brain tumors: a case-based overview and practical management of adverse events. *Neurooncol Pract* 2020;7(4):369–375.
244. Doz F, van Tilburg CM, Geogerg B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors [published online ahead of print, 2021 Nov 27]. *Neuro Oncol* 2021;noab274. doi:10.1093/neuonc/noab274.
245. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020 Feb;21(2):e70] [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020 Aug;21(8):e372] [published correction appears in *Lancet Oncol* 2021 Oct;22(10):e428]. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271–282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
246. Chang SM, Wen P, Cloughesy T, et al. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005;23(4):357–361.
247. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5294–5304.
248. Cloughesy TF, Wen PY, Robins HI, et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: a North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3651–3656.
249. Kubicek GJ, Werner-Wasik M, Machtay M, et al. Phase I trial using proteasome inhibitor bortezomib and concurrent temozolomide and radiotherapy for central nervous system malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):433–439.
250. Grossman SA, Ye X, Chamberlain M, et al. Talampanel with standard radiation and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4155–4161.
251. Arrillaga-Romany I, Oda Y, Prabhu VV, et al. Biological activity of weekly ONC201 in adult recurrent glioblastoma patients. *Neuro Oncol* 2020;22(1):94–102. doi:10.1093/neuonc/now164.
252. Westphal M, Ylä-Herttua S, Martin J, et al. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(9):823–833.
253. Brenner AJ, Cohen YC, Breitbart E, et al. Phase I dose-escalation study of VB-111, an antiangiogenic virotherapy, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3996–4007.
254. Brenner AJ, Peters KB, Vredenburgh J, et al. Safety and efficacy of VB-111, an anticancer gene therapy, in patients with recurrent glioblastoma: results of a phase I/II study. *Neuro Oncol* 2020;22(5):694–704.
255. Cloughesy TF, Brenner A, de Groot JE, et al. A randomized controlled phase III study of VB-111 combined with bevacizumab vs bevacizumab monotherapy in patients with recurrent glioblastoma (GLOBE). *Neuro Oncol* 2020;22(5):705–717. doi:10.1093/neuonc/now232.
256. Sampson JH, Maus MV, June CH. Immunotherapy for brain tumors. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2450–2456.
257. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(7):422–442. doi:10.1038/s41571-018-0003-5.
258. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2206–2211.
259. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: The checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1003–1010. doi:10.1001/jamaoncol.2020.1024.
260. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):477–486. doi:10.1038/s41591-018-0337-7.
261. Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):470–476. doi:10.1038/s41591-018-0339-5.
262. Zhao J, Chen AX, Gartrell RD, et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma [published correction appears in *Nat Med* 2019 Apr 17]. *Nat Med* 2019;25(3):462–469. doi:10.1038/s41591-019-0349-y.
263. Chiocca EA, Yu JS, Lukas RV, et al. Regulatable interleukin-12 gene therapy in patients with recurrent high-grade glioma: results of a phase 1 trial. *Sci Transl Med* 2019;11(505):eaaw5680. doi:10.1126/scitranslmed.aaw5680.
264. de Groot J, Penas-Prado M, Alfaro-Munoz K, et al. Window-of-opportunity clinical trial of pembrolizumab in patients with recurrent glioblastoma reveals predominance of immune-suppressive macrophages. *Neuro Oncol* 2020;22(4):539–549. doi:10.1093/neuonc/now185.
265. Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature* 2020;580(7804):517–523. doi:10.1038/s41586-020-2209-9.
266. McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol* 2021;32(5):661–672. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.006.
267. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, et al. Randomized Phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(4):1048–1057. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2500.
268. Arrieta VA, Chen AX, Kane JR, et al. ERK1/2 phosphorylation predicts survival following anti-PD-1 immunotherapy in recurrent glioblastoma. *Nat Cancer* 2021;2(12):1372–1386. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00260-2>.
269. Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(19):5799–5807. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0261.
270. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature* 2019;565(7738):234–239. doi:10.1038/s41586-018-0792-9.
271. Hilf N, Kutruff-Coqui S, Frenzel K, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma [published correction appears in *Nature* 2019 Feb;566(7745):E13]. *Nature* 2019;565(7738):240–245. doi:10.1038/s41586-018-0810-y.
272. Lu VM, Shah AH, Vallejo FA, et al. Clinical trials using oncolytic viral therapy to treat adult glioblastoma: a progress report. *Neurosurg Focus* 2021;50(2):E3. doi:10.3171/2020.11.FOCUS2086.
273. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med* 2018;379(2):150–161. doi:10.1056/NEJMoa1716435.
274. Sloan AE, Buerki RA, Murphy C, et al. LUMINOS-101: Phase 2 study of PVSRIPO with pembrolizumab in recurrent glioblastoma. *Proc ASCO Annual Meeting* 2021; J Clin Oncol 2021;39:15_suppl, TPS2065-TPS2065.
275. Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: A first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *Lancet Oncology* 2021;22(8):1103–1114. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00245-X).
276. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31(3):344–350. doi:10.1200/JCO.2012.43.2229.
277. Vogelbaum MA, Hu C, Peereboom DM, et al. Phase II trial of pre-irradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligoastrocytomas: Long term results of RTOG BR0131. *J Neuro Oncol* 2015;124(3):413–420. doi:10.1007/s11060-015-1845-7.
278. Chang S, Zhang P, Cairncross JG, et al. Phase III randomized study of radiation and temozolomide versus radiation and nitrosourea therapy for anaplastic astrocytoma: results of NRG Oncology RTOG 9813. *Neuro Oncol*

- 2017;19(2):252–258. doi:10.1093.
279. Fleming JL, Pugh S, Bell EH, et al. Prognostic Significance of IDH1/2 Mutation ve MGMT Promoter Methylation Status in RTOG 9813. Proc ASTRO Ann Meeting 2020, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 108, Issue 5, 1399.
 280. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, ve vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4601–4608. doi:10.1200/JCO.2009.27.1932.
 281. Levin VA, Hess KR, Chouhair A, et al. Phase III randomized study of postradiotherapy chemotherapy with combination alpha-difluoromethylornithine-PCV versus PCV for anaplastic gliomas. *Clin Cancer Res* 2003;9(3): 981–990.
 282. Levin VA, Uhm et al. Phase III randomized study of postradiotherapy chemotherapy with a-difluoromethylornithine-procarbazine, N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitrosurea, vincristine (DFMO-PCV) versus PCV for glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2000;6(10):3878–3884.
 283. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent ve adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: A phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 2017;390(10103):1645–1653. doi:10.1016/S0140-6736(17)31442-3.
 284. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant ve concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):813–823. doi:10.1016/S1470-2045(21)00090-5.
 285. Kros JM, Gorlia T, Koutenhoven MC et al. Panel review of anaplastic oligodendroglioma from EORTC trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss ve correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66(6):545–551.
 286. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of firstline chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research ve Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2525–2528.
 287. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure ve mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2707–2714. doi:10.1200/JCO.2005.04.3414.
 288. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, ve vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32(8):783–790. doi:10.1200/JCO.2013.49.3726.
 289. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, ve vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas ve oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research ve Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715–2722.
 290. Vogelbaum MA, Berkey B, Peereboom D, et al. Phase II trial of preirradiation ve concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas ve mixed anaplastic oligoastrocytomas: RTOG BR0131. *Neuro Oncol* 2009;11(2):167–175.
 291. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, et al. CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol* 2021;23(3):457–467. doi:10.1093/neuonc/noaa168.
 292. van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine ve vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol* 2003;14(4):599–602.
 293. Chinot OL, Honore S, Dufour H, et al. Safety ve efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy ve chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2449–2455.
 294. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704–710.
 295. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, et al. Validation ve predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):51–55.
 296. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2076–2084. doi:10.1200/JCO.2002.08.121.
 297. Gorlia T, Wu W, Wang M, et al. New validated prognostic models ve prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol* 2013;15(11):1568–1579.
 298. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeondetermined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109(5):835–841.
 299. Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* 2009;6(3): 465–477.
 300. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963–1972.
 301. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481–2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121.
 302. Appay R, Dehais C, Maurage CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol* 2019;21(12):1519–1528. doi:10.1093/neuonc/noz124.
 303. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human phase I Trial. *Clin Cancer Res* 2021;27(16):4491–4499. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0611.
 304. Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* 2021;592(7854):463–468. doi:10.1038/s41586-021-03363-z.
 305. Breen WG, Anderson SK, Carrero XW, et al. Final report from Intergroup NCCTG 86-72-51 (Alliance): a phase III randomized clinical trial of high-dose versus low-dose radiation for adult low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2020;22(6):830–837. doi:10.1093/neuonc/noaa021.
 306. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research ve Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(3):549–556. doi:10.1016/s0360-3016(96)00352-5.
 307. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer* 1998;34(12):1902–1909. doi:10.1016/s0959-8049(98)00268-8.
 308. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma ve oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial [published correction appears in *Lancet* 2006 Jun 3;367(9525):1818]. *Lancet* 2005;366(9490):985–990. doi:10.1016/S0140-6736(05)67070-5.
 309. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein Mini-Mental State Examination. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2519–2524. doi:10.1200/JCO.2003.04.172.
 310. Kros JM, Huizer K, Hernández-Lain A, et al. Evidence-based diagnostic algorithm for glioma: analysis of the results of pathology panel review ve molecular parameters of EORTC 26951 ve 26882 trials. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1943–1950. doi:10.1200/JCO.2014.59.0166.
 311. Jaspers JPM, Mendez Romero A, Wigenraad R, et al. Pattern of failure in IDH mutated, low grade glioma after radiotherapy—implications for margin reduction. *Radiation Oncol* 2021;156:43–48. doi:10.1016/j.radonc.2020.11.019.
 312. Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration ve invasion. *J Neurooncol* 2004;70(2):217–228. doi:10.1007/s11060-004-2751-6.
 313. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, ve vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3065–3070.
 314. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol* 2014;32(6):535–541.
 315. Buckner JC, Edward G, Shaw EG, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, ve vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016;374(14):1344–1355.
 316. Fleming JL, Pugh SL, Fisher BJ, et al. Long-term report of a comprehensive molecular ve genomic analysis in NRG Oncology/RTOG 0424: a phase II study of radiation ve temozolomide in high-risk grade II glioma. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.21.00112. doi:10.1200/PO.21.00112.
 317. Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence ve reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol* 2021;23(11):1872–1884. doi:10.1093/neuonc/noab081.
 318. Johnson BE, Mazar T, Hong C, et al. Mutational analysis reveals the origin ve therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 2014;343(6167):189–193. doi:10.1126/science.1239947.
 319. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1521–1532.
 320. Herrlinger U, Jones DTW, Glas M, et al. Gliomatosis cerebri: No evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol* 2016;131(2):309–319. doi:10.1007/s00401-015-1495-z.
 321. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic glioma. *Ophthalmology* 1984;91(8):929–935.
 322. Hernáiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al. Natural history ve management of low-grade glioma in NF-1 children. *J Neurooncol* 2010;100(2):199–207.
 323. Fouladi M, Grant R, Baruchel S, et al. Comparison of survival outcomes

- in patients with intracranial germinomas treated with radiation alone versus reduced-dose radiation ve chemotherapy. *Child's Nerv Syst* 1998;14(10):596–601.
324. Khafaga Y, Hassounah M, Kandil A, et al. Optic gliomas: a retrospective analysis of 50 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):807–812.
 325. Farazdaghi MK, Katowitz WR, Avery RA. Current treatment of optic nerve gliomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30(5):356–363. doi:10.1097/ICU.0000000000000587.
 326. Kotch C, Avery R, Getz KD, et al. Risk factors for treatment refractory ve relapsed optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol* 2022;noac013. doi:10.1093/neuonc/noac013.
 327. Pan Y, Hysinger JD, Barron T, et al. NF1 mutation drives neuronal activity-dependent initiation of optic glioma. *Nature* 2021;594(7862):277–282. doi:10.1038/s41586-021-03580-6.
 328. Falzon K, Drimtzias E, Picton S, et al. Visual outcomes after chemotherapy for optic pathway glioma in children with and without neurofibromatosis type 1: results of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) low-grade glioma 2004 trial UK cohort. *Br J Ophthalmol* 2018;102(10):1367–1371. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311305.
 329. Hanania AN, Paulino AC, Ludmir EB, et al. Early radiotherapy preserves vision in sporadic optic pathway glioma. *Cancer* 2021;127(13):2358–2367. doi:10.1002/cncr.33497.
 330. Scala M, Fiaschi P, Cama A, et al. Radiation-induced moyamoya syndrome in children with brain tumors: case series ve literature review. *World Neurosurg* 2020;135:118–129. doi:10.1016/j.wneu.2019.11.155.
 331. Desai SS, Paulino AC, Mai WY, et al. Radiation-induced moyamoya syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1222–1227. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.038.
 332. Gnekow AK, Kaatsch P, Kortmann R, et al. HIT-LGG: effectiveness of carboplatin-vincristine in progressive low-grade gliomas of childhood: an interim report. *Klin Padiatr* 2000;212(4):177–184.
 333. Ater J, Holmes E, Zhou T, et al. Results of the COG protocol 9952: a randomized phase 3 study of 2 chemotherapy regimens for incompletely resected low grade glioma in young children. *Neuro Oncol* 2008;10:452.
 334. Massimino M, Spreafico F, Riva D, et al. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J Neurooncol* 2010;100(1):65–71.
 335. Sawamura Y, Kamoshima Y, Kato T, et al. Chemotherapy with cisplatin ve vincristine for optic pathway/hypothalamic astrocytoma in young children. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(5):277–283.
 336. Gururangan S, Cavazos CM, Ashley D, et al. Phase II study of carboplatin in children with progressive low-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2002;20(13):2951–2958.
 337. Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1358–1363.
 338. Moreno L, Bautista F, Ashley S, et al. Does chemotherapy affect the visual outcome in children with optic pathway glioma? A systematic review of the evidence. *Eur J Cancer* 2010;46(12):2253–2259.
 339. Ullrich NJ, Prabhu SP, Packer RJ, et al. Visual outcomes following everolimus targeted therapy for neurofibromatosis type 1-associated optic pathway gliomas in children. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(4):e28833. doi:10.1002/pbc.28833.
 340. Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, et al. Brainstem gliomas in adults: prognostic factors ve classification. *Brain* 2001;124(Pt 12):2528–2539.
 341. Allen JC, Bloom J, Ertel I, et al. Brain tumors in children: current cooperative ve institutional chemotherapy trials in newly diagnosed ve recurrent disease. *Semin Oncol* 1986;13(1):110–122.
 342. Eisele SC, Reardon DA. Adult brainstem gliomas. *Cancer* 2016;122(18):2799–2809. doi:10.1002/cncr.29920.
 343. Chen LH, Pan C, Diplas BH, et al. The integrated genomic ve epigenomic landscape of brainstem glioma. *Nat Commun* 2020;11(1):3077.
 344. Khadka P, Reitman ZJ, Lu S, et al. PPM1D mutations are oncogenic drivers of de novo diffuse midline glioma formation. *Nat Commun* 2022;13(1):604. doi:10.1038/s41467-022-28198-8.
 345. Erker C, Lane A, Chaney B, et al. Characteristics of patients ≥10 years of age with diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG/DMG Registry. *Neuro Oncol* 2022;24(1):141–152. doi:10.1093/neuonc/noab140.
 346. Mursch K, Halatsch ME, Markakis E, et al. Intrinsic brainstem tumours in adults: Results of microneurosurgical treatment of 16 consecutive patients. *Br J Neurosurg* 2005;19(2):128–136.
 347. Hamisch C, Kickingereder P, Fischer M, et al. Update on the diagnostic value ve safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review ve meta-analysis of 735 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20(3):261–268.
 348. Daglioglu E, Cataltepe O, Akalan N. Tectal gliomas in children: the implications for natural history ve management strategy. *Pediatr Neurosurg* 2003;38(5):223–231.
 349. Khatib ZA, Heideman RL, Kovnar EH, et al. Predominance of pilocytic histology in dorsally exophytic brain stem tumors. *Pediatr Neurosurg* 1994;20(1):2–10.
 350. Kestle J, Townsend JJ, Brockmeyer DL, et al. Juvenile pilocytic astrocytoma of the brainstem in children. *J Neurosurg* 2004;101(1 Suppl):1–6.
 351. Theeler BJ, Ellezam B, Melguizo-Gavilanes I, et al. Adult brainstem gliomas: Correlation of clinical ve molecular features. *J Neurol Sci* 2015;353(1–2):92–97. doi:10.1016/j.jns.2015.04.014.
 352. Tinkle CL, Simone B, Chiang J, et al. Defining optimal target volumes of conformal radiation therapy for diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(4):838–847. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.11.020.
 353. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):959–964. doi:10.1016/s0360-3016(98)00501-x.
 354. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011;13(4):410–416. doi:10.1093/neuonc/noq205.
 355. Bradley KA, Zhou T, McNall-Knapp RY, et al. Motexafin-gadolinium ve involved field radiation therapy for intrinsic pontine glioma of childhood: a Children's Oncology Group phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):e55–e60. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.004.
 356. Baxter PA, Su JM, Onar-Thomas A, et al. A phase I/II study of veliparib (ABT-888) with radiation ve temozolomide in newly diagnosed diffuse pontine glioma: a pediatric brain tumor consortium study. *Neuro Oncol* 2020;22(6):875–885. doi:10.1093/neuonc/noaa016.
 357. Su JM, Kilburn LB, Mansur DB, et al. Phase I/II trial of vorinostat ve radiation ve maintenance vorinostat in children with diffuse intrinsic pontine glioma: a Children's Oncology Group report. *Neuro Oncol* 2022;24(4):655–664. doi:10.1093/neuonc/noab188.
 358. Gallitto M, Lazarev S, Wasserman I, et al. Role of radiation therapy in the management of diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review. *Adv Radiat Oncol* 2019;4(3):520–531. doi:10.1016/j.adro.2019.03.009.
 359. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, et al. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: the Canadian experience. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(6):e26988. doi:10.1002/pbc.26988.
 360. Gállego Pérez-Larraya J, García-Moure M, Labiano S, et al. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *N Engl J Med* 2022;386:2471–2481.
 361. Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically ve biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012;124(3):439–447.
 362. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 ve chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012;482(7384):226–231.
 363. Gabriel NN, Balaji K, Jayachandran K, et al. Loss of H3K27 trimethylation promotes radiotherapy resistance in medulloblastoma ve induces an actionable vulnerability to BET inhibition. *Cancer Res* 2022;82(10):2019–2030.
 364. Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, et al. Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nat Med* 2015;21(6):555–559.
 365. Zarghooni M, Bartels U, Lee E, et al. Whole-genome profiling of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas highlights platelet-derived growth factor receptor alpha ve poly (ADP-ribose) polymerase as potential therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1337–1344.
 366. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children ve adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2007;110(7):1542–1550.
 367. Humphreys R. Posterior cranial fossa brain tumors in children. In: Appuzo ML, ed. *Surgery of the Third Ventricle*. Williams & Wilkins; 1987:872.
 368. Jones DT, Kocalkowski S, Liu L, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008;68(21):8673–8677.
 369. Jones DT, Hutter B, Jäger N, et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 ve NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013;45(8):927–932.
 370. Mair MJ, Wöhrer A, Furtner J, et al. Clinical characteristics ve prognostic factors of adult patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurooncol* 2020;148(1):187–198. doi:10.1007/s11060-020-03513-9.
 371. Fernandez C, Figarella-Branger D, Girard N, et al. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* 2003;53(3):544–555.
 372. Acharya S, Liu JF, Tatevosian RG, et al. Risk stratification in pediatric low-grade glioma ve glioneuronal tumor treated with radiation therapy: an integrated clinicopathologic ve molecular analysis. *Neuro Oncol* 2020;22(8):1203–1213. doi:10.1093/neuonc/noaa031.
 373. Bond KM, Hughes JD, Porter AL, et al. Adult pilocytic astrocytoma: an institutional series ve systematic literature review for extent of resection ve recurrence. *World Neurosurg* 2018;110:276–283. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.102.
 374. Brown PD, Anderson SK, Carrero XW, et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytoma: Long-term follow-up of prospective multicenter

- clinical trial NCCTG-867251 (Alliance). *Neurooncol Pract* 2015;2(4):199–204. doi:10.1093/nop/npv031.
375. Lang F. Low-grade gliomas: evidence-based treatment options. In: DeMonte F, Gilbert M, Mahajan A, et al., eds. *Tumors of the Brain and Spine*. Springer; 2007:93–119.
 376. Giulioni M, Gardella E, Rubboli G, et al. Lesionectomy in epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Clin Neurosci* 2006; 13(5):529–535.
 377. Im SH, Chung CK, Cho BK, et al. Intracranial ganglioglioma: preoperative characteristics and oncologic outcome after surgery. *J Neurooncol* 2002;59(2): 173–183.
 378. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004;101(1):146–155.
 379. Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011;121(3):397–405. doi:10.1007/s00401-011-0802-6.
 380. Compton JJ, Laack NN, Eckel LJ, et al. Long-term outcomes for low-grade intracranial ganglioglioma: 30-year experience from the Mayo Clinic. *J Neurosurg* 2012;117(5):825–830.
 381. Ogiwara H, Nordli DR, DiPatri AJ, et al. Pediatric epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5(3):271–276.
 382. Rades D, Zwick L, Leppert J, et al. The role of postoperative radiotherapy for the treatment of gangliogliomas. *Cancer* 2010;116(2):432–442.
 383. Liauw SL, Byer JE, Yachnis AT, et al. Radiotherapy after subtotally resected or recurrent ganglioglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):244–247. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.029.
 384. Mantziaris G, Diamond J, Pikis S, et al. Radiological and clinical outcomes of stereotactic radiosurgery for gangliogliomas: an international multicenter study [published online ahead of print, 2022 Mar 25]. *J Neurosurg* 2022;1–6. doi:10.3171/2022.2.JNS12813.
 385. Arabzade A, Zhao Y, Varadharajan S, et al. ZFTA-RELA dictates oncogenic transcriptional programs to drive aggressive supratentorial ependymoma. *Cancer Discov* 2021;11(9):2200–2215. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1066.
 386. Ghasemi DR, Sill M, Okonechnikov K, et al. MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma. *Acta Neuropathol* 2019;138(6):1075–1089. doi:10.1007/s00401-019-02056-2.
 387. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell* 2005;8(4):323–335.
 388. Johnson RA, Wright KD, Poppleton H, et al. Cross-species genomics matches driver mutations and cell compartments to model ependymoma. *Nature* 2010;466(7306):632–636.
 389. Vera-Bolanos E, Aldape K, Yuan Y, et al. Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. *Neuro Oncol* 2015;17(3):440–447.
 390. Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):258–266. doi:10.1016/s1470-2045(08)70342-5.
 391. Merchant TE, Bendel AE, Sabrin ND, et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *J Clin Oncol* 2019;37(12):974–983. doi:10.1200/JCO.18.01765.
 392. Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC, et al. Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: A retrospective multicohort analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2468–2477. doi:10.1200/JCO.2015.65.7825.
 393. Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol* 2018;20(4):445–456. doi:10.1093/neuonc/nox166.
 394. Metellus P, Guyotat J, Chinot O, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro Oncol* 2010;12(9):976–984. doi:10.1093/neuonc/noq047.
 395. Conter C, Carrie C, Bernier V, et al. Intracranial ependymomas in children: Society of Pediatric Oncology experience with postoperative hyperfractionated local radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1536–1542.
 396. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol* 2017;133(1):5–12. doi:10.1007/s00401-016-1643-0.
 397. Upadhyay R, Liao K, Grosshans DR, et al. Quantifying the risk and dosimetric variables of symptomatic brainstem injury after proton beam radiation in pediatric brain tumors. *Neuro Oncol* 2022;noac044.
 398. Paganetti H. Mechanisms and review of clinical evidence of variations in relative biological effectiveness in proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):222–236. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.08.015.
 399. Öden J, Toma-Dasu I, Nyström PW, et al. Spatial correlation of linear energy transfer and relative biological effectiveness with suspected treatment-related toxicities following proton therapy for intracranial tumors. *Med Phys* 2020;47(2):342–351.
 400. Garvin JH Jr, Selch MT, Holmes E, et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1183–1189.
 401. Duffner PK, Kun LE, Burger PC, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in infants and very young children with choroid plexus carcinomas. The Pediatric Oncology Group. *Pediatr Neurosurg* 1995;22(4):189–196.
 402. Merchant TE, Fouladi M. Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;75(3):287–299.
 403. Sandri A, Massimino M, Mastroiaca L, et al. Treatment with oral etoposide for childhood recurrent ependymomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(9):486–490.
 404. Turner CD, Gururangan S, Eastwood J, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with high-risk malignant brain tumors: The Duke experience. *Neuro Oncol* 2002;4(2):102–108.
 405. Dalle Ore CL, Magill ST, Yen AJ, et al. Meningioma metastases: Incidence and proposed screening paradigm. *J Neurosurg* 2019;132(5):1447–1455. doi:10.3171/2019.1.JNS181771.
 406. Youngblood MW, Miyagishima DF, Jin L, et al. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro Oncol* 2021;23(5):783–794. doi:10.1093/neuonc/noaa226.
 407. Islim AI, Mohan M, Moon RD, et al. Treatment outcomes of incidental intracranial meningiomas: results from the impact cohort. *World Neurosurg* 2020;138:e725–e735.
 408. Yano S, Kuratsu J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006;105(4):538–543.
 409. Islim AI, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, et al. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas. *Neuro Oncol* 2020;22(2):278–289. doi:10.1093/neuonc/noz160.
 410. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22–39.
 411. Kinjo T, Al-Mefty O, Kanaan I. Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery* 1993;33(3):394–399.
 412. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122(1):4–23. doi:10.3171/2014.7.JNS131644.
 413. Mirmanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, et al. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62(1):18–24.
 414. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):936–942.
 415. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):427–436.
 416. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11(4):659–666.
 417. Eckert F, Clasen K, Kelbsch C, et al. Retrospective analysis of fractionated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the interdisciplinary management of primary optic nerve sheath meningiomas. *Radiat Oncol* 2019;14(1):240. doi:10.1186/s13014-019-1438-2.
 418. Goldsmith B, McDermott MW. Meningioma. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17(2):111–120. vi. doi:10.1016/j.nec.2006.03.002.
 419. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, et al. Intermediate-risk meningioma: Initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 2018;129(1):35–47. doi:10.3171/2016.11.JNS161170.
 420. Weber DC, Ares C, Villa S, et al. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: a phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol* 2018;128(2):260–265. doi:10.1016/j.radonc.2018.06.018.
 421. Chang WI, Kim IH, Choi SH, et al. Risk stratification to define the role of radiotherapy for benign and atypical meningioma: a recursive partitioning analysis. *Neurosurgery* 2022;90(5):619–626.
 422. Rogers CL, Won M, Vogelbaum MA, et al. High-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(4):790–799. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.11.028.
 423. Santacrose A, Walier M, Régis J, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012;70(1):32–39. doi:10.1227/NEU.0b013e31822d408a.
 424. Sheehan J, Pikis S, Islim AI, et al. An international multicenter matched cohort analysis of incidental meningioma progression during active surveillance or after stereotactic radiosurgery: The IMPASSE study. *Neuro Oncol* 2022;24(1):116–124. doi:10.1093/neuonc/noab132.
 425. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterin agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4093–4098.
 426. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, et al. Stabilization of disease progres-

- sion by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg* 2002;97(2):341–346.
427. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, et al. The treatment of recurrent unresectable ve malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 1997;40(2):271–275.
 428. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent ve progressive atypical ve anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015; 17(1):116–121.
 429. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2010;96(2):211–217.
 430. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01–08). *Neuro Oncol* 2009;11(6):853–860.
 431. Preusser M, Silvani A, Le Rhun E, et al. Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: A randomized phase 2 study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG) [published online ahead of print, 2021 Oct 21]. *Neuro Oncol* 2021;24(5):755–767. doi:10.1093/neuonc/noab243.
 432. Graillon T, Sanson M, Campello C, et al. Everolimus ve octreotide for patients with recurrent meningioma: results from the phase II CEVOREM trial. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):552–557. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2109.
 433. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016;164(5):1060–1072.
 434. Manjila S, Ray A, Hu Y, et al. Embryonal tumors with abundant neuropil ve true rosettes: 2 illustrative cases ve a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2011;30(1):E2.
 435. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, et al. Common strategy for adult ve pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):433–440.
 436. Attard TM, Giglio P, Koppula S, et al. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience ve pooled case report analysis. *Cancer* 2007;109(4):761–766.
 437. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012;488(7409):49–56.
 438. Katsetos CD, Liu HM, Zacks SI. Immunohistochemical ve ultrastructural observations on Homer Wright (neuroblastic) rosettes ve the “pale islands” of human cerebellar medulloblastomas. *Hum Pathol* 1988;19(10):1219–1227.
 439. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, et al. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol* 2012;8(6):340–351.
 440. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors ve patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000;47(3):623–632.
 441. Nelson M, Diebler C, Forbes WS. Paediatric medulloblastoma: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial. *Neuroradiology* 1991;33(2): 140–142.
 442. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23(6):1613–1637.
 443. Schneider JE, Viola A, Confort-Gouny S, et al. Infratentorial pediatric brain tumors: The value of new imaging modalities. *J Neurosurg* 2007;34(1): 49–58.
 444. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system ve a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969;93(6):1351–1359.
 445. Gajjar A, Fouladi M, Walter AW, et al. Comparison of lumbar ve shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1825–1828.
 446. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, ve residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17(3):832–845.
 447. Geyer JR, Spoto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy ve deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7621–7631.
 448. Coltin H, Sundaresan L, Smith KS, et al. Subgroup ve subtype-specific outcomes in adult medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2021;142(5):859–871. doi:10.1007/s00401-021-02358-4.
 449. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352(10): 978–986.
 450. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, et al. Incidence ve severity of post-operative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: A prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006;105(6 Suppl):444–451.
 451. Saran F, Eisenstat DD. The relapse doesn't fall far from the radiotherapy field: lessons to be learned for the future of radiotherapy in medulloblastoma from the relapse patterns of SJMB03 [published online ahead of print, 2022 Mar 24]. *Neuro Oncol* 2022;noac082. doi:10.1093/neuonc/noac082.
 452. Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, et al. Children's Oncology Group phase III trial of reduced-dose ve reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2021;39(24):2685–2697. doi:10.1200/JCO.20.02730.
 453. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020 Mar;21(3):e132]. *Lancet Oncol* 2016;17(3):287–298. doi:10.1016/S1470-2045(15)00167-9.
 454. Ho ES, Barrett SA, Mullaney LM. A review of dosimetric ve toxicity modeling of proton versus photon craniospinal irradiation for pediatrics medulloblastoma. *Acta Oncol (Madr)* 2017;56(8):1031–1042.
 455. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, et al. Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2020;38(5):454–461. doi:10.1200/JCO.19.01706.
 456. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton ve photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18(6):881–887. doi:10.1093/neuonc/nov302.
 457. Liu KX, Ioakeim-Ioannidou M, Susko MS, et al. A multi-institutional comparative analysis of proton ve photon therapy-induced hematologic toxicity in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(3):726–735. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.09.049.
 458. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26(4):464–469.
 459. Evans AE, Jenkin RD, Spoto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy ve with-out CCNU, vincristine, ve prednisone. *J Neurosurg* 1990;72(4):572–582.
 460. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy ve adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2127–2136.
 461. Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, et al. High-dose carboplatin, thiopeta, ve etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *Children's Cancer Group. J Clin Oncol* 1998;16(1):222–228.
 462. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, et al. Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK87 ve HIT-SKK92 trials. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1554–1560.
 463. Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the “Head Start” I ve II protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1169–1175.
 464. Chi S, Gardner S, Ji L, et al. Newly diagnosed high-risk malignant brain tumors with leptomeningeal dissemination in young children: a final update on Head Start II Regimen A2 intensified with high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):9552.
 465. Ashley DM, Merchant TE, Strother D, et al. Induction chemotherapy ve conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group study P9934. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3181–3186.
 466. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al. A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy ve chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg* 1989;70(5):707–713.
 467. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States ve Sweden. *Cancer Causes Control* 1997;8(6):865–871.
 468. Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, et al. Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal ve suprasellar regions: report of six cases ve review of the literature. *Surg Neurol* 1992;38(2):114–120.
 469. Reddy AT, Wellons JC 3rd, Allen JC, et al. Refining the staging evaluation of pineal region germinoma using neuroendoscopy ve the presence of preoperative diabetes insipidus. *Neuro Oncol* 2004;6(2):127–133.
 470. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, et al. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 1997;87(2):262–266.
 471. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, et al. Pineal region tumors ve the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, ve diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996;39(5):907–914.
 472. Pople IK, Athanasiou TC, Sandeman DR, et al. The role of endoscopic biopsy ve third ventriculostomy in the management of pineal region tumours. *Br J Neurosurg* 2001;15(4):305–311.
 473. Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse ve outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy ve limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol* 2010;12(12):1318–1325. doi:10.1093/neuonc/noq093.
 474. Bartels U, Onar-Thomas A, Patel SK, et al. Phase II trial of response-based radiation therapy for patients with localized germinoma: a Children's Oncology Group study [published online ahead of print, 2021 Nov 29]. *Neuro Oncol* 2021;noab270. doi:10.1093/neuonc/noab270.
 475. Frappaz D, Dhall G, Murray MJ, et al. EANO, SNO ve Euracan consensus review on the current management ve future development of intracranial germ cell tumors in adolescents ve young adults. *Neuro Oncol* 2022;24(4):516–527.
 476. Aizer AA, Sethi RV, Hedley-Whyte ET, et al. Bifocal intracranial tumors of

- nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic ve therapeutic implications. *Neuro Oncol* 2013;15(7):955–960. doi:10.1093/neuonc/not050.
477. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children ve adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 2013;15(6):788–796. doi:10.1093/neuonc/not019.
 478. Fangusaro J, Wu S, MacDonald S, et al. Phase II trial of response-based radiation therapy for patients with localized CNS nongerminomatous germ cell tumors: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2019;37(34): 3283.
 479. Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987;67(1): 65–70.
 480. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2908–2915.
 481. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second International CNS Germ Cell Study Group protocol. *J Clin Oncol* 2004;22(5):846–853.
 482. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446–455.
 483. Broniscer A, Nicolaidis TP, Dunkel IJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in the treatment of patients with recurrent non-cerebellar primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):261–267.
 484. Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, et al. Novel somatic ve germline mutations in intracranial germ cell tumours. *Nature* 2014;511(7508): 241–245.
 485. Wilson C. Surgical management of endocrine-active pituitary adenomas. In: Walker MD, ed. *Oncology of the Nervous System*. Springer; 1983:44.
 486. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, ve management. *Semin Reprod Med* 2002;20(4):365–374.
 487. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2005;56(6):1222–1233.
 488. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas: A study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(1):27–35.
 489. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002;97(2):293–298.
 490. Little AS, Kelly DF, White WL, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the transsphenoidal extent of resection (TRANSSPHER) study. *J Neurosurg* 2019;132(4):1043–1053. doi:10.3171/2018.11.JNS181238.
 491. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg* 2003;98(4):719–724.
 492. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2005;102(6): 1004–1012.
 493. Minniti G, Flickinger J. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(2):101269.
 494. Kotecha R, Sahgal A, Rubens M, et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: meta-analysis ve International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol* 2020;22(3):318–332. doi:10.1093/neuonc/noz225.
 495. Pomeranec IJ, Dallapiazza RF, Xu Z, et al. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a matched cohort study. *J Neurosurg* 2016;125(1):202–212. doi:10.3171/2015.5.JNS15581.
 496. Ji C, Xu W, Ding H, et al. The p300 Inhibitor A-485 exerts antitumor activity in growth hormone pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; dgac128.
 497. Knappe UJ, Petroff D, Quinkler M, et al. Fractionated radiotherapy ve radiosurgery in acromegaly: analysis of 352 patients from the German acromegaly registry. *European J Endocrinology* 2020;182(3):275–284.
 498. Vance ML. Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(1):81–87.
 499. Melmed S, Vance ML, Barkan AL, et al. Current status ve future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary* 2002;5(3):185–196.
 500. Parkinson C, Scarlett JA, Trainer PJ. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(10):1303–1314.
 501. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children ve adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(4):397–409.
 502. Rutenberg MS, Holtzman AL, Indelicato DJ, et al. Disease control after radiotherapy for adult craniopharyngioma: Clinical outcomes from a large single-institution series. *J Neurooncol* 2022;157(3):425–433. doi:10.1007/s11060-022-03983-z.
 503. Xu D, Wei Q, Li Z, et al. Development ve validation of predicting nomograms for craniopharyngioma: a retrospective, multiple-center, cohort study. *Front Oncol* 2021;11:691288. doi:10.3389/fonc.2021.691288.
 504. Suh JH, Gupta N. Role of radiation therapy ve radiosurgery in the management of craniopharyngiomas. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17(2):143–vii. doi:10.1016/j.nec.2006.02.001.
 505. Giese H, Haenig B, Haenig A, et al. Neurological ve neuropsychological outcome after resection of craniopharyngiomas. *J Neurosurgery JNS* 2020;132(5):1425–1434.
 506. Regine WF, Mohiuddin M, Kramer S. Long-term results of pediatric ve adult craniopharyngiomas treated with combined surgery ve radiation. *Radiotherapy Oncology* 1993;27(1):13–21.
 507. Merchant TE, Kun LE, Hua CH, et al. Disease control after reduced volume conformal ve intensity modulated radiation therapy for childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4):e187–e192.
 508. Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, ve intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):643–652. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.027.
 509. Jimenez RB, Ahmed S, Johnson A, et al. Proton radiation therapy for pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(5):1480–1487.
 510. Ogino A, Niranjana A, Kano H, et al. Optimizing stereotactic radiosurgery in patients with recurrent or residual craniopharyngiomas. *J Neuro-Oncology* 2021;154(1):113–120.
 511. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, et al. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol* 2006;8(1):1–11.
 512. Stangerup SE, Tos M, Caye-Thomasen P, et al. Increasing annual incidence of vestibular schwannoma ve age at diagnosis. *J Laryngol Otol* 2004;118(8):622–627.
 513. Puls T. Incidental findings of a vestibular schwannoma on brain MRI. *B-ENT* 2015;11(4):309–312.
 514. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, et al. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology* 2002;59(11):1759–1765.
 515. Doyle KJ. Is there still a role for auditory brainstem response audiometry in the diagnosis of acoustic neuroma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(2):232–234.
 516. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis ve treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2020;22(1):31–45. doi:10.1093/neuonc/noz153.
 517. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009;361(4):358–367.
 518. Jaishiri O, Plotkin SR. Efficacy ve biomarker study of bevacizumab for hearing loss resulting from neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1669–1675. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3817.
 519. Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, et al. Multicenter, prospective, phase II ve biomarker study of high-dose bevacizumab as induction therapy in patients with neurofibromatosis type 2 ve progressive vestibular schwannoma. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3446–3454.
 520. Rutherford SA, King AT. Vestibular schwannoma management: what is the 'best' option? *Br J Neurosurg* 2005;19(4):309–316.
 521. Charabi S, Tos M, Thomsen J, et al. Vestibular schwannoma growth: longterm results. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;120(543):7–10.
 522. Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, et al. Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, ve nontumor controls. *J Neurosurg* 2015;122(4):833–842. doi:10.3171/2014.11.JNS14594.
 523. Eldridge R, Parry D. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference. *Neurosurgery* 1992;30(6):962–996.
 524. Sarmiento JM, Patel S, Mukherjee D, et al. Improving outcomes in patients with vestibular schwannomas: microsurgery versus radiosurgery. *J Neurosurg Sci* 2013;57(1):23–44.
 525. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Surgical management ve results with an emphasis on complications ve how to avoid them. *Neurosurgery* 1997;40(1):11–23.
 526. Barker FG 2nd, Carter BS, Ojemann RG, et al. Surgical excision of acoustic neuroma: patient outcome ve provider caseload. *Laryngoscope* 2003;113(8): 1332–1343.
 527. Welling DB, Slater PW, Thomas RD, et al. The learning curve in vestibular schwannoma surgery. *Am J Otol* 1999;20(5):644–648.
 528. Sanna M, Taibah A, Russo A, et al. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol* 2004;25(3):379–386.
 529. Ryzenman JM, Pensak ML, Tew JM Jr. Headache: A quality of life analysis in a cohort of 1,657 patients undergoing acoustic neuroma surgery, results from the acoustic neuroma association. *Laryngoscope* 2005;115(4):703–711.
 530. Tufarelli D, Meli A, Alesii A, et al. Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol* 2006;27(3):403–409.
 531. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Bova FJ, Kubilis PS. Anal-

- ysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2001;95(3):440–449. doi:10.3171/jns.2001.95.3.0440.
532. Kawashima M, Hasegawa H, Shin M, et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery in young adults with vestibular schwannomas. *J Neurooncol* 2021;154(1):93–100. doi:10.1007/s11060-021-03803-w.
 533. Kay-Rivest E, Goffinos JG, McMenomey SO, et al. Outcomes of salvage resection ve radiosurgery following failed primary treatment of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;166(5):957–963. doi:10.1177/01945998211039786.
 534. Plotkin SR, Singh MA, O'Donnell CC, et al. Audiologic ve radiographic response of NF2-related vestibular schwannoma to erlotinib therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(8):487–491.
 535. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy for benign head ve neck paragangliomas: a 45-year experience. *Cancer* 2014;120(23):3738–3743.
 536. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy for benign head ve neck paragangliomas. *Head Neck* 2019;41(7):2107–2110. doi:10.1002/hed.25664.
 537. Fatima N, Pollom E, Soltys S, et al. Stereotactic radiosurgery for head ve neck paragangliomas: a systematic review ve meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2021;44(2):741–752.
 538. Ong V, Bourcier AJ, Florence TJ, et al. Stereotactic radiosurgery for glomus jugular tumors: systematic review ve meta-analysis. *World Neurosurg* 2022.
 539. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol* 2010;12(1):80–86.
 540. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, et al. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003;98(1):82–94.
 541. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: Results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(3):493–499.
 542. Hanakita S, Koga T, Shin M, et al. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neuro Oncol* 2014;16(3):429–433. doi:10.1093/neuonc/not201.
 543. Kano H, Shuto T, Iwai Y, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: A retrospective international outcome study. *J Neurosurg* 2015;122(6):1469–1478.
 544. Koh ES, Nichol A, Millar BA, et al. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1521–1526.
 545. Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, et al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. *Ann Oncol* 2011;22(12):2661–2666.
 546. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, et al. Chordoma: incidence ve survival patterns in the United States, 1973–1995. *Cancer Causes Control* 2001;12(1):1–11.
 547. Bai J, Shi J, Li C, et al. Whole genome sequencing of skull-base chordoma reveals genomic alterations associated with recurrence ve chordoma-specific survival. *Nat Commun* 2021;12(1):757. doi:10.1038/s41467-021-21026-5.
 548. Zhang Y, Chen Y, Yang C, et al. TERT promoter mutation is an objective clinical marker for disease progression in chondrosarcoma. *Mod Pathol* 2021;34(11):2020–2027. doi:10.1038/s41379-021-00848-0.
 549. Volpe NJ, Liebsch NJ, Munzenrider JE, et al. Neuro-ophthalmologic findings in chordoma ve chondrosarcoma of the skull base. *Am J Ophthalmol* 1993;115(1):97–104.
 550. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, et al. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics* 2003;23(4):995–1009.
 551. Fraser JF, Nyquist GG, Moore N, et al. Endoscopic endonasal transclival resection of chordomas: operative technique, clinical outcome, ve review of the literature. *J Neurosurg* 2010;112(5):1061–1069.
 552. Tzortzis F, Elahi F, Wright D, et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery* 2006;59(2):230–237.
 553. Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, et al. Chordomas ve chondrosarcomas of the cranial base: results ve follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995;36(5):887–897.
 554. Stacchiotti S, Sommer J. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical ve patient community. *Lancet Oncology* 2015;16(2):e71–e83.
 555. Weber DC, Malyapa R, Albertini F, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma ve chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol* 2016;120(1):169–174. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.011.
 556. Fung V, Calugaru V, Bolle S, et al. Proton beam therapy for skull base chordomas in 106 patients: a dose adaptive radiation protocol. *Radiother Oncol* 2018;128(2):198–202. doi:10.1016/j.radonc.2017.12.017.
 557. Molinelli S, Magro G, Mairani A, et al. How LEM-based RBE ve dose-averaged LET affected clinical outcomes of sacral chordoma patients treated with carbon ion radiotherapy. *Radiother Oncol* 2021;163:209–214.
 558. Yolcu YU, Zreik J, Wahood W, et al. Comparison of oncologic outcomes ve treatment-related toxicity of carbon ion radiotherapy ve en bloc resection for sacral chordoma. *JAMA Netw Open* 2022;5(1):e2141927.
 559. Hasegawa H, Vakharia K, Graffeo CS, et al. Long-term outcomes of grade I/II skull base chondrosarcoma: an insight into the role of surgery ve upfront radiotherapy. *J Neurooncol* 2021;153(2):273–281. doi:10.1007/s11060-021-03764-0.
 560. Pikis S, Mantziaris G, Peker S, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial chordomas: An international multiinstitutional study. *J Neurosurg* 2022;1–8. doi:10.3171/2021.12.JNS212416.
 561. Shinya Y, Hasegawa H, Shin M, et al. High dose radiosurgery targeting the primary tumor sites contributes to survival in patients with skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022 Feb 26;S0360-3016(22)00172-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.02.024. Online ahead of print.
 562. Jin CJ, Berry-Candelario J, Reiner AS, et al. Long-term outcomes of high-dose single-fraction radiosurgery for chordomas of the spine ve sacrum. *J Neurosurgery: Spine*, 2019;32(1):79–88.
 563. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012;30(9):914–920.
 564. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: Safety ve clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1693–1701. doi:10.1200/JCO.19.02492.
 565. Feng Y, Shen J, Gao Y, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) ve prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma. *Oncotarget* 2015;6(13):11139–11149. doi:10.18632/oncotarget.3576.
 566. Traylor JL, Pernik MN, Plitt AR, et al. Immunotherapy for chordoma ve chondrosarcoma: current evidence. *Cancers* 2021;13(10):2408.
 567. ClinicalTrials.gov. Nivolumab ve relatlimab in treating participants with advanced chordoma. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03623854>. Accessed on January 1, 2021.
 568. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. TP53 alterations determine clinical subgroups ve survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol* 2010;28(12):1995–2001.
 569. Wrede B, Liu P, Ater J, et al. Second surgery ve the prognosis of choroid plexus carcinoma: Results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res* 2005;25(6C):4429–4433.
 570. Safaee M, Oh MC, Bloch O, et al. Choroid plexus papillomas: Advances in molecular biology ve understanding of tumorigenesis. *Neuro Oncol* 2013;15(3):255–267.
 571. Hosmann A, Hinker F, Dorfer C, et al. Management of choroid plexus tumors—an institutional experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161(4):745–754. doi:10.1007/s00701-019-03832-5.
 572. Krishnan S, Brown PD, Scheithauer BW, et al. Choroid plexus papillomas: A single institutional experience. *J Neurooncol* 2004;68(1):49–55. doi:10.1023/b:neon.0000024745.06073.07.
 573. Mazloom A, Wolff JE, Paulino AC. The impact of radiotherapy fields in the treatment of patients with choroid plexus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):79–84. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1701.
 574. Faramand A, Kano H, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for choroid plexus tumors: a report of the International Radiosurgery Research Foundation. *Neurosurgery* 2021;88(4):791–796.
 575. Wrede B, Liu P, Wolff JE. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: a meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2007;85(3):345–351.
 576. Barone BM, Elvidge AR. Ependymomas. A clinical survey. *J Neurosurg* 1970;33(4):428–438.
 577. Shuman RM, Alvord EC Jr, Leech RW. The biology of childhood ependymomas. *Arch Neurol* 1975;32(11):731–739.
 578. Whitaker SJ, Bessell EM, Ashley SE, et al. Postoperative radiotherapy in the management of spinal cord ependymoma. *J Neurosurg* 1991;74(5):720–728.
 579. Waldron JN, Laperriere NJ, Jaakkimainen L, et al. Spinal cord ependymomas: A retrospective analysis of 59 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(2):223–229.
 580. Lim et al. *Neuro Oncol*. 2022 May 2;noac116. doi: 10.1093/neuonc/noac116. Online ahead of print.
 581. Omuro et al. *Neuro Oncol*. 2022 Apr 14;noac099. doi: 10.1093/neuonc/noac099. Online ahead of print.

Bölüm 11 ADÖLESAN VE GENÇ ERİŞKİN KANSERLERİ

65 Adölesan ve Genç Erişkinlerde Kanser



Archie Bleyer, Andrea Ferrari, Michael Osborn, Lynn Ries, ve Ronald D. Barr
Çevirenler : Güner Akgüner, Tülay Eren

GİRİŞ

Adölesan ve genç erişkin (AGE) hastalarda görülen kanserler çeyrek asır önce Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) dikkat çekmeye başlamışken günümüzde onkoloji alanında uluslararası olarak özel bir disiplin haline gelmiştir¹. Tanısı, hastalıkların biyolojisi, evrelemesi, tedavisi ve korunma yöntemleri ile ilgili gelişmeler devam etmektedir. Diğer değişiklikler; Washington Üniversitesi Sağlık Metrikleri ve Değerlendirmesi Enstitüsü (IHME)³, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)¹ İlerleme İnceleme Grubu, Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) ve Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOPE)⁵ gibi uluslararası kuruluşların^{1,4} da katkılarıyla AGE kanser sınıflandırmasının² revizyonu olmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ

Kanser epidemiyolojisi; yarım yüzyıldan fazla bir süredir çocuklarda ve yetişkinlerde çalışılmasına rağmen; adölesan ve genç erişkin (AGE) yaş grubunda daha az incelenmiştir. Bu bölümde, AGE 15 ile 39 yaş arası tanımlanmış; bu yaş grubunda ve görülen kanser türleri biyolojik ve klinik olarak farklılık göstermekte⁷ ve yaşam sürelerinde en az iyileşmeler görülmektedir.⁶ AGE yaş aralıkları daha dar kapsamda 15-24, 15-29, 18-39 yaş grupları olarak incelenmiştir.

Dünya genelinde neredeyse popülasyonun 40%'ını oluşturan, 15-39 yaş arası yaklaşık 3 milyar AGE vardır.⁸ Dünya genelinde 2019 yılında 15 ile 39 yaş AGE'lerde 1.24-1.44 milyon arasında yeni invaziv kanser tanısı konulmuş olup, bu sayılar bütün yeni invaziv kanserlerin 5.6% - 5.8%'ini oluşturmaktadır (Tablo 65.1).³

AGE'lerdeki kanser türleri bu yaş grubuna göre daha genç ve daha ileri yaşa sahip kişilerden açık bir şekilde farklıdır. 2019 yılında dünya genelinde kadın ve erkek AGE'lerde insidansı en sık 5 kanser; meme (tüm AGE grubunda kanserlerin 15%'i), serviks uteri (11%), lösemi (9%), lenfoma (8%) ve kolorektal kanserdir (7%) (Tablo 65.2). Kadınlardaki en sık ilk beş kanser meme (22%), serviks uteri (16%), lösemi (6%), over (5%) ve tiroid (5%) kanseri olup; erkeklerdeki en sık 5 kanser testis (8%), lösemi (8%), lenfoma (8%), kolorektal (7%) ile invaziv Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörleridir (5%) (bkz Tablo 65.2).³ 2019'da ABD'de kadın ve erkek AGE'lerde en sık görülen kanserler dünya genelinden farklıdır; bunlar başta tiroid (16%), meme (toplamda 15%, kadınlarda 24%), lenfoma (11%), malign melanom (8%), testis (toplamda 8%, erkeklerde 20%) ve kolorektal kanserlerdir (5%).³ Tiroid kanseri sıklığının en önde olmasının nedeni sık tarama yapılması ve daha fazla tanı konulmasıyla ilişkili olup⁹; ABD'deki tiroid kanseri insidansındaki artış tüm AGE kanser insidansında artışa katkıda bulunmaktadır.¹⁰

Şekil 65.1, 2014'ten 2018'e kadar son 5 yıl aralığında yaş ve cinsiyete göre ABD'deki invaziv kanser insidansını göstermektedir.¹¹ 10 yaşından 60 yaşa kadar kanser sıklığı erkek ve kadınlarda logaritmik

olarak artmaktadır. 25 yaşında kanser insidansı cinsiyete göre ayrılmaktadır. Kadınlarda öncelikle meme, over ve tiroid kanseri görülmelerinden dolayı daha hızlı bir artış varken, erkeklerde testiküler kanser insidansının azalmasından dolayı daha yavaş bir artış vardır. Logaritmik artış erkeklerde 15-40 yaş, kadınlarda 20-33 yaş arasında görülür (Fig. 65.1). Çocukluk çağı kanserleri pikinden prenatal ve postnatal büyüme sorumlu iken ileri yaşlardaki pikten yaşlanma sorumludur. AGE'lerde görülen pikten ise büyüme ve olgunlaşmanın devam etmesi sorumlu olabilir. Bu ayrım tümör biyolojisi ve patogeneziindeki farklılıkların nedenini ortaya koyabilir.

Şekil 65.2 AGE'lerde yüksek oranda görülen kanserlerin yaşa göre görülme oranlarını göstermektedir. AGE yaş grubuyla ilgilenen onkologlar hem bu dönemde görülen pediatrik kanserlere hem de AGE'lerde sık görülen kanserler hakkında da tecrübeli olmalıdır. Adölesanlarda birçok sarkom türü (osteosarkom, Ewing sarkom, sinovyal sarkom, epitelooid sarkom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör ve liposarkom), Hodgkin lenfoma, akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, akut promiyelositik lösemi, tükrük bezi karsinomu ve nazofaringeal karsinoma sık görülmektedir (Şekil 65.2, sol panel). Daha ileri yaş AGE'lerde ise sık olarak tiroid kanseri, testis kanseri (embriyonel karsinoma, seminoma ve mikst hücreli), serviks karsinomu, Kaposi sarkomu, oligodendroglioma, primer mediastinal büyük B-hücreli lenfoma, koryokarsinoma, mide taşılı yüzük karsinomu, liposarkom ve overin müsinöz adenokarsinomu görülmektedir (Şekil 65.2, sağ panel).

Şekil 65.1: 0-84 yaş arası yıllara göre kanser insidansı, Birleşik Devletler (SEER21), tümü ve cinsiyete göre. AGE, adölesan ve genç erişkin. (Veri Kaynağı: Incidence—SEER Research Limited-Field Data, 21 Registries, Nov 2020 Sub (2000-2018)—Linked To County Attributes—Time Dependent (11990-2018) Income/Rurality, 1969-2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission.)

AGE invaziv kanser insidansı sosyodemografik statüye göre değişkenlik göstermekte olup insidans, sosyodemografik indexi (SDI) yüksek ülkelerde¹² orta SDI'lı ülkelere göre 3 kat, düşük SDI'lı ülkelere göre ise 4 kat daha yüksektir (Şekil 65.3, sol panel). Yüksek ve orta SDI'lı ülkelerde insidans on yıllık dilimlere göre bakıldığında kadınlarda erkeklere göre daha fazla artmaktadır (Şekil 65.3, sol panel). ABD'de insidans profili yüksek SDI'lı ülkelerle benzer olsa da hem kadın hem erkek cinsiyette önemli derecede daha düşük seviyededir. 1990'dan beri yüksek ve orta SDI'lı ülkelerde tüm kanser insidansı artmaktadır. ABD'de erkeklerde ve kadınlarda son 4 dekatta artış sırasıyla 24% ve 36%'dır (Şekil 65.3, sağ panel).¹³

Şekil 65.4¹⁴, yeni AGE sınıflamasına² uygun olarak ABD'de kadınlarda ve erkeklerde 2000 yılından beri ortalama yıllık kanser insidans yüzdesindeki değişimi göstermektedir. İnsidansı en çok artan lenfohematopoietik neoplazmlardır. AGE yaş grubu kadınlarda mideden rektuma kadar karaciğer ve pankreas tümörleri

TABLO 65.3

2019 Yılında Dünya Genelinde ve 2018 Yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 15–39 Yaş Arasındaki Ergen ve Genç Erişkinlerde Kansere Bağlı Ölümün İlk 10 Nedeni

	Global		Yüksek SDİ ^a		Amerika Birleşik Devletleri	
	Kanser	2019	Kanser	2019	Kanser	2018
		Oran ^b		Oran ^b		Oran ^c
1	Lösemi	1.52	Göğüs	1.14	Göğüs	1.00
2	Göğüs	1.45	SSS Tümörleri	1.09	SSS Tümörleri	0.95
3	SSS Tümörleri	0.98	Lösemi	1.09	Lösemi	0.86
4	Kolorektum	0.96	Kolorektum	0.93	Kolorektum	0.84
5	Mide	0.94	Akciğer ve bronş	0.67	Sarkom	0.77
6	Serviks	0.82	NHL	0.58	Serviks	0.42
7	Akciğer ve bronş	0.83	Mide	0.47	NHL	0.34
8	NHL	0.7	Serviks	0.42	Akciğer ve bronş	0.32
9	Karaciğer	0.63	Melanom	0.36	Mide	0.28
10	Ağız boşluğu/Dudak	0.34	Karaciğer	0.31	Melanom	0.24

^a SDI, Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü'ne (Institute for Health Metrics and Evaluation) göre sosyodemografik endeks

^b 100.000 kişi başına, yaşa göre düzeltilmemiş.

^c 100.000 kişi başına, yaşa göre düzeltilmiş.

CNS – Santral Sinir Sistemi; NHL – Hodgkin dışı lenfoma.

Veri Kaynakları: Global: IHME;(3) United States: SEER*Stat SEER 21 regions(11) [Data Source: IHME(3) [Institute for Health Metrics ve Evaluation (IHME) Global Burden of Disease (GBD) Results Tool, Global Health Data Exchange. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed November 18, 2021.] ve [Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Limited-Field Data, 21 Registries, Nov 2020 Sub (2000–2018)—Linked To County Attributes—Time Dependent (1990–2018) Income/Rurality, 1969–2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission.]

LMICs'lerde AGE kanser bakımının iyileştirilmesi için liderlik, insan kaynağı, siyasi destek ve önemli mali yatırımlar gerekmektedir.¹¹⁹ En iyi uygulamaların oluşturulmasına ve yaygınlaştırılmasına yardımcı olmak için küresel ve bölgesel işbirlikleri sağlanmalıdır. HICs ve LMICs'lerin AGE kanser bakımını birbirlerinden öğrenerek bakımın optimize edilmesine olanak sağlanmalıdır.¹²⁰

GELECEKTEKİ ZORLUKLAR

AGE onkolojisinde günümüzde devam eden zorluklar; psikolojik durumun ölçüm, tanı ve tedavi araçlarının yaygınlaştırılması^{76,123,124},

klınik çalışmaya katılım engellerinin kaldırılması, klınik araştırmalara katılım konusunda standart oluşturmak^{114,125,126}, yeni nesil dizilemenin kullanımının artırılması, biyolojik depoların genişlemesi daha fazla kullanılabilirliğinin artırılması^{5,8,127,128} ve tiroid kanserine aşırı teşhis koyulmasıdır⁹. Sonuçta, düşük ve orta gelirli ülkelerinde dahil edildiği uluslararası işbirliği yapılmalı, farklı disiplinlerden sağlık profesyonelleri, hasta hakları savunucuları ve avukatları sürece dahil edilmelidir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği AGE Çalışma Grubu, Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği, Teen Cancer America, Teenage Cancer Trust ve CanTeen kuruluşları arasında uluslararası işbirliği olmalıdır.⁵

KAYNAKLAR

- Progress Review Group. Closing the Gap: Research ve Care Imperatives for Adolescents ve Young Adults with Cancer. Report of the Adolescent ve Young Adult Oncology Progress Review Group. <https://www.cancer.gov/types/aya/research/ayao-august-2006.pdf>. Accessed November 21, 2021.
- Barr RD, Ries LAG, Trama A, et al. A system for classifying cancers diagnosed in adolescents ve young adults. *Cancer* 2020;126(121):4634–4659.
- Institute for Health Metrics ve Evaluation. Global Burden of Disease (GBD) Results Tool, Global Health Data Exchange. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed November 18, 2021.
- Smith AW, Seibel NL, Lewis DR, et al. Next steps for adolescent ve young adult oncology workshop: An update on progress ve recommendations for the future. *Cancer* 2016;122(7):988–999.
- Ferrari A, Stark D, Peccatori FA, et al. Adolescents ve young adults with cancer: A position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) ve the European Society for Paediatric Oncology (SIOPe). *ESMO Open* 2021;6(2):100096. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100096.
- Armstrong L, Hayes-Lattin B, Rosenberg R, et al. Closing the Gap: A Strategic Plan. Addressing the Recommendations of the Adolescent ve Young Adult Oncology Progress Review Group. http://images.livestrong.org/LWBK1844-C65_p1333-1352.indd 1349 downloads/flatfiles/what-we-do/our-actions/pnp/LS-young/LAF-YAA-Report. pdf. Accessed January 10, 2018.
- Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents ve young adults. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):288–298.
- Ferrari A, Barr RD. International evolution in AYA oncology: Current status ve future expectations. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(9): e26528.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016;375(7):614–617.
- Barr RD, Ries LA, Lewis DR, et al. Incidence ve incidence trends of the most frequent cancers in adolescent ve young adult Americans, including “nonmalignant/noninvasive” tumors. *Cancer* 2016;122(7):1000–1008.
- Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Limited-Field Data, 21 Registries, November 2020 Sub (2000–2018)—Linked to County Attributes—Time Dependent (1990–2018) Income/Rurality, 1969–2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission. Available at <https://www.seer.cancer.gov>.
- Institute for Health Metrics ve Evaluation. Global Burden of Disease

- Study 2019 (GBD 2019) *Socio-Demographic Index (SDI)* 1950-2019. Seattle, WA:University of Washington. <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-socio-demographic-index-sdi-1950-2019>. Accessed June 23, 2021.
13. Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Data, 9 Registries, November 2020 Sub (1975–2018)—Linked to County Attributes—Time Dependent (1990–2018) Income/Rurality, 1969–2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission. Available at <https://www.seer.cancer.gov>
 14. Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Data, 18 Registries, November 2020 Sub (2000–2018)—Linked to County Attributes—Time Dependent (1990–2018) Income/Rurality, 1969–2019 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2021, based on the November 2020 submission. Available at <https://www.seer.cancer.gov>
 15. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult ve older adolescent challenge. *Cancer* 2020;126(1):46–57.
 16. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Causation of increased prostate cancer in young men. *Oncoscience* 2021;8:37–39.
 17. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(8):djw322.
 18. Levine O, Zbuk K, Bleyer A. Topographical incidence ve survival analysis of gastrointestinal tract cancer in adolescent ve young adults compared with older adults in the United States. *J Clin Oncol* 2017;35(4 Suppl):545.
 19. Melnick S, Cole P, Anderson D, et al. Rates ve risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina ve cervix. An update. *N Engl J Med* 1987;316(9):514–516.
 20. Welch HG, Doherty GM. Saving thyroids—Overtreatment of small papillary cancers. *N Engl J Med* 2018;379(4):310–312. doi:10.1056/NEJMp1804426.
 21. Hawkins SP, Jamieson SG, Coomarasamy CN, et al. The global epidemic of thyroid cancer overdiagnosis illustrated using 18 months of consecutive nodule biopsy correlating clinical priority, ACR-TIRADS ve Bethesda scoring. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2021;65(3):309–316. doi:10.1111/1754-9485.13161.
 22. Sohlberg EM, Metzner TJ, Leppert JT. The harms of overdiagnosis ve overtreatment in patients with small renal masses: A mini-review. *Eur Urol Focus* 2019;5(6):943–945. doi:10.1016/j.euf.2019.03.006.
 23. Zhai M, Zhang D, Long J, et al. The global burden of thyroid cancer ve its attributable risk factor in 195 countries ve territories: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Cancer Med* 2021;10(13):4542–4554. doi:10.1002/cam4.3970.
 24. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors ve prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(12):713–732. doi:10.1038/s41575-019-0189-8.
 25. Glover M, Mansoor E, Panhwar M, et al. Epidemiology of colorectal cancer in average risk adults 20–39 years of age: A population-based national study. *Dig Dis Sci* 2019;64(12):3602–3609. doi:10.1007/s10620-019-05690-8.
 26. Syed AR, Thakkar P, Horne ZD, et al. Old vs new: Risk factors predicting early onset colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(11):1011–1020. doi:10.4251/wjgo.v11.i11.1011.
 27. Hussan H, Patel A, Le Roux M, et al. Rising incidence of colorectal cancer in young adults corresponds with increasing surgical resections in obese patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11(4):e00160. doi:10.14309/ctg.0000000000000160.
 28. Moodi M, Tavakoli T, Tahergorabi Z. Crossroad between obesity ve gastrointestinal cancers: A review of molecular mechanisms ve interventions. *Int J Prev Med* 2021;12:18. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_266_20.
 29. Massimino M, Evans DB, Podda M, et al. Thyroid cancer in adolescents ve young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(8):e27025. doi:10.1002/pbc.27025.
 30. Kotwal A, Brito J, Bleyer A. Thyroid cancer incidence continues to rise but mortality remains stable in young, Hispanic ve Black populations in the United States. *Endocr Pract* 2019;25(1):115–116. doi:10.4158/EP-2018-0380
 31. Poynter JN, Richardson M, Blair CK, et al. Obesity over the life course ve risk of acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol* 2016;40:134–140. doi:10.1016/j.canep.2015.12.005.
 32. Wang YN, Wei T, Xi YM, et al. The relationship between body mass index ve adult acute myeloid leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2021;29(3):677–684. doi:10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.03.004.
 33. Strom SS, Yamamura Y, Kantarjian HM, et al. Obesity, weight gain, ve risk of chronic myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(5):1501–1506.
 34. Shao Y-H, Tsai K, Kim S, et al. Exposure to tomographic scans ve cancer risks. *JNCI Cancer Spectrum* 2020;4(1):pkz072.
 35. Callaghan RC, Allebeck O, Akre O. Cannabis use ve incidence of testicular cancer: A 42-year follow-up of Swedish men between 1970 ve 2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(11):1644–1652.
 36. Heo JW, Kim SE, Sung MK. Sex differences in the incidence of obesity-related gastrointestinal cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1253. doi:10.3390/ijms22031253.
 37. Rosner B, Eliassen AH, Toriola AT, et al. Weight ve weight changes in early adulthood ve later breast cancer risk. *Int J Cancer* 2017;140(9):2003–2014.
 38. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States. *JAMA* 2013;309(8):800–805.
 39. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2217–2223.
 40. Bleyer A. Synthetic turf fields, crumb rubber, ve alleged cancer risk. *Sports Med* 2017;47(12):2437–2441.
 41. Tricoli JV, Blair DG, Anders CK, et al. Biologic ve clinical characteristics of adolescent ve young adult cancers: Acute lymphoblastic leukemia, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, ve sarcoma. *Cancer* 2016;122(7):1017–1028.
 42. Herold T, Baldus CD, Gökbüget N. Ph-like acute lymphoblastic leukemia in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(23):2235.
 43. Barr RD, Bleyer WA. New horizons on the landscape of AYA oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(9):e26291.
 44. Bleyer A. Important factors improving outcome of young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2021;34(4):101322.
 45. Chang CC, Lin PC, Lin CC, et al. Molecular ve clinicopathological differences by age at the diagnosis of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18(7):1441.
 46. Karlitz JJ, Hsieh MC, Liu Y, et al. Population-based Lynch syndrome screening by microsatellite instability in patients ≤50: Prevalence, testing determinants, ve result availability prior to colon surgery. *Am J Gastroenterol* 2015;110(7):948–955.
 47. Hino O, Kobayashi T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: The two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, ve the tuberous sclerosis complex. *Cancer Sci* 2017;108(1):5–11.
 48. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11):1005–1015.
 49. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site: When a biomarker defines the indication. *N Engl J Med* 2017;377(15):1409–1412.
 50. Tricoli J, Bleyer A, Anninga J, et al. The biology of adolescent ve young adult cancers. In Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., eds. *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International;2017:43–68.
 51. Bilgin B, Sendur MA, Bülent Akinci M, et al. Targeting the PD-1 pathway: A new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin* 2017;33(4):749–759.
 52. Bleyer A. CAUTION! Consider cancer: Common symptoms ve signs for early detection of cancer in young adults. *Semin Oncol* 2009;36(3):207–212.
 53. Centers for Disease Control ve Prevention. Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Prevalence & Trends Data. <https://www.cdc.gov/brfss/brfssprevalence/>. Accessed November 8, 2017.
 54. Agency for Healthcare Research ve Quality. Clinical Guidelines ve Recommendations. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstest.htm>. Accessed October 12, 2008.
 55. Howard F, Scott-Findlay S. Breast self-examination: When research contradicts accepted practice. *AWHONN Lifelines* 2006;10(1):66–70.
 56. Friman PC, Finney JW, Glasscock SG, et al. Testicular self-examination: Validation of a training strategy for early cancer detection. *J Appl Behav Anal* 1986;19(1):87–92.
 57. Barr RD. “Delays” in diagnosis: A misleading concept, yet providing opportunities for advancing clinical care. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(3):169–172.
 58. Cuglievan B, Berkman A, Dibaj S, et al. Impact of lagtime, health insurance type, ve income status at diagnosis on the long-term survival of adolescent ve young adult cancer patients. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2021;10:164–174.
 59. Razzaghi H, Saraiya M, Thompson TD, et al. Five-year relative survival for human papillomavirus-associated cancer sites. *Cancer* 2018;124(1):203–211.
 60. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology ve sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):adv00136.

- doi:10.2340/00015555-3491.
61. Kale MS, Korenstein D. Overdiagnosis in primary care: Framing the problem ve finding solutions. *BMJ* 2018;362:k2820. doi:10.1136/bmj.k2820.
 62. Ferrari A, Albritton K, Osborn M, et al. Access ve models of care. In Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., eds. *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International; 2017:509–547.
 63. Vandermorris A, Parsons KW, Greenberg ML. Adherence to treatment regimens in adolescent ve young adult cancer patients. In Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., eds. *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International; 2017:565–582.
 64. Penn A, Kuperberg A, Zebrack BJ. Psychosocial issues in adolescent ve young adult patients ve survivors. In Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., eds. *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International; 2017:583–602.
 65. Freyer DR, Wilder Smith A, Wolfson, JA, et al. Making ends meet: Financial issues from the perspectives of patients ve their health-care team. In Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., eds. *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International; 2017:667–686.
 66. Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., eds. *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International; 2017.
 67. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 2000;26(4):291–302.
 68. Veal GJ, Hartford CM, Stewart CF. Clinical pharmacology in the adolescent oncology patient. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4790–4799.
 69. Ryan J, Patel J, Lucas CJ, et al. Optimal cancer drug dosing in adolescents: New issues ve the old unaddressed ones. *Intern Med J* 2018;48(9):1023–1027.
 70. Liu Z, Martin J, Orme L, et al. Gender differences in doxorubicin pharmacology for subjects with chemosensitive cancers of young adulthood. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(5):887–898. doi:10.1007/s00280-018-3683-8.
 71. McGrady ME, Pai ALH. A systematic review of rates, outcomes, ve predictors of medication non-adherence among adolescents ve young adults with cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019;8(5):485–494. doi:10.1089/jayao.2018.0160.
 72. Advani AS, Hanna R. The treatment of adolescents ve young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020;61(1):18–26. doi:10.1080/10428194.2019.1658103.
 73. Tanda ET, Croce E, Spagnolo F, et al. Immunotherapy in adolescents ve young adults: What remains in cancer survivors? *Front Oncol* 2021;11:736123. doi:10.3389/fonc.2021.736123.
 74. Wieduwilt MJ, Stock W, Advani A, et al. Superior survival with pediatric-style chemotherapy compared to myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in older adolescents ve young adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: Analysis from CALGB 10403 ve the CIBMTR. *Leukemia* 2021;35(7):2076–2085. doi:10.1038/s41375-021-01213-5. Erratum in: *Leukemia*. June 4, 2021.
 75. Zebrack B, Bleyer A, Albritton K, et al. Assessing the health care needs of adolescent ve young adult cancer patients ve survivors. *Cancer* 2006;107(12):2915–2923.
 76. Patterson P, D'Agostino N, McDonald FEJ, et al. Screening for distress ve needs: Findings from a multinational validation of the adolescent ve young adult psycho-oncology screening tool with newly diagnosed patients. *Psychooncology* 2021;30(11):1849–1858. doi:10.1002/pon.5757.
 77. Barr RD, Feeny DA. Health-related quality of life in adolescents ve young adults with cancer—Including a focus on economic valuation. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(8):e27808.
 78. Parsons SK, Kumar AJ. Adolescent ve young adult cancer care: Financial hardship ve continued uncertainty. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(4):e27587.
 79. Salsman JM, Bingen K, Barr RD, et al. Understanding, measuring, ve addressing the financial impact of cancer on adolescents ve young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(7):e27660.
 80. Logan S, Perz J, Ussher J, et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology* 2018;27(3):748–756.
 81. Coleman CEM, Pudwell J, McClintock C, et al. Modest increase in fertility consultations in female adolescents ve young adults with lymphoma: A population-based study. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2021;10:342–345.
 82. White V, Skaczkowski G, Thompson K, et al. Factors influencing the documentation of fertility-related discussions for adolescents ve young adults with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2018;34:42–48.
 83. Skaczkowski G, White V, Thompson K, et al. Factors influencing the provision of fertility counseling ve impact on quality of life in adolescents ve young adults with cancer. *J Psychosoc Oncol* 2018;36(4):484–502.
 84. Anazodo A, Atman-Millhouse L, Jayasinghe Y, et al. Oncofertility—An emerging discipline rather than a special consideration. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27297.
 85. Soanes L, White I. Sexuality ve cancer: The experience of adolescents ve young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(12):e27396.
 86. Clarke M, Lewin J, Lazarakis S, et al. Overlooked minorities: The intersection of cancer in lesbian, gay, bisexual, transgender, and/or intersex adolescents ve young adults. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019;8(5):525.
 87. Ferrari A, Thomas D, Franklin AR, et al. Starting an adolescent ve young adult program: Some success stories ve some obstacles to overcome. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4850–4857.
 88. Bibby H, White V, Thompson K, et al. What are the unmet needs ve care experiences of adolescents ve young adults with cancer? A systemic review. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6(1):6–30.
 89. Osborn M, Johnson R, Thompson K, et al. Models of care for adolescent ve young adult cancer programs. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(12):e27991.
 90. Magni C, Veneroni L, Silva M, et al. Model of care for adolescents ve young adults with cancer: The youth project in Milan. *Front Pediatr* 2016;4:88.
 91. Patterson P, Allison KR, Bibby H, et al. The Australian Youth Cancer Service: Developing ve monitoring the activity of nationally coordinated adolescent ve young adult cancer care. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2675. doi:10.3390/cancers13112675.
 92. National Institute for Health ve Clinical Excellence. Improving Outcomes in Children ve Young People with Cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/csg7/resources/improving-outcomes-in-children-and-young-people-with-cancer-update-pdf-773378893>. Accessed November 2, 2021.
 93. Taylor RM, Fern LA, Barber J, et al. Longitudinal cohort study of the impact of specialist cancer services for teenagers ve young adults on quality of life: Outcomes from the BRIGHTLIGHT study. *BMJ Open* 2020;10(11):e038471. doi:10.1136/bmjopen-2020-038471.
 94. White V, Skaczkowski G, Thompson K, et al. Experiences of care of adolescents ve young adults with cancer in Australia. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2018;7(3):315–325. doi:10.1089/jayao.2017.0104.
 95. Ferrari A, Silva M, Veneroni L, et al. Measuring the efficacy of a project for adolescents ve young adults with cancer: A study from the Milan Youth Project. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(12):2197–2204.
 96. Access to quality cancer care: A consensus statement of the American Federation of Clinical Oncologic Societies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(4):279–281.
 97. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents ve young adults with cancer: The scope of the problem ve criticality of clinical trials. *Cancer* 2006;107(7 Suppl):1645–1655.
 98. Alvarez E, Keegan T, Johnston EE, et al. Adolescent ve young adult oncology patients: Disparities in access to specialized cancer centers. *Cancer* 2017;123(13):2516–2523.
 99. National Institute for Health ve Care Excellence. Improving outcomes in children ve young people with cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/csg7>. Accessed June 6, 2022.
 100. The Angie Fowler Adolescent ve Young Adult Cancer Institute at University Hospitals Rainbow Babies & Children's Hospital ve UH Seidman Cancer Center. Groundbreaking Cancer Care Specifically for Teens, Adolescents ve Young Adults. <https://www.uhhospitals.org/rainbow/services/pediatric-cancer-and-blood-disorders/conditions-and-treatments/cancer-types-in-adolescents-and-young-adults>. Accessed June 4, 2022.
 101. Barr RD. Planning a comprehensive program in adolescent ve young adult oncology: A collision with reality. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016;5(4): 303–309.
 102. Linendoll N, Murphy-Banks R, Barthel E, et al. The creation of a comprehensive adolescent ve young adult cancer survivorship program: “Lost in transition” no more. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2021;10(4):397–403.
 103. Unger J, Cook E, Tai E, et al. The role of clinical trial participation in cancer research: Barriers, evidence, ve strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:185–198.
 104. Bleyer A. Adolescents ve young adult cancer trial participation: Will the National Community Oncology Research Program also fail? And what about the rest of us? *J Oncol Pract* 2016;12(5):398–402.
 105. Ferrari A, Montello M, Budd T, et al. The challenges of clinical trials for adolescents ve young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50 (5 Suppl):1101–1104.
 106. Tai E, Beaupin L, Bleyer A. Clinical trial enrollment among adolescents with cancer: Supplement overview. *Pediatrics* 2014;133(3 Suppl):S85–S90.
 107. Tai E, Buchanan B, Eliman D, et al. Understanding ve addressing the lack of clinical trial enrollment among adolescents with cancer. *Pediatrics* 2014;133(Suppl 3):S98–S103.
 108. Unger JM, Beauchemin M, Hershman DL. Adolescent ve young adult enrollment to a National Cancer Institute-sponsored National Clinical

- Trials Network Research Group over 25 years. *Cancer* 2021;127(24):4574–4584. doi:10.1002/cncr.33855.
109. Bleyer A, Tai E, Siegel S. Role of clinical trials in survival progress of American adolescents ve young adults with cancer—And lack thereof. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(8):e27074. doi:10.1002/pbc.27074.
 110. Fern L, Lewandowski JA, Coxon K, et al. Available, accessible, aware, appropriate ve acceptable: A strategy to improve participation of teenagers ve young adults in cancer trials. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e341–e350.
 111. Gaspar N, Marshall LV, Binner D, et al. Joint adolescent-adult early phase clinical trials to improve access to new drugs for adolescents with cancer: Proposals from the multi-stakeholder platform–ACCELERATE. *Ann Oncol* 2018;29(3):766–771.
 112. Gore L, Ivy SP, Balis FM, et al. Modernizing clinical trial eligibility: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology–Friends of Cancer Research Minimum Age Working Group. *J Clin Oncol* 2017;35(33):3781–3787.
 113. Berkman AM, Murphy KM, Siembida EJ, et al. Inclusion of patient-reported outcomes in adolescent ve young adult phase III therapeutic trials: An analysis of cancer clinical trials registered on ClinicalTrials.gov. *Value Health* 2021;24(12):1820–1827.
 114. Freyer DR, Seibel NL. The clinical trials gap for adolescents ve young adults with cancer: Recent progress ve conceptual framework for continued research. *Curr Pediatr Rep* 2015;3(2):137–145. doi:10.1007/s40124-015-0075-y.
 115. Liu Y, Xin T, Huang DY, et al. Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: Retrospective study of 216 cases. *Med Oncol* 2014;31(12):222. doi:10.1007/s12032-014-0222-2.
 116. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86. doi:10.1186/1471-2407-9-86.
 117. Laudisio D, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Obesity ve breast cancer in premenopausal women: Current evidence ve future perspectives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:217–221. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.050.
 118. Centers for Disease Control ve Prevention. Vital Statistics System, Mortality 1999–2020 on CDC WONDER Online Database, released in 2021. Data are from the multiple cause of death files, 1999–2020, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Accessed at <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10-expanded.html> on Nov 24, 2021.
 119. Atun R, Bhakta N, Denberg A, et al. The Lancet Oncology Commission unsustainable care for children with cancer. *Lancet Oncol* 2020;21(4):e185–e224.
 120. McGrath I, Epelman S. Cancer in adolescents ve young adults in countries with limited resources. *Curr Oncol Reps* 2013;15:332–346.
 121. Osborn MP, Johnson R. Worldwide benefits of improving cancer care for adolescents ve young adults in LMICs. *Lancet Oncol* 2020;21(4):487–489. doi:10.1016/S1470-2045(20)30101-7.
 122. Richter D, Mehnert A, Forstmeier D, et al. Health literacy in adolescent ve young adult cancer patients ve its association with health outcomes. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019;8(4):451–457.
 123. Recklitis CJ, Blackmon JE, Chang G. Screening young adult cancer survivors for distress with the distress thermometer: Comparisons with a structured clinical diagnosis interview. *Cancer* 2016;122(2):296–303.
 124. Zebrack BJ, Corbett V, Embry L, et al. Psychological distress ve unsatisfied need for psychosocial support in adolescent ve young adult cancer patients during the first year following diagnosis. *Psychooncology* 2014;23(11):1267–1275.
 125. Ries L, Trama A, Nagata K, et al. Cancer incidence, survival ve mortality among adolescents ve young adults. In Bleyer A, Barr RD, Ries L, et al., *Cancer in Adolescents ve Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International; 2017:7–42.
 126. Weiss AR, Nichols CR, Freyer DR. Enhancing adolescent ve young adult oncology research within the National Clinical Trials Network: Rationale, progress, ve emerging strategies. *Semin Oncol* 2015;42(5):740–747.
 127. Barr RD, Holowaty EJ, Birch JM. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents ve young adults. *Cancer* 2006;106(7):1425–1430.
 128. Bozovic-Spasojevic I, Balsat M, Blondeel A, et al. A European network for teenagers ve young adults with cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2021; 10(2):117–119. doi:10.1089/jayao.2021.0028.

Bölüm 12 ERİŞKİN LENFOMALAR

66 Hodgkin Lenfoma

Anas Younes, Ahmet Dogan, Peter W.M. Johnson, Joachim Yahalom, Ann S. LaCasce, ve Stephen Ansell
Çevirenler : Berkan Karadurmuş, Musa Barış Aykan

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında yaklaşık 9.000 yeni Hodgkin lenfoma (HL) vakası teşhis edilecek ve bunların %55'ini erkekler oluşturacaktır.¹ HL'ya bağlı %59'u erkeklerde olmak üzere tahmini 960 ölüm görülecektir. Dünya genelinde 2020 yılında 83.087 vaka ve 23.376 ölüm bildirilmiştir.² Standart insidans oranları Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da en yüksektir; ölüm oranları ise Batı Asya ve Kuzey Afrika'da en yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni vakalar son 20 yılda azalmış ve ölüm oranları 1970'lerden günümüze sürekli olarak düşmüştür.³ Amerika Birleşik Devletleri'nde HL, Beyazlar ve Siyahlarda benzer sıklıkta görülürken; Hispanikler, Asya/Pasifik Adalıları ve Amerikan yerlilerinde daha az yaygındır.³

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 lenfoid tümörler sınıflandırması, HL başlığı altında iki farklı klinikopatolojik varlığı tanımlamaktadır: (1) tüm vakaların %90'ını oluşturan klasik Hodgkin lenfoma (KHL) ve (2) nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma (NLBHL) (Tablo 66.1). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da en sık görülen KHL alt tipi nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma (NSKHL) (%70) olup, bunu mikst hücreli klasik Hodgkin lenfoma (MHKHL) (%20-25) takip etmektedir. Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma (LZ-KHL) vakaların yaklaşık %5'ini oluştururken, lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma (LFKHL) %1 oranında çok nadir görülür.⁴ KHL vakalarının çoğu 20 ila 34 yaş arasındaki yetişkinlerde teşhis edilirken, yaşlı yetişkinlerde daha küçük bir ikinci pik görülür. NLBHL insidansı orta yaşta zirve yapar, ancak hastalık çocuk hastalarda da görülür.⁵

ETİYOLOJİ

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde KHL'nin %20 ila %50'sinde Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinde tespit edilebilir ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek bir insidansa sahiptir.^{6,7} Batı dünyasında, EBV enfeksiyonu çoğunlukla MHKHL ve LFKHL vakalarında tespit edilirken, nodüler sklerozan

ve lenfositten zengin alt tiplerde daha az sıklıkla tespit edilmektedir. Buna karşılık, HIV ile enfekte olan hastalarda görülen KHL vakalarının neredeyse tamamında EBV, malign hücrelerde bulunur.^{8,9} EBV enfeksiyonunun HL patogeneziindeki kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, EBV tarafından kodlanan latent membran proteini 2A'nın (LMP2A) B-hücresi sinyalinin tetiklendiği aracı reseptör olarak işlev görmesi muhtemeldir. EBV enfeksiyonu, programlanmış hücre ölümü protein ligandı 1 (PD-L1) gibi immün kaçışta rol oynayan moleküllerin belirgin şekilde artması ve interlökin-10 (IL-10), C-C motif kemokin ligandı 5 (CCL5), C-C motif kemokin ligandı 20 (CCL20) ve C-X-C motif kemokin ligandı 10 (CXCL10) gibi T-hücre alımında rol oynayan moleküllerin üretimini artırarak mikro çevre kompozisyonunu da etkiler.¹⁰

HL hastalarının yakın akrabaları, özellikle kardeşleri, HL açısından artmış risk taşıyor ve kardeşlerde bu hastalığın görülme sıklığı altı kat fazladır.¹¹ Monozigotik ikizler, standartlaştırılmış insidans oranı %99 olan yüksek bir risk taşıyor.¹² Spesifik germline mutasyonları artmış HL riski ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmemiştir, ancak birçok çalışmada HLA-A1 ile ilişkili artmış risk tespit edilmiştir.¹³

HODGKİN LENFOMA PATOLOJİSİ

Hem KHL hem de NLBHL, olgun B hücrelerinden köken alır. Genellikle HRS hücreleri olarak adlandırılan KHL'nin neoplastik hücreleri, CD19 ve CD20 yüzey proteinleri gibi olgun B hücresi belirteçlerinin çoğundan yoksundur ancak zayıf da olsa neredeyse her zaman B hücresine özgü transkripsiyon faktörü PAX5'i eksprese ederler.^{14,15} HRS hücreleri somatik hipermutasyon kanıtı ile yeniden düzenlenmiş immünooglobulin genleri taşımalarına rağmen, hücre yüzeyi veya sitoplazmik immünooglobulinleri eksprese etmezler. Bu kısmen somatik hipermutasyonların bir sonucudur. Buna karşın, NLBHL'nin neoplastik hücreleri, artık lenfosit-predominant (LP) hücreleri olarak adlandırılan, olgun B-hücre belirteçleri olan CD19, CD20, CD79a ve PAX5'i ifade eden kapsamlı bir B-hücre fenotipi gösterir ve sıklıkla immünooglobulinleri de eksprese ederler.^{14,15} KHL ve NLBHL'nin karşılaştırmalı özellikleri Tablo 66.2'de gösterilmektedir.

Klasik Hodgkin Lenfoma

B-hücresi kökenli bir neoplazm olan KHL'yi diğer B-hücresi kökenli non-HL'lerden ayıran benzersiz morfolojik, immünofenotipik ve klinik özellikler bulunmaktadır.^{16,17} KHL'nin patognomonik neoplastik HRS hücreleri, çok çekirdekli, belirgin yoğun eozinofilik çekirdekli ve bol miktarda soluk sitoplazmalı büyük hücrelerdir. Bu tür hücreler KHL'de neredeyse değişmez bir şekilde mevcut olsa da, neoplastik hücrelerin sitolojik görünimleri değişiklik gösterir ve mononükleer Hodgkin hücreleri, laküner hücreler ve mumyalanmış hücreleri içerir (Şekil 66.1 ve 66.2). Birçok vakada HRS hücreleri

TABLO 66.1

2017 Dünya Sağlık Örgütü Hodgkin Lenfoma ve Histolojik Alt Tipler Sınıflandırması

Klasik Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan

Mikst Selüler

Lenfositten zengin

Lenfositten fakir

PFS %82 ile sonuçlanmıştır.¹⁰² Bu sonuçlar cesaret vericidir ve sonuçları doğrulamak için ek çalışmalar devam etmektedir.

Allojenik Kök Hücre Nakli

Tarihsel olarak, miyeloablative allo-SCT çoklu nüks eden hastalarda ve son çare olarak kullanılmış, ancak sonuçları kötü olmuştur. Nüks dışı mortalite genellikle %50'nin üzerindeydi ve nüksler nadir değildi.¹⁰³ Düşük yoğunluklu allo-SCT (RICallo) kullanımı ile allojenik transplantasyonun güvenliği artmış olsa da, daha yeni, etkili ve daha az toksik tedaviler ortaya çıktıkça allo-SCT kullanımı azalmaya devam etmektedir.

Nivolumab ve pembrolizumab gibi kontrol noktası inhibitörlerinin son zamanlarda kullanımı, allograft zamanlamasıyla ilgili kararları açıkça etkilemektedir çünkü hem toksisiteyi hem de potansiyel etkinliği (refrakter hastalarda hastalık kontrolü elde etme potansiyeli göz önüne alındığında) etkiliyor gibi görünmektedir. Yakın zamanda yapılan çok merkezli retrospektif bir kohort, hem PD-1 blokajı ile allo-KHN arasında daha uzun bir aralığın hem de nakil sonrası siklofosamid bazlı GVHD profilaksisinin kullanımının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁰⁴ OKHN ile ilgili kanıtlar ve toksisite eksikliği göz önüne alındığında, yüksek kaliteli veriler olmadan, algılanan hastalık riski ne olursa olsun, otoplastik öncesinde herhangi bir donör kaynağından alınan bir allograftın toksisitesini ve mortalitesini haklı çıkarmak zorlaşmaktadır.

Brentuximab Vedotin

Antikor-ilaç konjugatı brentuximab vedotin, monometil auristatin-E toksik yükü ile konjuge edilmiş CD30'u hedefleyen bir antikorudur.^{105,106} Brentuximab vedotinin ilk insan faz I çalışması, %73'ü daha önce OKHN yapılmış relaps veya refrakter CD30-pozitif HL ve anaplastik büyük hücreli lenfomalı 45 hastada yürütülmüştür.¹⁰⁷ Önerilen faz II dozu her 3 haftada bir 1,8 mg/kg olarak belirlenmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, hastaların %86'sında tümörde küçülme görüldü ve 17 hastada tam veya kısmi remisyonda elde edildi. Bunu, OKHN sonrası nükseden HL'li 102 hastanın kaydedildiği pivotal faz II klinik çalışma izlemiştir.¹⁰⁸ Genel yanıt oranı %75 olup, bunların %34'ü CR elde etmiştir. CR elde eden hastalarda medyan yanıt süresi yaklaşık 5 yıl olmuştur. Tedaviyle ilişkili en yaygın yan etkiler periferik nöropati (%42), bulantı (%35) ve yorgunluk (%34) olmuştur. Grade 3 veya daha yüksek nöropati hastaların %8'inde görülmüş ve brentuximab vedotinin kesilmesinin en yaygın nedeni olmuştur.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bağışıklık kontrol noktaları, self-toleransı korumak ve otoimmüniteyi önlemek için T-hücresi aktivasyonunu düzenler. Bu fizyolojik işlev, T-hücresi aracılı antitümör yanıtından kaçınmak için tümör hücreleri tarafından sıklıkla ele geçirilir. HRS hücreleri, kromozomal bölge 9p24.1'deki genler tarafından kodlanan PD-L1 ve PD-L2'yi yüksek oranda ifade eder.¹⁰⁹ Anti-PD-1 antikorları nivolumab ve pembrolizumabın etkinliği, iki pivotal faz II çalışmada nükseden

TABLO 66.10

Otolog Kök Hücre Nakli ve Brentuximab Vedotin Sonrası Relaps Klasik Hodgkin Lenfomalı Hastalarda İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Etkinliği

İlaç	Doz	Hasta Sayısı	%ORR	%CR
Pembrolizumab	3 haftada bir 200 mg IV	69	72%	21%
Nivolumab	2 haftada bir 3 mg/kg IV	80	66%	9%

ORR, genel yanıt oranı; CR, tam yanıt; IgG4, immünoglobulin G4; IV, intravenöz.

KHL hastalarında değerlendirilmiştir. Her iki antikor da kök hücre nakli ve brentuximab vedotin tedavisinden sonra nükseden hastalarda yüksek yanıt oranları oluşturmuştur (Tablo 66.10).^{110,111} Benzer şekilde, her iki ajan da kök hücre nakli ile tedavinin başarısız olmasının ardından brentuximab naif hastalarda benzer sonuçlar vermiştir. Her iki antikorla elde edilen medyan PFS, kısmi veya minör remisyonda elde eden hastalarda bile 1 yılı aşmıştır. Bu umut verici sonuçlar daha uzun süreli takiplerle doğrulanmış ve bu antikorların relaps ve refrakter KHL hastalarının tedavisi için ruhsatlandırılmasına yol açmıştır. Bunun yanı sıra ek anti-PD-1 antikorları geliştirilmiş ve relaps ve refrakter KHL hastalarında test edilmiştir.¹¹²⁻¹¹⁴ Sintilimab, tislelizumab ve camrelizumab dahil olmak üzere bu antikorlar da oldukça etkili olmuş ve nivolumab ve pembrolizumab ile görülenlere benzer yanıt oranlarıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca, PD-L1'i hedefleyen çeşitli antikorlar klinik kullanım için geliştirilmiştir. Avelumab, PD-L1'e seçici olarak bağlanan insan immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikorudur.¹¹⁵ Relaps veya refrakter KHL hastalarında yapılan bir faz I avelumab çalışmasının ilk sonuçları 31 hasta arasında %54,8 genel yanıt oranı göstermiştir.¹¹⁵ Bu nedenle, anti-PD-L1 tedavisi de KHL'de umut verici bir stratejidir.

Yakın zamanda, relaps veya refrakter KHL hastalarında pembrolizumab kullanılarak PD-1 inhibisyonu ve brentuximab vedotin ile anti-CD30 tedavisinin randomize bir karşılaştırması rapor edilmiştir (KEYNOTE-204). Bu randomize faz III çalışmada, daha önce brentuximab vedotin ile tedavi edilmiş 15 hasta da dahil olmak üzere otolog nakil için uygun olmayan veya nakil sonrası 304 hasta iki ajandan birine randomize edilmiştir. Medyan 24 aylık takip süresinde, medyan PFS brentuximab için 8,3 ay iken 13,2 ay ile pembrolizumab lehinedir. CR oranları benzer iken, genel yanıt oranı da sırasıyla %65,6'ya karşı %54,2 ile pembrolizumab lehinedir. Her ne kadar otoplastik sonrası daha az sayıda hasta şu anda her iki ajan için de naif olsa da bu sonuçlar küratif tedavi seçenekleri olmayanlar için tedavi seçiminde yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72(1):7-33.
2. International Agency for Research on Cancer. Hodgkin Lymphoma. Source: Globocan 2020. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>. Accessed May 18, 2022.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
5. Laurent C, Do C, Gourraud PA, et al. Prevalence of common non-Hodgkin lymphomas and subtypes of Hodgkin lymphoma by nodal site of involvement: A systematic retrospective review of 938 cases. Medicine (Baltimore) 2015;94(25):e987.
6. Kuppers R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. Annu Rev Immunol 1998;16:471-493.
7. Ambinder RF. Epstein-Barr virus ve Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007;2007(12):204-209.
8. Carbone A, Ghosini A, Serrano D, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma. Curr Opin HIV AIDS 2009;4(1):3-10.

9. Carbone A, Ghoghini A. Epstein Barr virus-associated Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2018;12(5):310.
10. Jimenez O, Colli S, Garcia Lombardi M, et al. Epstein-Barr virus recruits PDL1-positive cells at the microenvironment in pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(6):1519–1526.
11. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, sex: A joint study from five Nordic countries. *Blood* 2015;126(17):1990–1995.
12. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995;332(7):413–418.
13. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive ve with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2005;365(9478):2216–2224.
14. Scherwing I, Brauner A, Klein U, et al. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;101(4):1505–1512.
15. Herbeck R, Teodorescu Brinzeu D, Giubelan M, et al. B-cell transcription factors Pax-5, Oct-2, BOB-1, Bcl-6, ve MUM1 are useful markers for the diagnosis of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):69–74.
16. Haluska FG, Brufsky AM, Canellos GP. The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. *Blood* 1994;84(4):1005–1019.
17. Kupperts R, Hansmann ML, Diehl V, et al. Molecular single-cell analysis of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Mol Med Today* 1995;1(1):26–30.
18. Falini B, Fizzotti M, Pucciarini A, et al. A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, ve activated T cells. *Blood* 2000;95(6):2084–2092.
19. Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major histocompatibility complex class II ve programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(10):942–950.
20. Diepstra A, Poppema S, Boot M, et al. HLA-G protein expression as a potential immune escape mechanism in classical Hodgkin's lymphoma. *Tissue Antigens* 2008;71(3):219–226.
21. Brune MM, Juskevicius D, Haslbauer J, et al. Genomic landscape of Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):682.
22. Weniger MA, Melzner I, Menz CK, et al. Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent ve associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation. *Oncogene* 2006;25(18): 2679–2684.
23. Baus D, Nonnenmacher F, Jankowski S, et al. STAT6 ve STAT1 are essential antagonistic regulators of cell survival in classical Hodgkin lymphoma cell line. *Leukemia* 2009;23(10):1885–1893.
24. Weniger MA, Kupperts R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35:968–981.
25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, ve response assessment of Hodgkin ve non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–3068.
26. Younes A. Early-stage Hodgkin's lymphoma: In pursuit of perfection. *J Clin Oncol* 2012;30(9):895–896.
27. Musshoff K, Oehlert W, Hamann W, et al. Radiation therapy ve cure in Hodgkin's disease. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970;9(4):289–301.
28. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, et al. Early-stage classic Hodgkin lymphoma: The utilization of radiation therapy ve its impact on overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(3):684–693.
29. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, ve HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017;35(18):1999–2007.
30. Noordijk EM, Carde P, Mandart AM, et al. Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl 2):107–112.
31. Mulvihill DJ, McMichael K, Goyal S, et al. Involved-nodal radiation therapy leads to lower doses to critical organs-at-risk compared to involved-field radiation therapy. *Radiation Oncol* 2014;112(2):279–283.
32. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: Field ve dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(4):854–862.
33. Klimm B, Engert A. Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15(2):143–149.
34. Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, et al. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: Results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):1053–1059.
35. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 ve HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1522–1529.
36. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385(9976):1418–1427.
37. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GE- LA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009(12); 10:1160–1170.
38. Ferme C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research ve Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer* 2017;81:45–55.
39. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al. Long-term results of CCG 5942: A randomized comparison of chemotherapy with ve without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3174–3180.
40. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group ve the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4634–4642.
41. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366(5):399–408.
42. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1824–1833.
43. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(12):1598–1607.
44. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I ve II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(16):1786–1794.
45. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2835–2845.
46. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):223–234.
47. Kumar A, Casulo C, Advani RH, et al. Brentuximab vedotin combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed early-stage, unfavourable-risk Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2257–2265.
48. Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS, et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, ve dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(7):606–613.
49. Reinke S, Brockelmann PJ, Iaccarino I, et al. Tumor ve microenvironment response but no cytotoxic T-cell activation in classic Hodgkin lymphoma treated with anti-PD1. *Blood* 2020;136(25):2851–2863.
50. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable ve advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021;137(10):1318–1326.
51. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of nivolumab ve AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: The randomized phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(6):872–880.
52. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506–1514.
53. Devita VT Jr, Serpik AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73(6):881–895.
54. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: Seven-year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;9(6):906–917.
55. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327(21):1478–1484.
56. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1998;9(Suppl 5):S67–S71.
57. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard ve increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2386–2395.
58. Diehl V, Fuchs M. Will BEACOPP be the standard for high risk Hodgkin lymphoma patients in advanced stages? *Transfus Apher Sci* 2007;37(1):37–41.
59. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805–811.
60. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy ve PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9828):1791–1799.
61. Carde P, Cavalli F, Diehl V, et al. Is escalated BEACOPP a standard therapy for advanced Hodgkin's disease? *Hematol J* 2000;1(4):282–290.
62. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365(3):203–212.
63. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma ve diffuse large B-cell lymphoma: A systematic re-

- view. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1906–1914.
64. Avigdor A, Bulvik S, Levi I, et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21(1):126–132.
 65. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): Follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(6):e398–e409.
 66. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202–215.
 67. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374(25):2419–2429.
 68. Stephens DM, Li H, Schoder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: Limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(15):1238–1246.
 69. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348(24):2396–2406.
 70. von Keudell G, Younes A. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(1):105–112.
 71. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: A phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1348–1356.
 72. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, et al. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130(11):1375–1377.
 73. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(9): 331–344.
 74. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2101–2108.
 75. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4386–4394.
 76. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1489–1497.
 77. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19):1428–1437.
 78. Scholz M, Engert A, Franklin J, et al. Impact of first- and second-line treatment for Hodgkin's lymphoma on the incidence of AML/MDS and NHL—Experience of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group analyzed by a parametric model of carcinogenesis. *Ann Oncol* 2011;22(3):681–688.
 79. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):206–214.
 80. Evens AM, Carter J, Loh KP, et al. Management of older Hodgkin lymphoma patients. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):233–242.
 81. Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematol Oncol* 2019;37(Suppl 1):92–94.
 82. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* 2015;126(26):2829–2837.
 83. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. *Blood* 2017;130(26):2829–2837.
 84. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36(30):3015–3022.
 85. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;136(19):2118–2124.
 86. Brockelmann PJ, Muller H, Guhl T, et al. Relapse after early-stage, favorable Hodgkin lymphoma: Disease characteristics and outcomes with conventional or high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2021;39(2):107–115.
 87. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–1054.
 88. Schmitz N, Pfisterer B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–2071.
 89. Josting A, Muller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(34): 5074–5080.
 90. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106(2):353–360.
 91. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010;95(9):1496–1502.
 92. Villa D, Seshadri T, Puig N, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage chemotherapy. *Haematologica* 2012;97(5):751–757.
 93. Epperla N, Herrera AF. How I incorporate novel agents into the treatment of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021;138(7):520–530.
 94. Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: A single centre, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2021;8(8):e562–e571.
 95. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ES-HAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol* 2019;30(4):612–620.
 96. Broccoli A, Argnani L, Botto B, et al. First salvage treatment with bendamustine and brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: A phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Cancer J* 2019;9(12):100.
 97. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021;138(6):427–438.
 98. Moskowitz AJ, Shah G, Schoder H, et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(28):3109–3117.
 99. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: A non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):284–292.
 100. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980):1853–1862.
 101. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2016;95(5):695–706.
 102. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood* 2019;134(1):22–29.
 103. Gutierrez-Garcia G, Martinez C, Boumendil A, et al. Long-term outcome of patients receiving haematopoietic allogeneic stem cell transplantation as first transplant for high-risk Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis from the Lymphoma Working Party-EBMT. *Br J Haematol* 2022;196(4):1018–1030.
 104. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35(9): 2672–2683.
 105. Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res* 2011;17:6428–6436.
 106. Younes A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Brentuximab vedotin. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:19–20.
 107. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363(19):1812–1821.
 108. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–2189.
 109. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690–2697.
 110. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–1294.
 111. Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Blood Adv* 2020;4(12):2617–2622.
 112. Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2019;6(1):e12–e19.
 113. Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Tislelizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 3-year follow-up and correlative biomarker analysis. *Clin Cancer Res* 2021;28(6):1147–1156.
 114. Song Y, Wu J, Chen X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(24):7363–7369.
 115. Herrera AF, Burton C, Radford J, et al. Avelumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: Phase 1b results from the JAVELIN Hodgkins trial. *Blood Adv* 2021;5(17):3387–3396.
 116. Kuruvilla J, Ramchandran R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): An interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):512–524.



Caron A. Jacobson, Andrea Ng, Jon C. Aster, ve Arnold S. Freedman

Çevirenler : Esmenur Kaplan Tüzün, Hüseyin Atacan

GİRİŞ

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL'ler) B, T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin neoplastik transformasyonlarıdır.¹ NHL'ler ve Hodgkin lenfoma (HL) sıklıkla lenfohematopoietik dokuları tutmasına rağmen, biyolojik ve klinik davranışları farklıdır; ayrıca, her ikisi de radyasyon ve sitotoksik tedaviye en duyarlı maligniteler arasında olmasına rağmen, kür oranları da farklıdır. HL'li hastaların yaklaşık %80'i klasik ve kurtarma rejimleriyle tedavi edilip kür sağlanırken, NHL'li hastaların %50'si kür olabilmektedir.

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 77.240 yeni NHL vakası görülmüş olup, bu rakam kadınlarda tüm yeni kanserlerin %4'ünü, erkeklerde ise %5'ini oluşturmaktadır.² Bu, HL insidansının sekiz katından fazladır. NHL, erkeklerin baskın olduğu ve Kafkasyalılarda Afrikalı Amerikalılara göre daha yüksek bir insidansın söz konusu olduğu lenfomalardır. İnsidans yaşla birlikte, özellikle 40 yaşından sonra düzenli olarak artmakla birlikte, lenfomalar 20 ila 40 yaş arasındaki hastalarda malignitelerden kaynaklanan en yaygın ölüm nedenleri arasındadır. Artış hızı 1990'ların ortalarından bu yana yavaşlamış olsa da, insidans her yıl %1,5 ila %2 oranında artmaya devam etmektedir. NHL, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en yaygın dokuzuncu nedenidir. 2020 yılında NHL'den 19.940 ölüm öngörülmektedir.³

NHL'nin histolojik alt tipine göre yaşa bağlı insidansında çarpıcı farklılıklar vardır. Çocuklarda en sık diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Burkitt lenfoma (BL) ve lenfoblastik lenfoma (akut lenfoblastik löseminin lenf nodu tutulum hali) görülür. DBBHL yetişkinlerde de en sık görülen histolojik alt tip olmasına rağmen, indolent lenfomalar (küçük lenfositik lenfomalar [SLL] ve foliküler lenfomalar [FL]) çocuklarda son derece nadirdir.

Non-Hodgkin Lenfoma ile İlişkili Maruziyetler ve Hastalıklar

Enfeksiyöz ajanlar bazı NHL'lerin patogeneğinde rol oynar. Epstein-Barr virüsü (EBV) en yaygın olarak endemik, sporadik ve AIDS ile ilişkili BL; organ nakli ve otoimmün hastalıkların tedavisi sonrası immünoşüpresyon ortamında gelişen lenfomalar; HIV enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan lenfomalarda; ve özellikle yaşlı yetişkinlerde ortaya çıkan lenfomaların bir alt kümesi dahil olmak üzere çeşitli B hücreli NHL'lerle ilişkilidir (Tablo 67.1).⁴ EBV enfeksiyonu ayrıca üst gastrointestinal sistemi ve diğer ektranodal bölgeleri içeren ektranodal NK hücre ve T-hücre lenfomalarında ve az sayıda diğer nadir T-hücre malignitelerinde de görülmektedir.⁵ İnsan T- hücre lenfotropik virüsü tip 1 (HTLV-1) ile enfeksiyon, Karayipler ve Japonya'da görülen yetişkin T- hücreli lösemi-lenfomaya (ATLL)

neden olmaktadır.⁶ İnsan herpes virüsü 8 (HHV-8) enfeksiyonu, vakaların neredeyse %100'ünde tümör hücreleri içinde viral genomun bulunduğu primer efüzyon lenfoma (PEL) ile ilişkilidir.⁷ Kronik hepatit B enfeksiyonu da artmış NHL riski ile ilişkilendirilmiştir.⁸ Marjinal zon lenfoma (MZL'ler) birçok enfeksiyöz ajanla ilişkilendirilmiştir. Gastrik ektranodal MZL'ler *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.⁹ Neden-sonuç ilişkisi daha az net olan diğer ilişkiler, dalak MZL'si ve hepatit C enfeksiyonu¹⁰; oküler adneksal MZL ve *Chlamydia psittaci* enfeksiyonu¹¹; immünoşüpresif ince bağırsak hastalığı (Akdeniz lenfomasi, alfa ağır zincir hastalığı) ve *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu¹²; ve deride ektranodal MZL ve *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonu arasında görülmektedir.¹³

NHL riskinin artması bir dizi çevresel maruziyet ve/veya hastalık durumu ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Tablo 67.1).¹⁴ Özellikle herbisit fenoksiasetik asit olmak üzere bazı kimyasal maruziyetlerin NHL riskini artırdığına dair tartışılabilir kanıtlar bulunmaktadır.¹⁵ Diğer potansiyel çevresel ilişkiler arasında arsenik, pestisitler, fungisitler, klorofenoller, organik çözücüler, halometan, kurşun, vinil klorür ve asbeste maruz kalma yer almaktadır.^{16,17} Artmış riskle ilişkili mesleki maruziyetler arasında tarım işçiliği, kaynakçılık ve kereste endüstrisinde çalışma yer almaktadır.¹⁸ NHL, önceki kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisinin de geç bir komplikasyonu olarak gözlenmiştir. Özellikle radyasyon tedavisi ve kemoterapi ile tedavi edilen HL hastalarında ikincil DBBHL gelişme riski artmıştır.¹⁹

Otoimmün hastalıkların yanı sıra kalıtsal ve edinsel immün yetmezlik hastalıkları da artmış lenfoma insidansı ile ilişkilidir (bkz. Tablo 67.1). İmmünoşüpresyon ve NHL'lerin indüksiyonu arasında zıt bir ilişki vardır çünkü immünoşüpresyon tersine çevrilebilirse bu lenfomaların bir kısmı geriler.²⁰ NHL insidansı, kronik immünoşüpresyon gerektiren organ nakli yapılan hastalarda yaklaşık 100 kat artar ve nakil sonrası ilk yılda en yüksektir. Bunların yaklaşık %30'u klonal B-hücre malignitesine dönüşen poliklonal B-hücre proliferasyonu olarak ortaya çıkar. HIV-1 enfeksiyonu da dahil olmak üzere immünoşüpresyon veya immün yetmezlik bağlamında ortaya çıkan NHL'ler sıklıkla EBV ile ilişkilidir. Histolojik olarak, DBBHL'ler en sık immünoşüpresyon ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir, ancak neredeyse tüm histolojilerde görülebilir. Nadir görülen kalıtsal immün yetmezlik hastalıkları (X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, Wiskott-Aldrich sendromu, Chédiak-Higashi sendromu, ataksi-telenjektazi ve yaygın değişken immün yetmezlik sendromu) oldukça agresif lenfomalarla komplike olmaktadır. İyatrojenik immünoşüpresyon, AIDS ve otoimmün hastalıklarda lenfoma insidansının yüksek olması, bazı lenfomaların patogeneğine katkıda bulunan immün düzensizliği güçlü bir şekilde savunmaktadır.^{10,21} NHL, HL veya kronik lenfositik lösemi (KLL) olan hastaların birinci derece akrabalarında NHL riskinde artış gözlenmiştir. Büyük veri tabanı çalışmalarında, lenfoma veya KLL hastalarının yaklaşık %9'unun birinci derece akrabasında lenfoproliferatif bir bozukluk bulunmaktadır.²²

HIV-negatif hastalarda yakın zamanda yayınlanan bir çalışmaya göre DA-EPOCH-R alternatif bir seçenektir.³³⁷

Nüks hastalar için, güncel çalışmalar standart kurtarma kemo-terapisi ve konsolidatif ASCT'nin uygun adaylar için düşünülebi-

ceğini göstermiştir. Çok merkezli bir faz II çalışmasında 40 hastada 2 yıllık OS %82 ve PFS %80 olarak bildirilmiştir. HIV virüsü taşımayan ve geçmişte tedavi görmüş 151 hastayla karşılaştırıldığında, sonuçların farklı olmadığı görülmüştür.⁴⁰

KAYNAKLAR

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30.
- Siegel R, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
- Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005;5(4):251–262.
- Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996;87(4):1207–1210.
- Smith MR, Greene WC. Molecular biology of the type I human T-cell leukemia virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia. *J Clin Invest* 1991;87(3):761–766.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332(18):1186–1191.
- Ulcickas Yood M, Quesenberry CP Jr, Guo D, et al. Incidence of non-Hodgkin lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007;46(1):107–112.
- Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342(8871):571–574.
- Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2101–2108.
- Husain A, Roberts D, Pro B, et al. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 2007;110(4):809–815.
- Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350(3):239–248.
- Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous marginal zone lymphoma: A clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of *B. burgdorferi*-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology* 2000;37(6):501–508.
- Agopian J, Navarro JM, Gac AC, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 2009;206(7):1473–1483.
- Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999;85(6):1353–1360.
- Chiu BC, Dave BJ, Blair A, et al. Agricultural pesticide use and risk of (14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;108(4):1363–1369.
- Rafnsson V. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur J Cancer* 2006;42(16):2781–2785.
- Persson B, Fredriksson M, Olsen K, et al. Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas. *Cancer* 1993;72(5):1773–1778.
- List AF, Greer JP, Cousar JB, et al. Non-Hodgkin's lymphoma after treatment of Hodgkin disease: Association with Epstein-Barr virus. *Ann Intern Med* 1986;105(5):668–673.
- Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984;1(8377):583–587.
- Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(1):51–60.
- Brown JR, Neuberg D, Phillips K, et al. Prevalence of familial malignancy in a prospectively screened cohort of patients with lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2008;143(3):361–368.
- Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 2008;132(4):631–644.
- Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. *Annu Rev Immunol* 2004;22:55–79.
- Chen J, Alt FW. Gene rearrangement and B-cell development. *Curr Opin Immunol* 1993;5(2):194–200.
- Korsmeyer SJ, Hieter PA, Ravetch JV, et al. Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic pre-B-cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78(11):7096–100.
- Martin F, Kearney JF. B1 cells: Similarities and differences with other B cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2001;13(2):195–201.
- Campbell JJ, Butcher EC. Chemokines in tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing. *Curr Opin Immunol* 2000;12(3):336–341.
- Calado DP, Sasaki Y, Godinho SA, et al. The cell-cycle regulator c-Myc is essential for the formation and maintenance of germinal centers. *Nat Immunol* 2012;13(11):1092–1100.
- Dominguez-Sola D, Victora GD, Ying CY, et al. The proto-oncogene MYC is required for selection in the germinal center and cyclic reentry. *Nat Immunol* 2012;13(11):1083–1091.
- Fukuda T, Yoshida T, Okada S, et al. Disruption of the Bcl6 gene results in an impaired germinal center formation. *J Exp Med* 1997;186(3):439–448.
- Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, et al. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 2000;102(5):553–563.
- Tangye SG, Ma CS, Brink R, et al. The good, the bad and the ugly—TFH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13(6):412–426.
- Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity* 2010;32(1):14–27.
- Maillard I, Fang T, Pear WS. Regulation of lymphoid development, differentiation, and function by the Notch pathway. *Annu Rev Immunol* 2005;23: 945–974.
- Klein L, Hinterberger M, Wirmserberger G, et al. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat Rev Immunol* 2009;9(12):833–844.
- Engel P, Gribben JG, Freeman GJ, et al. The B7-2 (B70) costimulatory molecule expressed by monocytes and activated B lymphocytes is the CD86 differentiation antigen. *Blood* 1994;84(5):1402–1407.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(2):108–117.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(1):37–49.
- Awasthi A, Kuchroo VK. Immunology. The yin and yang of follicular helper T cells. *Science* 2009;325(5943):953–955.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(25):1937–1947.
- Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, et al. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20(6):570–582.
- Mentzer SJ, Reilly JJ, Skarin AT, et al. Patterns of lung involvement by malignant lymphoma. *Surgery* 1993;113(5):507–514.
- Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101(10):3875–3876.
- Nakajima R, Moskowitz AJ, Michaud L, et al. Baseline FDG-PET/CT detects bone marrow involvement in follicular lymphoma and provides relevant prognostic information. *Blood Adv* 2020;4(8):1812–1823.
- Juwied ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4652–4661.
- Zinzani PL, Fanti S, Battista G, et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer* 2004;91(5):850–854.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–3068.
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489–2496.
- Juwied ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):571–578.
- Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61(6):1023–1027.
- International Non-Hodgkin Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*

- 1993;329(14):987–994.
53. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857–1861.
54. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–842.
55. Solal-Célgny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104(5):1258–1265.
56. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: A retrospective analysis of a prospective clinical trial ve validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1111–1122.
57. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111(2):558–565.
58. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103(7):2474–2479.
59. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103(1):275–282.
60. Soslowsky RA, Baergen RN, Warnke RA. B-lineage lymphoblastic lymphoma is a clinicopathologic entity distinct from other histologically similar aggressive lymphomas with blastic morphology. *Cancer* 1999;85(12):2648–2654.
61. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2780–2795.
62. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002;99(12):4265–4275.
63. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, ve cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade III. *Blood* 2002;99(10):3806–3812.
64. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 2011;476(7360):298–303.
65. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3424–3431.
66. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: A retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1445–1451.
67. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates ve outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: A report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3272–3278.
68. Relander T, Johnson NA, Farinha P, et al. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2902–2913.
69. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555–4562.
70. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab ve the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006;108(5):1504–1508.
71. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol* 2012;156(2):225–233.
72. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood* 2016;128(8):1112–1120.
73. Küppers R. Prognosis in follicular lymphoma—it's in the microenvironment. *N Engl J Med* 2004;351(21):2152–2153.
74. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: A pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e17–e27.
75. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone defines patients at high risk for death: An analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–2522.
76. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: Analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3368–3375.
77. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome ve mortality trends in early-stage, Grade—I–II follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):928–934.
78. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18 F-FDG PET-CT: A collaborative study by ILROG. *Blood* 2019;133(3):237–245.
79. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiation Oncol* 2011;100(1):86–92.
80. Hoskin P, Popova B, Schofield O, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular ve marginal zone lymphoma (FoRT): Long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):332–340.
81. Imber BS, Chau KW, Lee J, et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: Is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Adv* 2021;5(20):4185–4197.
82. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, et al. Addition of rituximab to involved-field radiation therapy prolongs progression-free survival in stage I-II follicular lymphoma: Results of a multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):783–791.
83. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018;36(29):2918–2925.
84. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I ve II follicular non-Hodgkin lymphoma: Long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1454–1459.
85. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch ve wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9383):516–522.
86. Solal-Célgny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: Results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3848–3853.
87. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):424–435.
88. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8447–8452.
89. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, ve prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology ve Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1986–1992.
90. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725–3732.
91. Marcus R, Imrie K, Solal-Célgny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, ve prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579–4586.
92. Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy ve interferon in follicular lymphoma patients: Results of the GELA- GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112(13):4824–4831.
93. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: A prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte ve GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4317–4322.
94. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent ve mantle cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase III non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–1210.
95. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: The BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944–2952.
96. McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, ve dexamethasone combined with rituximab in

- the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27(6 Suppl 12):37–41.
97. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1506–1513.
 98. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–1344.
 99. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379(10):934–947.
 100. Delfau-Larue MH, Boulland ML, Beldi-Ferchiou A, et al. Lenalidomide/rituximab induces high molecular response in untreated follicular lymphoma: LYSA ancillary RELEVANCE study. *Blood Advances* 2020;4(14):3217–3223.
 101. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97(1):101–106.
 102. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly $\times$ 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416–4423.
 103. Witzig TE, Vukob AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1103–1108.
 104. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4480–4484.
 105. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: Results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34(5):495–500.
 106. Moccia AA, Taverna C, Schär S, et al. Prolonged rituximab maintenance in follicular lymphoma patients: Long-term results of the SAKK 35/03 randomized trial. *Blood Adv* 2020;4(23):5951–5957.
 107. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3096–3102.
 108. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42–51.
 109. Brown JR, Feng Y, Gribben JG, et al. Long-term survival after autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(9):1057–1065.
 110. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;105(10):3817–3823.
 111. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: Results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(9):2667–2674.
 112. Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: The GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108(8):2540–2544.
 113. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009;113(5):995–1001.
 114. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, et al. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):18–28.
 115. Alig S, Jurinovic V, Esfahani MS, et al. Evaluating upfront high-dose consolidation after R-CHOP for follicular lymphoma by clinical and genetic risk models. *Blood Adv* 2020;4(18):4451–4462.
 116. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin lymphoma: Safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3135–3143.
 117. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853–2858.
 118. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin lymphoma: Results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):204–210.
 119. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3383–3389.
 120. Rummel M, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle cell lymphomas: A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase III trial. *Lancet Oncol* 2016;17(1):57–66.
 121. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: Results of a phase I/II trial. *Blood* 2008;111(12):5486–5495.
 122. Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L, et al. Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin lymphoma: Phase I/II results. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3346–3353.
 123. Maloney DG, Ogura M, Fukuhara N, et al. A phase III randomized study (HOMER) of ofatumumab vs rituximab in INHL relapsed after rituximab-containing therapy. *Blood Adv* 2020;4(16):3886–3893.
 124. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Celigny P, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: Results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2920–2926.
 125. Radford J, Davies A, Cartron G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: Results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122(7):1137–1143.
 126. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453–2463.
 127. Russo AL, Chen YH, Martin NE, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: Predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):121–127.
 128. Tusciano JM, Dutia M, Chee K, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(3):375–381.
 129. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3635–3640.
 130. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1188–1199.
 131. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370(11):1008–1018.
 132. Kahl B, Byrd J, Flinn I, et al. Clinical safety and activity in a phase 1 study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase PI3K δ , in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116:1777.
 133. Patnaik A, Appleman LJ, Tolcher AW, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphomas. *Ann Oncol* 2016;27(10):1928–1940.
 134. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Umbralisib, a dual PI3K δ /CK1 ϵ inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Am J Hematol* 2020;95(4):362–371.
 135. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15):1609–1618.
 136. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):678–689.
 137. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: An open-label, single-arm, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1433–1442.
 138. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): A single-arm, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103.

139. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: A consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98(7):1014–1021.
140. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: Long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2554–2559.
141. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15(2):445–450.
142. Cao TM, Horning S, Negrin RS, et al. High-dose therapy ve autologous hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma beyond first remission: The Stanford University experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(5):294–301.
143. Bastion Y, Brice P, Haioun C, et al. Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor-prognosis follicular lymphoma. *Blood* 1995;86(8):3257–3262.
144. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival ve survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3918–3927.
145. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: A prospective randomized trial from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood ve Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624–1630.
146. van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous ve allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102(10):3521–3529.
147. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, ve rituximab. *Blood* 2008;111(12):5530–5536.
148. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: A comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119(20):3662–3671.
149. Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1827–1834.
150. Sarkozy C, Trnny M, Xerri L, et al. Risk factors ve outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34(22):2575–2582.
151. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1726–1733.
152. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531–2544.
153. Budde LE, Assouline S, Sehn LH. Single-agent Mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: Phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2022;40(5):481–491.
154. Friedberg JW, Kelly JL, Neuberg D, et al. Phase II study of a TLR-9 agonist (1018 ISS) with rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2009;146(3):282–291.
155. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: Preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2698–2704.
156. Freedman A, Neelapu SS, Nichols C, et al. Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T ve granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3036–3043.
157. Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, et al. Vaccination with patient-specific tumor-derived antigen in first remission improves disease-free survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2787–2794.
158. Levy R, Ganjoo KN, Leonard JP, et al. Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1797–1803.
159. Shustik J, Quinn M, Connors JM, et al. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A ve 3B have a similar outcome ve appear incurable with anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2011;22(5):1164–1169.
160. Chau I, Jones R, Cunningham D, et al. Outcome of follicular lymphoma grade III: Is anthracycline necessary as front-line therapy? *Br J Cancer* 2003;89(1):36–42.
161. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: A multicenter Italian experience *J Clin Oncol* 2005;23(3):468–473.
162. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma ve lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007;297(18):2010–2017.
163. Roccaro AM, Sacco A, Shi J, et al. Exome sequencing reveals recurrent germ line variants in patients with familial Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2016;127(21):2598–2606.
164. Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2007;109(12):5096–5103.
165. Garcia-Sanz R, Dogliotti I, Zaccaria GM, et al. 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia negatively affects time to transformation ve survival. *Br J Haematol* 2021;192(5):843–852. doi:10.1111/bjh.17028.
166. Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia ve its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1198–1208.
167. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis ve initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinemia: A task force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2016;175(1):77–86.
168. Durot E, Tomowiak C, Michallet AS, et al. Transformed Waldenström macroglobulinemia: Clinical presentation ve outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol* 2017;179(3):439–448.
169. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, ve cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3344–3349.
170. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, ve rituximab: WMCTG clinical trial 05–180. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3830–3835.
171. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide ve rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008;112(12):4452–4457.
172. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (iNNOVATE): An open-label substudy of an international, multicentre, phase III trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):241–250.
173. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–1440.
174. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. Phase III trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2008;112(12):4452–4457.
175. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, et al. Nodal monocytoid B-cell lymphoma (nodal marginal-zone B-cell lymphoma). *Semin Hematol* 1999;36(2):128–138.
176. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36(2):139–147.
177. Spina V, Khiabani H, Messina M, et al. The genetics of nodal marginal zone lymphoma. *Blood* 2016;128(10):1362–1373.
178. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129(16):2224–2232.
179. Opat S, Tedeschi A, Linton K. Zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety ve efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(23):6323–6332.
180. Fowler NH, Samaniego F, Jureczak W, et al. Umbralisib, a dual PI3K/CK1ε inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103.
181. Rossi D, Trifonov V, Fangazio M, et al. The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: Activation of NOTCH2 ve other pathways regulating marginal zone development. *J Exp Med* 2012;209(9):1537–1551.
182. Bain BJ, Catovsky D, Ewan PW. Acquired angioedema as the presenting feature of lymphoproliferative disorders of mature B-lymphocytes. *Cancer* 1993;72(11):3318–3322.
183. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: A prognostic model for clinical use. *Blood* 2006;107(12):4643–4649.
184. Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159(3):322–328.
185. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics ve treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin* 2016;66(2):153–171.
186. Jaso J, Chen L, Li S, et al. CD5-positive mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: A clinicopathologic study of 14 cases. *Hum Pathol* 2012;43(9):1436–1443.

187. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent ve specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res* 1997;57(18):3944–3948.
188. Stoffel A, Chaurushiya M, Singh B, et al. Activation of NF-kappaB ve inhibition of p53-mediated apoptosis by API2/mucosa-associated lymphoid tissue 1 fusions promote oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(24):9079–9084.
189. Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Blood* 2000;95(12):4014–4015.
190. Bende RJ, Aarts WM, Riedl RG, et al. Among B cell non-Hodgkin lymphomas, MALT lymphomas express a unique antibody repertoire with frequent rheumatoid factor reactivity. *J Exp Med* 2005;201(8):1229–1241.
191. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH ve MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;101(6):2335–2339.
192. Rinaldi A, Mian M, Chigrinova E, et al. Genome-wide DNA profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood* 2011;117(5):1595–1604.
193. Wöhrer S, Streubel B, Bartsch R, et al. Monoclonal immunoglobulin production is a frequent event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(21):7179–7181.
194. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: A single-center experience. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3136–3141.
195. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood* 2017;130(12):1409–1417.
196. Teckie S, Qi S, Chelius M, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(5):1064–1069.
197. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009;20(6):1086–1093.
198. Yahalom J, Xu AJ, Noy A, et al. Involved-site radiotherapy for *Helicobacter pylori*-independent gastric MALT lymphoma: 26 years of experience with 178 patients. *Blood Adv* 2021;5(7):1830–1836.
199. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1979–1983.
200. Uno T, Isobe K, Shikama N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: A multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer* 2003;98(4):865–871.
201. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, et al. Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):930–935.
202. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, et al. Chlamydomys psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2988–2994.
203. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2524–2529.
204. Brown JR, Friedberg JW, Feng Y, et al. A phase II study of concurrent fludarabine ve rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol* 2009;145(6):741–748.
205. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1- mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121(8):1394–1402.
206. Salaverria I, Zettl A, Beà S, et al. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1216–1222.
207. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;119(18):4215–4223.
208. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement ve its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97(3):586–591.
209. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1209–1213.
210. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy ve autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010;115(8):1530–1533.
211. Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: Results from randomized trials of the European MCL Network ve the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111(4):2385–2387.
212. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, ve growth pattern in mantle cell lymphoma: Results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1386–1394.
213. Fernández V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic ve gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70(4):1408–1418.
214. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;130(17):1903–1910.
215. Espinet B, Salaverria I, Beà S, et al. Incidence ve prognostic impact of secondary cytogenetic aberrations in a series of 145 patients with mantle cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(5):439–451.
216. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle cell lymphoma cases: Clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin lymphoma subtypes. European Organization for the Research ve Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2819–2826.
217. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131(2):174–181.
218. Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: A retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol* 2017;28(9):2185–2190.
219. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M, et al. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2011;118(18):4808–4816.
220. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(10):944–953.
221. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1835–1844.
222. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) ve without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150(2):200–208.
223. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C ve rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013;24(6):1587–1593.
224. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine ve methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156(3):346–353.
225. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105(7):2677–2684.
226. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 2012;158(3):355–362.
227. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): A randomised, open-label, phase III trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388(10044):565–575.
228. Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine ve rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(5):858–867.
229. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma treated in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2019;37(6):471–480.
230. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autolo-

- gous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1250–1260.
231. O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates ve identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: Results of a multicentre phase II clinical trial. *Br J Haematol* 2009;145(1):34–39.
 232. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22(7):1622–1627.
 233. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(6):507–516.
 234. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127(12):1559–1563.
 235. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): A single-arm, multicentre, phase II trial. *Lancet* 2018;391(10121):659–667.
 236. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2020;26(16):4216–4224.
 237. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331–1342.
 238. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(8):826–833.
 239. Rosenbluth BD, Yahalom J. Highly effective local control ve palliation of mantle cell lymphoma with involved-field radiation therapy (IFRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1185–1191.
 240. Haque W, Voong KR, Shihadeh F, et al. Radiation therapy is an effective modality in the treatment of mantle cell lymphoma, even in heavily pretreated patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(6):474–479.
 241. Ning MS, Pinnix CC, Chapman BV, et al. Low-dose radiation (4 Gy) with/without concurrent chemotherapy is highly effective for relapsed, refractory mantle cell lymphoma. *Blood Advances* 2019;3(13):2035–2039.
 242. Jacobsen E, Freedman A. An update on the role of high-dose therapy with autologous or allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16(2):106–113.
 243. Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter experience. *Ann Oncol* 2012;23(10):2695–2703.
 244. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis ve distinct gene expression signature: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 2013;121(14):2715–2724.
 245. Parekh S, Polo JM, Shakhovich R, et al. BCL6 programs lymphoma cells for survival ve differentiation through distinct biochemical mechanisms. *Blood* 2007;110(6):2067–2074.
 246. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular ve diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 2010;42(2):181–185.
 247. Tam W, Gomez M, Chadburn A, et al. Mutational analysis of PRDM1 indicates a tumor-suppressor role in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2006;107(10):4090–4100.
 248. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3360–3365.
 249. Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, et al. Discovery ve prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(10):3879–3884.
 250. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial differences in the presentation ve outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2011;117(11):2530–2540.
 251. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, ve contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2766–2772.
 252. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, ve outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade ve immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91(4):1178–1184.
 253. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): A randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394(10216):2271–2281.
 254. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38(26):3003–3011.
 255. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Final ve long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2997–3004.
 256. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235–242.
 257. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4117–4126.
 258. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3121–3127.
 259. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379–391.
 260. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.; for German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105–116.
 261. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):251–257.
 262. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15(9):1019–1026.
 263. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib ve rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1285–1295.
 264. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: A phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1317–1328.
 265. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9806):1858–1867.
 266. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1790–1799.
 267. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004024.
 268. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: Final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2018;29(3):707–714.
 269. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2473–2481.
 270. Crump M, Leppä S, Fayad L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2484–2492.
 271. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(4):351–363.
 272. Larouche JB, Berger F, Chassagne-Clément C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics ve outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2094–2100.
 273. Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma ve mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 2010;101(9):2059–

- 2064.
274. Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab ve thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, ve cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer* 2010;116(11):2655–2664.
 275. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;27:8509.
 276. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–4190.
 277. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy ve autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316(24):1493–1498.
 278. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540–1545.
 279. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2020;135(23):2106–2109.
 280. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45–56.
 281. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Lancet* 2020;396(10254):839–852.
 282. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155–165.
 283. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): A multicentre, prospective, single-arm, phase II study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978–988.
 284. Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021;137(19):2634–2645.
 285. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): A single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase II trial. *Lancet Haematol* 2020;7(7):e511–e522.
 286. Salit RB, Fowler DH, Wilson WH, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab combined with fludarabine provides an effective bridge to reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 2012;30(8):830–836.
 287. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood ve Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1342–1348.
 288. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: Clinical presentation, natural history, management ve prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the “cutaneous variant.” *Br J Haematol* 2004;127(2):173–183.
 289. Ponzone M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, diagnosis, ve management of intravascular large B-cell lymphoma: Proposals ve perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3168–3173.
 290. Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3189–3195.
 291. Brunet V, Marouan S, Routy JP, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(5):e5985.
 292. Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): A multicentre, single-arm, phase II trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):593–602.
 293. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: A distinct clinicopathologic entity. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1269–1277.
 294. Montes-Moreno S, Odqvist L, Diaz-Perez JA, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly is an aggressive post-germinal center B-cell neoplasm characterized by prominent nuclear factor-kB activation. *Mod Pathol* 2012;25(7):968–982.
 295. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: A nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood* 2015;126(7):863–872.
 296. Laurent C, Do C, Gascoyne RD, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: A rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4211–4216.
 297. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome ve prognostic factors in primary large cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(1):20–27.
 298. Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular ve primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127(7):869–881.
 299. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system ve testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3073.
 300. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1916–1923.
 301. Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157(2):159–170.
 302. Nabhan C, Smith SM, Helenowski I, et al. Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-Hodgkin lymphoma: Impact of functional status ve co-morbidities on outcome. *Br J Haematol* 2012;156(2):196–204.
 303. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase II trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):460–468.
 304. van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: A review of pathology ve management. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1855–1864.
 305. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B-cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198(6):851–862.
 306. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: A multicentre analysis. *Br J Haematol* 2018;180(4):534–544.
 307. Malenda A, Kolkowska-Lesniak BP, Długosz-Danecka M, et al. Outcomes of treatment with dose-adjusted EPOCH-R or R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2020;104(1):59–66.
 308. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety ve tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017;130(3):267–270.
 309. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: Efficacy ve safety from the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3081–3089.
 310. Hummel M, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional ve genomic profiling. *N Engl J Med* 2006;354(23):2419–2430.
 311. Cobain E, Ahmadi T, Hoffman M, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable: Survival advantage for aggressive therapy. *Blood* 2011;118:2689.
 312. Lin P, Dickason TJ, Fayad LE, et al. Prognostic value of MYC rearrangement in cases of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma ve Burkitt lymphoma. *Cancer* 2012;118(6):1566–1573.
 313. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117(8):2319–2331.
 314. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC ve BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ve prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452–3459.
 315. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab ve intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma ve “unclassifiable” highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;156(2):234–244.
 316. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen ve stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: A multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124(15):2354–2361.
 317. Dunleavy K, Pittaluga S, Wayne AS, et al. MYC + aggressive B-cell lymphomas: Novel therapy of untreated Burkitt lymphoma (BL) ve MYC+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with DA-EPOCH-R. *Ann Oncol* 2011;22:071a.
 318. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double-hit lymphoma: The MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166(6):891–901.
 319. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin,

- ve rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: A prospective, multicentre, single-arm phase II study. *Lancet Haematol* 2018;5(12):e609–e617.
320. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas ve shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102(12):3871–3879.
 321. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, ve further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma ve primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116(17):3268–3277.
 322. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin lymphoma ve primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96(4):558–566.
 323. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: The missing link between classic Hodgkin lymphoma ve mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(11):1411–1421.
 324. Walewski J, Lampka E, Tajer J, et al. CHOP-21 for unfavorable Hodgkin lymphoma. An exploratory study. *Med Oncol* 2010;27(2):262–267.
 325. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368(15):1408–1416.
 326. Klapproth K, Wirth T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. *Br J Haematol* 2010;149(4):484–497.
 327. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central ve South America: A review of 1028 cases. *Blood* 2012;120(24):4795–4801.
 328. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia ve lymphoma. *Blood* 2004;104(10):3009–3020.
 329. Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354(23):2431–2442.
 330. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, et al. Burkitt's Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol* 2021;39(10):1129–1138.
 331. Ribera JM, García O, Grande C, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: Final results of a phase II study (Burkimab). *Cancer* 2013;119(9):1660–1668.
 332. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults ve children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14(3):925–934.
 333. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt's ve Burkitt's-like lymphomas: Preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):761–767.
 334. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathological study of dose modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt's lymphoma defined using cytogenetic ve immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112:2248–2260.
 335. Ribrag V, Kosielski S, Bosq J, et al. Rituximab ve dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: A randomised, controlled, open-label, phase III trial. *Lancet* 2016;387(10036):2402–2411.
 336. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(20):1915–1925.
 337. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2519–2529.
 338. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, et al. Adult Burkitt's ve Burkitt's-like non-Hodgkin lymphoma—outcome for patients treated with high-dose therapy ve autologous stem cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European Group for Blood ve Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2465–2472.
 339. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107(4):1255–1264.
 340. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117(12):3402–3408.
 341. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment ve prognosis of mature T-cell ve NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116(18):3418–3425.
 342. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): A global, double-blind, randomised, phase III trial. *Lancet* 2019;393(10168):229–240.
 343. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: Spectrum of disease ve rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1970–1976.
 344. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: Evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21(4):860–863.
 345. Malik SM, Liu K, Qiang X, et al. Fofotyn (pralatrexate injection) for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: U.S. Food ve Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res* 2010;16(20):4921–4927.
 346. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(6):631–636.
 347. Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: Long-term remissions ve response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012;26(3):520–526.
 348. Zhou Y, Attygalle AD, Chuang SS, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Histological progression associates with EBV ve HHV6B viral load. *Br J Haematol* 2007;138(1):44–53.
 349. Lemonnier F, Couronné L, Parrens M, et al. Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features ve adverse clinical parameters. *Blood* 2012;120(7):1466–1469.
 350. Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol* 2013;31(2):240–246.
 351. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: Clinical features ve treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18(4):795–803.
 352. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: Clinical ve histological findings from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;118(1):148–155.
 353. Chan JK, Chan AC, Cheuk W, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: A distinct aggressive lymphoma with frequent $\gamma\delta$ T-cell receptor expression. *Am J Surg Pathol* 2011;35(10):1557–1569.
 354. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010;115(18):3664–3670.
 355. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300(17):2030–2035.
 356. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(1):11–23.
 357. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large cell lymphoma is clinically ve immunophenotypically different from both ALK+ ALCL ve peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111(12):5496–5504.
 358. Shustov A, Cabrera ME, Civalero M, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: Features ve outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. *Blood Adv* 2021;5(3):640–648.
 359. Sonnen R, Schmidt WP, Müller-Hermelink HK, et al. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2005;129(3):366–372.
 360. Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3939–3946.
 361. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2190–2196.
 362. Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large cell lymphoma. *N Engl J Med* 2011;364(8):775–776.
 363. Miyazaki K, Yamaguchi M, Imai H, et al. Gene expression profiling of peripheral T-cell lymphoma including gammadelta T-cell lymphoma. *Blood* 2009;113(5):1071–1074.
 364. Falchook GS, Vega F, Dang NH, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: Clinicopathological features ve treatment. *Ann Oncol* 2009;20(6):1080–1085.
 365. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):36–41.
 366. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy ve hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: A single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(1):8–14.
 367. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Definition, classification, ve prognostic factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*

- 2008;111(2):838–845.
368. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal ve extranasal natural killer/T-cell lymphoma: A study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;113(17):3931–3937.
 369. Wang ZY, Liu QF, Wang H, et al. Clinical implications of plasma Epstein-Barr virus DNA in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma patients receiving primary radiotherapy. *Blood* 2012;120(10):2003–2010.
 370. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: Analysis from a multicenter study. *Blood* 2015;126(12):1424–1432, 1517.
 371. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: An updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2012;30(32):4044–4046.
 372. Wang H, Li YX, Wang WH, et al. Mild toxicity ve favorable prognosis of high-dose ve extended involved-field intensity-modulated radiotherapy for patients with early-stage nasal NK/T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1115–1121.
 373. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate ve dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase II study. *Blood* 2011;117(6):1834–1839.
 374. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4410–4416.
 375. Qi S-N, Yang Y, Song Y-Q, et al. First-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: A retrospective analysis from the CLCG. *Blood Adv* 2020;4(13):3141–3153.
 376. Kim H, Jeong H, Yamaguchi M, et al. Prediction ve prevention of central nervous system relapse in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Blood* 2020;136(22):2548–2556. doi: 10.1182/blood.2020005026.
 377. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, ve response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27(3):453–459.
 378. Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, et al. Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 1983;309(5):257–264.
 379. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: Clinical ve hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50(3):481–492.
 380. Banerjee P, Tripp A, Lairmore MD, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma development in HTLV-1-infected humanized SCID mice. *Blood* 2010;115(13):2640–2648.
 381. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 2016;534(7607):402–406.
 382. Vose J, Armitage J, Weisenburger D.; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell ve natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings ve clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4124–4130.
 383. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010;115(22):4337–4343.
 384. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, et al. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011;118(7):1736–1745.
 385. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5458–5464.
 386. Tobinai K, Takahashi T, Akinaga S. Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma ve other T-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7(3):235–240.
 387. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal anti-body (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(8):837–842.
 388. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al. Pretransplantation anti-CCR4 anti-body mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe ve corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, ve overall mortality. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3426–3433.
 389. Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):35–42.
 390. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: A retrospective cohort study. *Blood* 2012;119(9):2141–2148.
 391. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: A nationwide retrospective study. *Blood* 2012;120(8):1734–1741.
 392. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3150–3156.
 393. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113(17):3896–3902.
 394. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: Molecular basis of disease histogenesis ve pathogenesis. *Hematol Oncol* 2005;23(2):61–67.
 395. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343(7):481–492.
 396. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80(9):1233–1243.
 397. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56(1):155–167.
 398. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JL. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes ve decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttrans-plant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients. *Blood* 1994;84(3):972–884.
 399. Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: A comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009;11(5):383–392.
 400. 400. Ghoobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, et al. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7574–7582.
 401. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: Proceed with caution. *Ann Hematol* 2007;86(8):599–607.
 402. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force ve The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999;68(10):1517–1525.
 403. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients—BCSH ve BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149(5):693–705.
 404. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: Outcomes ve prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1038–1046.
 405. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder ve allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35:536.
 406. Icheva V, Kayser S, Wolff D, et al. Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV re-activation ve lymphoproliferative disorders after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:39.
 407. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: Results of the BMT CTN 0803/ AMC 071 trial. *Blood* 2016;128(8):1050–1058.

68 Kutanöz Lenfomalar



Francine M. Foss, Tarsheen Sethi, Michael Girardi, ve Lynn D. Wilson

Çevirenler : Nurlan Mammadzade, İsa Dede

GİRİŞ

Kutanöz lenfomalar, ciltte lokalize olmuş hem T hem de B lenfositlerinin heterojen bir grup malignitesidir. Epidemioloji verilerine göre, cilt, extranodal non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen ikinci bölgesidir ve tahmini yıllık insidans oranı 1:100.000'dir¹. Hollanda ve Avusturya Kutanöz Lenfoma kayıtları, tüm kutanöz lenfomaların %70'inden fazlasının T-hücre kökenli olduğunu ve %22'sinin B-hücre kökenli olduğunu bildirmektedir^{2,3}. Kutanöz T-hücreli lenfoma (CTCL) terimi, 1979 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından düzenlenen bir kongrede, ciltte primer belirtilerle kendini gösteren heterojen bir kötü huylu T-hücre lenfoması grubunu tanımlamak için resmen kabul edilmiştir⁴. Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (WHO-EORTC) primer kutanöz lenfomalarının sınıflandırması (Tablolar 68.1 ve 68.2), kutanöz T/NK hücreli lenfoma, kutanöz B-hücre lenfoma ve öncül hematolojik neoplazmları içeren üç grup tanımlar².

Klinik sonuçlara dayalı olarak daha ileri alt gruplandırma, kutanöz T-hücre varlıkları için önerilmiştir^{2,3}. İndolent klinik davranış sergileyen varlıklar arasında mikozis fungoides (MF) ve varyantları, kutanöz CD30+ varlıklar, subkutanöz pannikülit-benzeri T-hücre lenfoması (SPTCL) ve primer kutanöz CD4+ küçük/orta boyutlu pleomorfik T-hücre lenfoması bulunur. Agresif grup içinde Sézary sendromu (SS), NK-/T-hücre bozuklukları, gamma-delta pozitif T-hücre bozuklukları, CD8+ kutanöz hastalıklar ve primer kutanöz periferik T-hücre lenfoması (PTCL) yer alır. Histolojiye (foliküler veya büyük hücre tipi) ve hastalığın lokalizasyonuna dayalı olarak benzer bir sınıflandırma, kutanöz B-hücre lenfomaları için önerilmiştir ki, burada baş veya üst gövdedeki hastalıklarda olumlu sonuçlar, alt ekstremitelerdeki yayılmış lezyonlarda veya hastalıklarda ise olumsuz prognoz görülür (Tablo 68.3).

MİKOZİS FUNGOİDES VE SÉZARY SENDROMU

MF, ilk kez Alibert tarafından 1806 yılında indolent bir seyirle karakterize olan epidermotropik bir lenfoma olarak tanımlanmıştır ve deri lezyonları yamalar, plaklar veya deri tümörleri şeklinde görülmektedir. Bunn ve ark., MF hastalarının kanında Sézary hücrelerinin varlığını bildirmiş ve bu şekilde Sézary sendromu (yaygın eritroderma, dolaşan Sézary hücreleri ve lenf düğümleri ve kemik iliği tutulumu) tanımlanmıştır^{4,7}. Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL), SS teşhisi için mutlak Sézary hücre sayısının en az 1.000 hücre/mm³, immünofenotipik anormallikler (genişletilmiş CD4+ popülasyonları ve/veya CD2, CD3, CD5 veya CD4 gibi T-hücre antijenlerinin kaybı) veya kanda bir T-hücre klonunun varlığı gibi kriterler belirlemiştir^{8,9}.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

SEER verilerine göre, 1973 ve 1984 yılları arasında MF-CTCL insidansı 3,2 kat artmıştır. Genel insidans oranı yaklaşık 1 milyon kişi başına 5'tir ve yıllık yaklaşık 39,533,953 vaka (20-64 yaş arası 2,370

TABLO 68.1

Dünya Sağlık Örgütü – Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Kutanöz Lenfomaları Sınıflandırması (Primer Kutanöz Belirtiler ile)

Kutanöz T-hücre ve NK-hücre lenfomaları
Mikozis Fungoides (MF)
MF varyantları ve alt tipleri
Folikülotropik MF
Pagetoid retikülozis
Granümatöz gevşek deri
Sézary sendromu
Erişkin T-hücre lösemi/lenfoma
Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif bozukluklar
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid papülozis
Subkutanöz pannikülit benzeri T-hücre lenfoması
Ekstranodal NK/T-hücre lenfoması, nazal tip
Primer kutanöz periferik T-hücre lenfoması, belirtilmemiş
Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T-hücre lenfoması (geçici)
Kutanöz γ/δ T-hücre lenfoması (geçici)
Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T-hücre lenfoması (geçici)
Kutanöz B-hücre lenfomaları
Primer kutanöz marjinal zon B-hücre lenfoması
Primer kutanöz foliküler merkez hücreli lenfoma
Primer kutanöz difüz büyük B-hücreli lenfoma, bacak tipi
Primer kutanöz difüz büyük B-hücreli lenfoma, diğer
İntravasküler büyük B-hücreli lenfoma
Prekürsör hematodermik neoplazm
CD4+/CD56+ hematodermik neoplazm (blastik NK-hücre lenfoması)

NK: doğal katil hücre.

Kaynak: Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, ve diğerleri. Kutanöz lenfomalar için WHO-EORTC sınıflandırması. Blood. 2005;105(10):3768-85, izinle.

nılmıştır, ancak bu lezyonların farklı doğal seyri göz önüne alındığında, spesifik sınıflandırma ve prognostik sistemler gereklidir. T-ve B-hücreli kutanöz lenfomalar için WHO-EORTC sınıflandırma sistemine ek olarak, lezyonun yeri ve histolojisini dikkate alan diğer prognostik sistemler geliştirilmiştir.¹⁴⁷

Primer Kutanoz B-hücre Lenfoması Türleri

PCBCL'nin histolojik alt tipleri arasında marjinal zon, foliküler merkez hücre tipi ve diffüz büyük hücreli tip bulunur (bkz. Tablo 68.1). Mukozaya bağlı lenfoid doku, çeşitli anatomik yerlerde bulunabilir ve cildin marjinal zon lenfoması, bu dokunun kutanöz karşılığıdır. Küçük lenfositler ve reaktif germinal merkezler sıklıkla marjinal zon hücreleri ile birlikte görülür. CD20, CD79 ve genellikle bcl-2'nin ekspresyonu edildiği, ancak bcl-6'nın ekspresyonu edilmediği tespit edilmiştir. Ayrıca 14 ve 18. kromozomların sırasıyla IGH ve MLT genlerinin tanımlanması da yapılmıştır. Foliküler merkez hücreli kutanöz lenfomalar genellikle epidermisi korur ve sentrositler, germinal merkezler ve reaktif T hücrelerinden oluşabilir. Foliküler bir desen yaygındır ve CD20 ve CD79 ekspresyonu sıklıkla görülür. BCL-2 ve MUM-1 ekspresyonu tipik olarak yoktur. Nodal karşılıklı sıkça görülen t(14:18) translokasyonu kutanöz prezentasyonda yoktur. Kutanoz plazmasitoma, kemik iliği tutulum olmaksızın plazma hücrelerinin kutanöz infiltrasyonundan oluşur. Bu PCBCL prezentasyonu oldukça nadirdir ve papüller, plaklar veya tümörler/nodüller olarak ortaya çıkabilir. Tipik olarak, dermis mononükleer hücreler tarafından işgal edilir ve infiltrat içinde amiloid birikimi sıklıkla tespit edilir. İmmüno-globulinler genellikle mevcuttur ve hücreler CD38 ekspresyon edebilir.

Diffüz büyük B-hücre tipi, bacakta olup olmadığına ve intravas-küler tip olup olmadığına bağlı olarak ayrırt edilir. CD20 ve CD79 ekspresyonu görülebilir ve alt ekstremitelerde tanımlanan lezyonlar bcl-2, bcl-6 ve MUM-1 ekspresyon edebilir. Diğer kutanöz bölgelerde bulunan lezyonlar da bu belirteçleri ekspresyon edebilir, ancak daha tipik olarak alt ekstremitelerde bulunurlar. Kutanoz diffüz büyük B-hücre lenfomasında p16 süpresör genlerinin inaktivasyonu, 18q ve 7p kazanımı ve 6q kaybı görülebilir.¹⁴⁸

PCBCL'nin tedavisi histopatolojik alt tipe bağlıdır. Marjinal zon veya foliküler merkez hücre gibi daha indolen formlar, hastada rahatsızlık yaratabilir ancak nadiren agresif bir klinik seyir izler. Bu tür hastalar için radyoterapi, cerrahi eksizyon ve izlem seçenekleri mevcuttur. PCBCL için radyoterapi, MF-CTCL için açıklanan radyoterapi ile çok benzerdir. İki fraksiyonda (2 Gy × 2) 4 Gy'lık kısa kurs radyoterapi bazı vakalarda palyatif fayda ve tam yanıt sağlayabilir. Tedavi uygulamasının teknik yönleri ve yan etkiler benzerdir. Diffüz büyük hücre-bacak tipi histolojisi ile başvuran hastalar genellikle daha agresif tedavi edilir, çünkü radyoterapi ile tek başına nispeten kötü sonuçlar alınır. Bu hasta grubu için genellikle kombinö modalite tedavisi düşünülür ve tedavi kursları benzer histolojiye sahip nodal lenfomalar için kullanılanları takip eder. Histoloji diffüz büyük hücreli ancak bacak tipi değilse, yalnızca radyoterapi tek tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Rituksimab, PCBCL'li ve yaygın hastalığı olan hastaların yönetiminde kullanılmıştır, ancak etkinlik ve sonuçlar hakkındaki kanıtlar net değildir ve seriler küçüktür. Lokalize CBCL'li hastalar için tam yanıt oranları %100'e yaklaşmakta olup, 5 yıllık DFS yaklaşık %50'dir.¹⁴⁹⁻¹⁵²

KAYNAKLAR

- Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: NonHodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1240-1251.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-3785.
- Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: From Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol* 2006;33(Suppl 1):18-26.
- Bunn PA Jr, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):725-728.
- Schechter GP, Bunn PA, Fischmann AB, et al. Blood and lymph node T lymphocytes in cutaneous T cell lymphoma: Evaluation by light microscopy. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):571-574.
- Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, et al. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): Clinical correlations and prognostic import of a new classification system. *Hum Pathol* 1985;16(11):1098-1109.
- Toro JR, Stoll HL Jr, Stomper PC, et al. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(1):58-67.
- Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):95-106.
- Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al. Primary cutaneous lymphoma: Recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC [published online ahead of print November 10, 2021]. *Blood*. doi:10.1182/blood.2021012057.
- Fischmann AB, Bunn PA Jr, Guccion JG, et al. Exposure to chemicals, physical agents, and biologic agents in mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):591-596.
- Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control* 2005;16(10):1253-1259.
- Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, et al. A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987;123(2):196-200.
- Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol* 2007;35:52-64.
- Abrams JT, Balin BJ, Vonderheid EC. Association between Sezary T cell-activating factor, Chlamydia pneumoniae, and cutaneous T cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006;941:69-85.
- Rosslar MJ, Rappl G, Muche M, et al. No evidence of skin infection with Chlamydia pneumoniae in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(7):721-723.
- Pancake BA, Wassef EH, Zucker-Franklin D. Demonstration of antibodies to human T-cell lymphotropic virus-I tax in patients with the cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, who are seronegative for antibodies to the structural proteins of the virus. *Blood* 1996;88(8):3004-3009.
- Pancake BA, Zucker-Franklin D. The difficulty of detecting HTLV-1 proviral sequences in patients with mycosis fungoides. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13(4):314-319.
- Zucker-Franklin D, Coutavas EE, Rush MG, et al. Detection of human T-lymphotropic virus-like particles in cultures of peripheral blood lymphocytes from patients with mycosis fungoides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(17):7630-7634.
- Zucker-Franklin D, Hooper WC, Evatt BL. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: Evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood* 1992;80(6):1537-1545.
- Fava P, Bergallo M, Astrua C, et al. Human endogenous retrovirus expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Dermatology* 2016;232(1):38-43.
- Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992;267(10):1354-1358.
- Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, et al. Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;102(12):4059-4066.
- Borowitz MJ, Weidner A, Olsen EA, et al. Abnormalities of circulating T-cell subpopulations in patients with cutaneous T-cell lymphoma: Cutaneous lymphocyte-associated antigen expression on T cells correlates with extent of disease. *Leukemia* 1993;7(6):859-863.
- Berg EL, Yoshino T, Rott LS, et al. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *J Exp Med* 1991;174(6):1461-1466.
- Nickoloff BJ, Griffiths CE. T lymphocytes and monocytes bind to keratinocytes in frozen sections of biopsy specimens of normal skin treated

- with gamma interferon. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(5 Pt 1):736–743.
26. Nickoloff BJ, Griffiths CE, Baadsgaard O, et al. Markedly diminished epidermal keratinocyte expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in Sezary syndrome. *JAMA* 1989;261(15):2217–2221.
 27. Mao X, Orchard G, Lillington DM, et al. Amplification ve overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 2003;101(4):1513–1519.
 28. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Russell-Jones R, et al. Loss of heterozygosity on 10q ve microsatellite instability in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma ve possible association with homozygous deletion of PTEN. *Blood* 2000;95(9):2937–2942.
 29. Lin WM, Lewis JM, Filler RB, et al. Characterization of the DNA copy-number genome in the blood of cutaneous T-cell lymphoma patients. *J Invest Dermatol* 2012;132(1):188–197.
 30. Karenko L, Hahtola S, Paivinen S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas show a deletion or translocation affecting NAV3, the human UNC-53 homologue. *Cancer Res* 2005;65(18):8101–8110.
 31. Mao X, Lillington DM, Czepulkowski B, et al. Molecular cytogenetic characterization of Sezary syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(3):250–260.
 32. da Silva Almeida AC, Abate F, Khianabian H, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma ve Sezary syndrome. *Nat Genet* 2015;47(12):1465–1470.
 33. Park J, Daniels J, Wartewig T, et al. Integrated genomic analyses of cutaneous T-cell lymphomas reveal the molecular bases for disease heterogeneity. *Blood* 2021;138(14):1225–1236.
 34. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):1053–1063.
 35. Simon M, Flaig MJ, Kind P, et al. Large plaque parapsoriasis: Clinical ve genotypic correlations. *J Cutan Pathol* 2000;27(2):57–60.
 36. Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction ve denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/ DGGE). *J Invest Dermatol* 1994;103(1):34–41.
 37. Duangurai K, Piamphongsant T, Himmungnan T. Sezary cell count in exfoliative dermatitis. *Int J Dermatol* 1988;27(4):248–252.
 38. Duncan SC, Winkelmann RK. Circulating Sezary cells in hospitalized dermatology patients. *Br J Dermatol* 1978;99(2):171–178.
 39. Mao X, Lillington D, Scarisbrick JJ, et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: Identification of common genetic alterations in Sezary syndrome ve mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2002;147(3):464–475.
 40. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2001;97(3):624–630.
 41. Lynch JW Jr, Linoilla I, Sausville EA, et al. Prognostic implications of evaluation for lymph node involvement by T-cell antigen receptor gene rearrangement in mycosis fungoides. *Blood* 1992;79(12):3293–3299.
 42. Graham SJ, Sharpe RW, Steinberg SM, et al. Prognostic implications of a bone marrow histopathologic classification system in mycosis fungoides ve the Sezary syndrome. *Cancer* 1993;72(3):726–734.
 43. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;40 (6 Pt 1):914–924.
 44. Salhany KE, Greer JP, Cousar JB, et al. Marrow involvement in cutaneous T-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Am J Clin Pathol* 1989;92(6):747–754.
 45. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides ve the Sezary syndrome. Definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med* 1988;109(5):372–382.
 46. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging ve classification of mycosis fungoides ve Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) ve the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research ve Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110(6):1713–1722.
 47. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes ve prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: Validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research ve Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4730–4739.
 48. Kim YH, Bishop K, Varghese A, et al. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides ve the Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131(9):1003–1008.
 49. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: Clinical characteristics ve prognosis. *Blood* 1998;92(4):1150–1159.
 50. Dmitrovsky E, Matthews MJ, Bunn PA, et al. Cytologic transformation in cutaneous T cell lymphoma: A clinicopathologic entity associated with poor prognosis. *J Clin Oncol* 1987;5(2):208–215.
 51. Olsen EA, Rook AH, Zic J, et al. Sezary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, ve recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):352–404.
 52. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides ve Sezary syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival ve development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3766–3773.
 53. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: The severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol* 2002;138(1):42–48.
 54. Dummer R, Heald PW, Nestle FO, et al. Sezary syndrome T-cell clones display T-helper 2 cytokines ve express the accessory factor-1 (interferon-gamma receptor beta-chain). *Blood* 1996;88(4):1383–1389.
 55. Kumar R, Xiu Y, Zhuang HM, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in evaluation of primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155(2):357–363.
 56. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides ve Sezary syndrome using integrated positron emission tomography ve computed tomography. *Arch Dermatol* 2006;142(5):577–584.
 57. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides ve Sezary syndrome: Clinical prognostic factors ve risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139(7):857–866.
 58. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):109–115.
 59. Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: A multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol* 2017;28(10):2517–2525.
 60. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 ve 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138(3):325–332.
 61. Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides ve the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13(1):257–263.
 62. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I ve II. *Blood* 1998;92(10):3578–3581.
 63. D'Acunto C, Gurioli C, Neri I. Plaque stage mycosis fungoides treated with bexarotene at low dosage ve UVB-NB. *J Dermatolog Treat* 2010;21(1):45–48.
 64. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):364–370.
 65. Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides ve the Sezary syndrome). *Cancer* 1999;85(9):1985–1995.
 66. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z, et al. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: The Stanford University experience. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):691–700.
 67. Licata AG, Wilson LD, Braverman IM, et al. Malignant melanoma ve other second cutaneous malignancies in cutaneous T-cell lymphoma. The influence of additional therapy after total skin electron beam radiation. *Arch Dermatol* 1995;131(4):432–435.
 68. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(6):1421–1434.
 69. Wilson LD, Quiros PA, Kolenik SA, et al. Additional courses of total skin electron beam therapy in the treatment of patients with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(1):69–73.
 70. Becker M, Hoppe RT, Knox SJ. Multiple courses of high-dose total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1445–1449.
 71. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 ve T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1027–1035.

72. Chinn DM, Chow S, Kim YH, et al. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 ve T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):951-958.
73. Wilson LD, Licata AL, Braverman IM, et al. Systemic chemotherapy ve extracorporeal photochemotherapy for T3 ve T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):987-995.
74. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 1):54-60.
75. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(5):1089-1107.
76. Foss FM, Higgins B. Intermediate dose interleukin-2 demonstrates activity in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2004; 104(11):2642.
77. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(3):208-212.
78. Rook AH, Junkins-Hopkins JM, McGinnis KS, et al. Cytokines ve other biologic agents as immunotherapeutics for cutaneous T-cell lymphoma. *Adv Dermatol* 2002;18:29-43.
79. Duvic M, Sherman ML, Wood GS, et al. A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):807-813.
80. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, et al. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer* 2001;91(4):438-447.
81. Girardi M, Berger C, Hanlon D, et al. Efficient tumor antigen loading of dendritic antigen presenting cells by transimmunization. *Technol Cancer Res Treat* 2002;1(1):65-69.
82. Knobler R, Duvic M, Querfeld C, et al. Long-term follow-up ve survival of cutaneous T-cell lymphoma patients treated with extracorporeal photopheresis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28(5):250-257.
83. Dani T, Knobler R. Extracorporeal photoimmunotherapy-photopheresis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009;14(12):4769-4777.
84. Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(4):573-579.
85. Talpur R, Demierre MF, Geskin L, et al. Multicenter photopheresis intervention trial in early-stage mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(2):219-227.
86. Girardi M, Johnson A, Carlson K, et al. Response to extracorporeal photopheresis in patients with cutaneous T cell lymphoma; a retrospective medical chart review. *Blood* 2021;138(Suppl 1):1405.
87. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: A 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002;138(8):1054-1060.
88. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5):672-684.
89. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, et al. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 1):263-271.
90. Tsirogitis P, Pappa V, Papageorgiou S, et al. Extracorporeal photopheresis in combination with bexarotene in the treatment of mycosis fungoides ve Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1379-1381.
91. Duvic M, Chiao N, Talpur R. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2003;7(4 Suppl):3-7.
92. Richardson SK, Newton SB, Bach TL, et al. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sezary syndrome: Reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes ve decreased chemotaxis to thymus ve activation-regulated chemokine. *Am J Hematol* 2007;82(9):792-797.
93. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective ve safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: Multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2456-2471.
94. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007;109(9):1799-1803.
95. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy ve safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: Final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol* 2012;167(3):678-687.
96. Straus DJ, Duvic M, Horwitz SM, et al. Final results of phase II trial of doxorubicin HCl liposome injection followed by bexarotene in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2014;25(1):206-210.
97. Duvic M, Kim YH, Zinzani PL, et al. Results from a phase I/II open-label, dose-finding study of pralatrexate ve oral bexarotene in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(14): 3552-3556.
98. Blagosklonny MV, Robey R, Sackett DL, et al. Histone deacetylase inhibitors all induce p21 but differentially cause tubulin acetylation, mitotic arrest, ve cytotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2002;1(11):937-941.
99. Harrison SJ, Bishton M, Bates SE, et al. A focus on the preclinical development ve clinical status of the histone deacetylase inhibitor, romidepsin (depsipeptide, Istodax®). *Epigenomics* 2012;4(5):571-589.
100. Piekarczyk RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5410-5417.
101. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4485-4491.
102. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007;109(1):31-39.
103. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3109-3115.
104. Duvic M, Dummer R, Becker JC, et al. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed ve -naive patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 2013;49(2):386-394.
105. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):376-388.
106. Foss FM, Bacha P, Osann KE, et al. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB(389)IL-2 (denileukin difitox, ON-TAK) in cutaneous T-cell lymphoma: Decreased frequency ve severity with steroid premedication. *Clin Lymphoma* 2001;1(4):298-302.
107. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin difitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1870-1877.
108. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene ve denileukin difitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005;106(2):454-457.
109. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Resimmune, an anti-CD3epsilon recombinant immunotoxin, induces durable remissions in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2015;100(6):794-800.
110. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides ve Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003;71(4):250-256.
111. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101(11):4267-4272.
112. Duvic M, Pinter-Brown L, Foss F, et al. Correlation of target molecule expression ve overall response in refractory cutaneous T-cell lymphoma patients dosed with mogamulizumab (KW-0761), a monoclonal antibody directed against CC chemokine receptor type 4 (CCR4). *Blood* 2012;120(21):3697.
113. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): An international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(9): 1192-1204.
114. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas ve lymphoproliferative disorders. *Blood* 2013;122(21):367-375.
115. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): An international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017;390(10094):555-566.
116. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: Final data. *Blood Adv* 2021;5(23):5098-5106.
117. Ortonne N, Le Gouvello S, Tabak R, et al. CD158k/KIR3DL2 ve NKp46 are frequently expressed in transformed mycosis fungoides. *Exp Dermatol* 2012;21(6):461-463.
118. Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A, et al. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: An international, first-in-

- human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1160–1170.
119. Akpek G, Koh HK, Bogen S, et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, ve oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999;86(7):1368–1376.
 120. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3117–3121.
 121. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: Phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005;104(11): 2437–2441.
 122. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7(1): 51–58.
 123. Affandi AM, Blumetti TP, Wells J, et al. Gemcitabine and vinorelbine treatment in cutaneous T-cell lymphoma in four patients. *Australas J Dermatol* 2015; 56(4):294–297.
 124. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144(6): 727–733.
 125. Dummer R, Quagliano P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: Final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012;30(33): 4091–4097.
 126. Izbicka E, Diaz A, Streeper R, et al. Distinct mechanistic activity profile of pralatrexate in comparison to other antifolates in in vitro ve in vivo models of human cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(5):993–999.
 127. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1182–1189.
 128. Foss FM, Parker TL, Girardi M, et al. Effect of leucovorin administration on mucositis ve skin reactions in patients with peripheral T-cell lymphoma or cutaneous T-cell lymphoma treated with pralatrexate. *Leuk Lymphoma* 2019;60(12):2927–2930.
 129. Lansigan F, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. Outcomes of patients with transformed mycosis fungoides: Analysis from a prospective multicenter US cohort study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(11):744–748.
 130. Sandoval J, Diaz-Lagares A, Salgado R, et al. MicroRNA expression profiling ve DNA methylation signature for deregulated microRNA in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2015;135(4):1128–1137.
 131. Kopp KL, Ralfkiaer U, Nielsen BS, et al. Expression of miR-155 ve miR-126 in situ in cutaneous T-cell lymphoma. *APMIS* 2013;121(11):1020–1024.
 132. Horwitz SM, Koch R, Porcu P, et al. Activity of the PI3K- δ , γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial ve preclinical models of T-cell lymphoma. *Blood* 2018;131(8):888–898.
 133. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides ve Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(11):1360–1365.
 134. Domingo-Domenech E, Duarte RF, Boumedil A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides ve Sezary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood ve Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(6):1391–1401.
 135. Metha-Shah NK, Teja S, Cahen A, et al. Successful treatment of mature T-cell lymphoma with allogeneic stem cell transplantation—The largest retrospective analysis. *Blood* 2020;136(Suppl 1):35–36.
 136. Hosang C, Bassett R, Dabaja B, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: Updated results from a single institution. *Ann Oncol* 2015;26(12):2490–2495.
 137. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam ve non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides ve Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2365–2372.
 138. Isufi I, Seropian S, Gowda L, et al. Outcomes for allogeneic stem cell transplantation in refractory mycosis fungoides ve primary cutaneous gamma delta T cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2020;61(12):2955–2961.
 139. Weng WK, Arai S, Rezvani A, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation achieves clinical ve molecular remission in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(18):4474–4482.
 140. Kadin ME. Pathobiology of CD30+ cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2006;33(Suppl 1):10–17.
 141. Gibson JE, Alpdogan O, Subtil A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma ve refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):1010.
 142. James E, Sokhn JG, Gibson JE, et al. CD4 + primary cutaneous small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: A retrospective case series ve review of literature. *Leuk Lymphoma* 2015;56(4):951–957.
 143. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: Analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102(6):2213–2219.
 144. Guitart J, Martinez-Escalante ME, Subtil A, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas: Reappraisal of a provisional entity in the 2016 WHO classification of cutaneous lymphomas. *Mod Pathol* 2017;30(5):761–772.
 145. Au WY, Weisenburger DD, Intratumorinchai T, et al. Clinical differences between nasal ve extranasal natural killer/T-cell lymphoma: A study of 136 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;113(17):3931–3937.
 146. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: A comparison of the European Organization for Research ve Treatment of Cancer ve the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004;22(4):634–639.
 147. Smith BD, Smith GL, Cooper DL, et al. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: A novel prognostic index derived from a population-based registry. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3390–3395.
 148. Child FJ, Scarisbrick JJ, Calonje E, et al. Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) ve p16(INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2002;118(6):941–948.
 149. Kirova YM, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiation Oncol* 1999;52(1):15–18.
 150. Piccinno R, Caccialanza M, Berti E. Dermatologic radiotherapy of primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):49–52.
 151. Piccinno R, Caccialanza M, Berti E, et al. Radiotherapy of cutaneous B cell lymphomas: Our experience in 31 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(2):385–389.
 152. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, et al. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: A clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14(2):549–555.
 153. Sethi TK, Montanari F, Foss F, et al. How we treat advanced stage cutaneous T-cell lymphoma—Mycosis fungoides ve Sezary syndrome. *Br J Haematol* 2021;195(3):352–364.



Teresa Calimeri, Andrés José María Ferreri, ve Tracy Batchelor

Çevirenler : Gizem Yıldırım, Volkan Aslan

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) nadir görülen bir agresif ektranodal non-Hodgkin lenfoma türüdür. Tüm non-hodgkin lenfomaların yaklaşık %1'ini, tüm primer merkezi sinir sistemi tümörlerinin %2'sini oluşturur. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha fazla görülmekle birlikte yıllık insidansı 100.000' nede 0,43' tür. Tanı anında medyan yaş 65'tir¹. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar².

Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık sağkalım oranı % 40' ın altındadır (1). Tedavi edilmemiş medyan genel sağkalım (OS) yaklaşık 1,5 aydır. Bir çalışmada MATRix (yüksek doz metotreksat (YD-MTX), sitarabin ve thiotepa protokolü) tedavisini takiben yapılan olog kök hücre nakli veya tüm beyin radyoterapisi (WBRT) ile tedavi edilen ≤70 yaş hastalarda 7 yıllık OS %70 idi³. 2008 ve 2019 yılları arasında yapılan 491 PSSSL hastasından oluşan retrospektif bir seride medyan yaş 71 olup YD-MTX (%91) ve rituximab (%82) içeren tedavi ile 3 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS %38 ve 52ydi⁴. Benzer şekilde, dönemler bazında yapılan retrospektif bir analizde 272 PSSSL hastasında yapılan çalışmada, 2010'dan sonra kullanılan YD-MTX tabanlı indüksiyon kullanımı ile önceki dönemlere kıyasla (3, 6 ve 12 aylık OS oranları %85, %77 ve 62'ye karşılık sırasıyla %56, %49 ve %38) sonuçlarda iyileşme görülmüştür⁵. Bununla birlikte, her ne kadar 70 yaş altı hastalarda terapötik ilerlemeler, sağlık durumunun önemli ölçüde iyileşmesiyle sonuçlansa da yaşlılarda prognoz kötü olmaya devam etmektedir. Ortanca OS süresi 6-7 aydır⁶.

HİSTOLOPATOLOJİ VE MOLEKÜLER PROFİL

PSSSL, kümelenmiş sentroblastlar, immünoblastlar, reaktif lenfositler, makrofajlar ile perivasküler boşluk ve tümör hücreleriyle karışmış aktif mikrogliyal hücrelerden oluşur ve Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından ayrı bir alt tip olarak kabul edilmektedir^{7,8}. Tümör hücreleri pan-B-hücrelerden salınan CD19, CD20, CD22 ve CD79a gibi antijenler eksprese eder⁷. Çoklu miyelom onkogeni 1 (MUM1) ve interferon düzenleyici faktör 4 (IRF4) neredeyse her zaman mevcuttur, B hücreli kronik lenfositik lösemi/lenfoma 6 (BCL6) yaklaşık %50 oranında pozitifken BCL2 değişken olarak eksprese edilir ve CD10 vakaların yaklaşık %10'unda mevcuttur. Bu immünofenotip (MUM1/ IRF4+, BCL6+, CD10) çoğu PSSSL' de bulunur, postgerminal merkez veya aktive B-hücreli (ABC) lenfomaya benzemektedir ve bu lenfomanın genetik bir hastalık oldu-

ğu doğrulanmıştır⁷. PSSSL' lar, programlanmış ölüm ligandlarının (PD-L1 ve PD-L2) aşırı ekspresyonuna neden olan tümör baskılayıcı CDKN2A'nın sık bialelik inaktivasyonu ve sık kromozom 9p24.1 / PD-L1 / PD-L2 kopya sayısı değişiklikleri gösterir. Ayrıca birden fazla veya eş zamanlı genetik değişiklikler nükleer faktör κB (NF-κB) ve Toll benzeri reseptör sinyal yolu Toll benzeri reseptörde birlikte meydana gelen mutasyonlar yoluyla adaptör protein CD79B ve MYD88 (L265P), PSSSL vakalarının %70 ila %89'unda, hücre yapısından bağımsız olarak tanımlanmıştır⁸. Daha az sıklıkta olmakla birlikte, CARD11'de meydana gelen TNFAIP3'ün inaktivasyonu ve onkogenik mutasyonlar gibi düzenleyicilerindeki ek değişiklikler tanımlanmıştır⁸.

MSS (merkezi sinir sistemi) germinal merkezler içermediğinden, PSSSL MSS dışında transformasyona uğrayan ve daha sonra MSS'ye göç eden malign B hücrelerinden türediği varsayılmaktadır. Bu MSS tropizminin mekanizması bilinmemektedir⁹. Gen ekspresyon profilleri MUM1, C-X-C motifli kemokin dahil olmak üzere adezyon ve hücre dışı matris yollarıyla ilgili genlerin diferansiyel ekspresyonu ile karakterizedir¹⁰. PSSSL'nin antijene bağımlı bir hastalık olduğu hipotezi ile dolaşımdaki B hücrelerinin aktivasyonu ve daha sonra çeşitli adezyon ve ekstraselüler matriks ekspresyonu ile bu gözlemler tutarlıdır. Bir çalışmada, PSSSL hastalarının üçte ikisinde B-hücresi reseptör yolu aktivasyonundan iki otoantijen için spesifik B-hücresi antijen reseptörleri, SAMD14 ve neurabin-1 sorumludur¹¹.

TANI VE TEŞHİS

Ortaya çıkan semptomlar tutulan MSS bölgesine göre değişir. Yaygın semptomlar arasında haftalar ila aylar arasında ortaya çıkan fokal nörolojik defisitler ve kafa içi basınç artışı görülürken; uzun süren bilişsel ve/veya davranışsal değişiklikler yer alır. Beyin parankimi en yaygın tutulum bölgesidir. Gözler, meninksler, omurilik bazı hastalarda tutabilir. PSSSL derin beyin yapılarını tutma eğiliminde olduğundan, nörokognitif semptomlar en yaygın görülen klinik özelliklerdir. Diğer yaygın semptomlar arasında fokal nörolojik defisitler MSS'nin tutulan bölgesine ve semptomlara bağlı olarak değişir. Epileptik nöbetler daha az görülür. Hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde eş zamanlı göz içi tutulumu vardır ve uçan noktalar veya bulanık görme gibi oküler semptomlar bildirilebilirler¹². Bununla birlikte oküler tutulumu olan hastalarda oküler semptomlar görülmez. Eş zamanlı leptomeningeal hastalık genellikle asemptomatiktir ve %15-20' sinde beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendir-

TABLO 69.4**Önerilen Takip Programı ve Değerlendirmeler****Önerilen Takip Programı**

1-2 yıl	Terapinin tamamlanmasında Her 3 ayda bir
3-5 yıl	Her 6 ayda bir
6-10 yıl	Yılda bir

Her takipte asgari değerlendirmeler

Öykü
Fiziksel ve nörolojik muayene
Bilişsel değerlendirme (örn. IPCG bataryası veya MMSE)
Beynin gadolinyum destekli MRI'ı (kontrastlı BT, eğer

Klinik olarak belirtildiği takdirde isteğe bağlı

Oftalmolojik muayene
BOS analizi

KAYNAKLAR

- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2020;22(12 Suppl 2):iv1–iv96. doi:10.1093/neuonc/ noaa200.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol* 2016;174(3):417–424.
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. MATRIX induction followed by autologous stem cell transplant or whole-brain irradiation in primary CNS lymphoma. 7-year results of the IELSG32 randomized trial. Abstract 047_16th ICML. *Haemat Oncol* 2021;39(Suppl 2):87–89. doi:10.1002/hon.47_2879.
- Kevin AD, Suchitra S, Seo-Hyun K, et al. Real world (RW) outcomes and prognostication of older patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the contemporary era. *Blood* 2020;136(Suppl 1):24–26. doi:10.1182/blood-2020-136551.
- Kaji FA, Martinez-Calle N, Bishton MJ, et al. Improved survival outcomes despite older age at diagnosis: An era-by-era analysis of patients with primary central nervous system lymphoma treated at a single referral centre in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2021;195(4):561–570. doi:10.1111/bjh.17747.
- Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, et al. The elderly left behind—Changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* 2018;20(5):687–694. doi:10.1093/neuonc/nox187.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: World Health Organization; 2017.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
- Ferry JA, Pfannl R, Harris NL. Pathology of primary central nervous system lymphoma and related conditions. In: T Batchelor, LM DeAngelis, eds. *Lymphoma ve Leukemia of the Nervous System*. New York, NY: Springer; 2012:61–86.
- Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes [published correction appears in *Nat Med* 2018;24(8):1290–1291]. *Nat Med* 2018;24(5):679–690.
- Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(15):1396–1407.
- Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127(7):869–881.
- Ponzoni M, Issa S, Batchelor TT, et al. Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy: Novel targets and agents for primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2014;25(2):316–322.
- Ferry JA. The diversity of diffuse large B-cell lymphoma in extranodal sites: Overview ve update. *J Hematopathol* 2014;7(2):57–70.
- Thurner L, Preuss K-D, Bewarder M, et al. Hyper-N-glycosylated SAMD14 ve neurabin-I as driver autoantigens of primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2018;132(26):2744–2753.
- Han CH, Batchelor TT. Diagnosis ve management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2017;123(22):4314–4324.
- Fischer L, Martus P, Weller M, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: Prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 2008;71(14): 1102–1108.
- Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: A report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *Oncologist* 2011;16(11):1589–1599.
- Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AB, et al. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 2011;77(8):784–791.
- Küker W, Nägele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005;72(2):169–177.
- Nabavizadeh SA, Vossough A, Hajmomenian M, et al. Neuroimaging in central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(4):799–821.
- Bowden SG, Munger DN, Thiessen J, et al. The clinical heterogeneity of entirely nonenhancing CNS lymphoma: A case series. *CNS Oncol* 2021; 10(1):CNS67. doi:10.2217/cns-2020-0020.
- Tabouret E, Houillier C, Martin-Duverneuil N, et al. Patterns of response ve relapse in primary CNS lymphomas after first-line chemotherapy: Imaging analysis of the ANOCEF-GOELAMS prospective randomized trial. *Neuro Oncol* 2017;19:422–429.
- Ambady P, Fu R, Netto JP, et al. Patterns of relapse in primary central nervous system lymphoma: Inferences regarding the role of the neuro-vascular unit ve monoclonal antibodies in treating occult CNS disease. *Fluids Barriers CNS* 2017;14:16.
- Zacharia TT, Law M, Naidich TP, et al. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging ve MR spectroscopy. *J Neuroimaging* 2008;18(4):411–417. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00231.
- Hiemcke-Jiwa LS, Minnema MC, Radersma-van Loon JH, et al. The use of droplet digital PCR in liquid biopsies: A highly sensitive technique for MYD88 p.(L265P) detection in cerebrospinal fluid. *Hematol Oncol* 2018;36(2):429–435. doi:10.1002/hon.2489.
- Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P, et al. MYD88 L265P mutation ve interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: Results from a prospective study. *Br J Haematol* 2021;193(3):497–505. doi:10.1111/bjh.17357.

28. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5034–5043.
29. Bertaux M, Houillier C, Edeline V, et al. Use of FDG-PET/CT for systemic assessment of suspected primary central nervous system lymphoma: A LOC study. *J Neurooncol* 2020;148(2):343–352. doi:10.1007/s11060-020-03525-5.
30. Correa DD, Maron L, Harder H, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: Literature review ve assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007;18(7):1145–1151.
31. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21(2):266–272.
32. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5711–5715.
33. Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012;14(12):1481–1484.
34. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997;8(3):227–234.
35. Milgrom SA, Yahalom J. The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1197–1204.
36. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):9–17.
37. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate ve deferred radiotherapy: A report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044–1049.
38. Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, et al. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate ve deferred radiation. *Neurology* 2008;70(5):401–402.
39. Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: Final report. *Ann Neurol* 2005;57(6):843–847.
40. Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, et al. Area under the curve of methotrexate ve creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer* 2004;90(2):353–358.
41. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: A randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(9700):1512–1520.
42. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, ve rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: Results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e217–e227.
43. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stemcell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age ve younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol* 2019;37(10):823–833. doi:10.1200/JCO.18.00306.
44. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC ve autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015;125(9):1403–1410.
45. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, ve vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy ve cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: Final results ve long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3971–3979.
46. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):216–228. doi:10.1016/S1470-2045(18)30747-4.
47. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma: A systematic review ve meta-analysis. *Hematol Oncol* 2019;37(5):548–557. doi:10.1002/hon.2666.
48. van der Meulen M, Dirven L, Habets EJJ, et al. Neurocognitive functioning ve radiologic changes in primary CNS lymphoma patients: Results from the HOVON 105/ALLG NHL 24 randomised controlled trial. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1315–1326. doi:10.1093/neuonc/noab021.23.
49. Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I ve II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, ve temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy ve postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1620–1625.
50. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1036–1047.
51. Korfel A, Thiel E, Martus P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2015;84(12):1242–1248.
52. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy ve immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31(25):3061–3068.
53. Omuro A, DeAngelis L, Karrison T, et al. Randomized phase II study of rituximab, methotrexate (MTX), procarbazine, vincristine, ve cytarabine (R-MPV-A) with ve without low-dose whole-brain radiotherapy (LD-WBRT) for newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL). *J Clin Oncol* 2020 38(15 Suppl):2501–2501.
54. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: Results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e510–e523. doi:10.1016/S2352-3026(17)30174-6.
55. Birsan R, Willems L, Pallud J, et al. Efficacy ve safety of high-dose etoposide cytarabine as consolidation following rituximab methotrexate temozolomide induction in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Haematologica* 2018;103:e296–e299.
56. Batchelor T, Giri S, Amy S, et al. Myeloablative versus non-myeloablative consolidative chemotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: Results of induction therapy in Alliance 51101. *J Clin Oncol* 2020;38:8042.
57. Houillier C, Soussain C, Ghesquière H, et al. Management ve outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology* 2020;94(10):e1027–e1039. doi:10.1212/WNL.0000000000008900.
58. Nayak L, Batchelor TT. Recent advances in treatment of primary central nervous system lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(4):539–552.
59. Schorb E, Fox CP, Kasenda B, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system—An international study of feasibility ve efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol* 2020;189(5):879–887. doi:10.1111/bjh.16451.
60. Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16(3):445–449.
61. Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2009;11(2):211–215.
62. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, et al. First-line treatment ve outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)—A systematic review ve individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(7):1305–1313.
63. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate ve temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, ve cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: An intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(6):e251–e259.
64. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIn study). *Leukemia* 2017;31(4):846–852. doi:10.1038/leu.2016.334.
65. Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by deescalating induction ve introducing temozolomide maintenance: Results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 2015;100:534–540.
66. Vu K, Mannis G, Hwang J, et al. Low-dose lenalidomide maintenance after induction therapy in older patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2019;186(1):180–183.
67. Sieg N, Naendrup JH, Gödel P, et al. Treatment patterns ve disease course of previously untreated primary central nervous system lymphoma: Feasibility of MTX-based regimens in clinical routine. *Eur J Haematol* 2021;107(2):202–210. doi:10.1111/ejh.13639.
68. Schorb E, Kasenda B, Thorst G, et al. High-dose chemotherapy ve autologous stem cell transplant in elderly patients with primary CNS

- lymphoma: A pilot study. *Blood Adv* 2020;4:3378–3381.
69. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: Characteristics, management, ve outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol* 2016;18(9):1297–1303.
70. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004;10(17):5643–5646.
71. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory ve recurrent primary CNS ve intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2512–2518.
72. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Primary CNS lymphoma—Radiation-free salvage therapy by second autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(2):281–283.
73. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1507–1513.
74. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007;69(11):1178–1182.
75. Siddiqi T, Wang X, Blanchard MS, et al. CD19-directed CAR T-cell therapy for treatment of primary CNS lymphoma. *Blood Adv* 2021;5(20):4059–4063. doi:10.1182/bloodadvances.2020004106.
76. Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher KME, et al. Safety ve efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: A phase 1/2 clinical trial. *Blood* 2022;139(15):2306–2315. doi:10.1182/blood.2021014738.
77. Ferreri AJM, Calimeri T, Ponzoni M, et al. Improving the antitumor activity of R-CHOP with NGR-hTNF in primary CNS lymphoma: Final results of a phase 2 trial. *Blood Adv* 2020;4(15):3648–3658. doi:10.1182/bloodadvances.2020002270.
78. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: A diagnostic ve management challenge. *Blood* 2021;138(17):1519–1534. doi:10.1182/blood.2020008235.
79. Touitou V, Daussy C, Bodaghi B, et al. Impaired th1/tc1 cytokine production of tumor-infiltrating lymphocytes in a model of primary intraocular B-cell lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3223–3229. doi:10.1167/iovs.07-0008.
80. Belhouachi N, Xochelli A, Boudjoghra M, et al. Primary vitreoretinal lymphomas display a remarkably restricted immunoglobulin gene repertoire. *Blood Adv* 2020;4(7):1357–1366. doi:10.1182/bloodadvances.2019000980.
81. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. Primary intraocular lymphoma: An international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol* 2007;18(11):1851–1855. doi:10.1093/annonc/mdm340.
82. Cho BJ, Kim DY, Park UC, et al. Clinical features ve treatment outcomes of vitreoretinal lymphoma according to its association with CNS lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(3):365–371. doi:10.1080/09273948.2017.1421669.
83. Castellino A, Pulido JS, Johnston PB, et al. Role of systemic high-dose methotrexate ve combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990-2018. *Am J Hematol* 2019;94(3):291–298. doi:10.1002/ajh.25350.
84. Lam M, Touitou V, Choquet S, et al. Intravenous high-dose methotrexate based systemic therapy in the treatment of isolated primary vitreoretinal lymphoma: An LOC network study. *Am J Hematol* 2021;96(7):823–833. doi:10.1002/ajh.26199.
85. Correa DD, Shi W, Abrey LE, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 2012;14(1):101–108.
86. van der Meulen M, Dirven L, Habets EJJ, et al. Cognitive functioning ve health-related quality of life in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: A systematic review. *Lancet Oncol* 2018;19(8):e407–e418. doi:10.1016/S1470-2045(18)30356-5.
87. Correa DD, Braun E, Kryza-Lacombe M, et al. Longitudinal cognitive assessment in patients with primary CNS lymphoma treated with induction chemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation. *J Neurooncol* 2019;144(3):553–562. doi:10.1007/s11060-019-03257-1.
88. van der Meulen M, Dirven L, Habets EJJ, et al. Neurocognitive functioning ve radiologic changes in primary CNS lymphoma patients: Results from the HOVON 105/ALLG NHL 24 randomized controlled trial. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1315–1326. doi:10.1093/neuonc/noab021.
89. Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, et al. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: A clinical ve autopsy study. *Neurology* 2004;62(3):451–456.
90. Monje ML, Vogel H, Masek M, et al. Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Ann Neurol* 2007;62(5):515–520.

Bölüm 13 LÖSEMİLER VE PLAZMA HÜCRELİTÜMÖRLER

70 Akut Lösemilerin Yönetimi



Partow Kebriaei, Farhad Ravandi, Marcos de Lima, ve Richard Champlin
Çevirenler : Berkan Karadurmuş, Nuri Karadurmuş

GİRİŞ

Akut lösemiler, hematopoetik kök hücrelerdeki neoplastik değişimin ardından klonal genişlemenin sonucu olarak kemik iliğinde ortaya çıkan malignitelerdir. Lösemik hücrelerin birikimi ve henüz net olarak tanımlanmamış diğer süreçlerin bir sonucu olarak, normal hematopoez baskılanır ve bunun sonucunda hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkar. Bu belirtiler arasında sitopeniler, dolaşan tümör hücreleri, diğer dokuların infiltrasyonu ve bu tablolar ile ilişkili klinik problemler bulunmaktadır. Klasik olarak, fenotipik ve immünofenotipik özellikler, akut miyeloid lösemi (AML) ile akut lenfoblastik lösemi (ALL) arasındaki farkları belirlemede yardımcı olmuştur.¹ Ancak, bazı akut lösemi hastalarının ambigus lineage kabul edildiği bir alt kümesi vardır (genellikle bifenotipik veya mixed fenotipik akut lösemi olarak adlandırılır), bu da klinik ve terapötik açıdan önem taşır.

AML tanısı, kemik iliği ve periferik kan örneklerinin morfolojik değerlendirilmesini gerektirir; bu değerlendirme daha sonra lösemik hücrelerin immünofenotipik analizi için flowsitometri kullanılarak ve lösemik hücrelerin sitogenetik ve moleküler anormalliklerinin analizi için karyotipleme, floresan in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve hastalıkla ilişkili mutasyonlar için next-generation sequencing teknikleri kullanılarak tamamlanır.² Orijinal Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) morfolojik temelli sınıflandırmanın yerini, büyük ölçüde, sitogenetik ve genetik özellikleri, akut promiyelositik lösemi (APL), core binding faktör lösemi, ve mixed fenotipik lösemi dahil olmak üzere tekrarlayan sitogenetik translokasyonla birlikte AML'nin tanınmasıyla birleştiren Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması almıştır. Düşük, yüksek, orta riske sahip prognostik gruplar genellikle sitogenetik ve moleküler anormalliklere göre belirlenir. Bu gruplar, remisyon indüksiyonu ve remisyon sonrası konsolidasyon/idame tedavi stratejilerinin seçiminde rehberlik eder.³ Bu mutasyonlardan bazıları zaten tedavi için hedef olarak tanımlanmış olup, tedavide spesifik inhibitörlerin seçilmesine izin verebileceğinden bunların saptanması daha anlamlı hale gelmektedir. WHO sınıflaması ve Avrupa Lösemi Ağrı'nın (ELN) son revizyonlarında, sitogenetik olarak tanımlanmış yeni mutasyonların dahil edilmesiyle genetik verilerin rolü daha da artmıştır.^{1,2}

Kanser genellikle bir dizi genetik olayla ilişkili gelişen çok aşamalı bir süreç olarak ortaya çıkar. Çoğu AML vakasında klonal heterojenite bulunmaktadır. DNMT3A, ASXL1, IDH1, IDH2 ve TET2 genlerindeki mutasyonlar, epigenetik modifikatörleri kodlayan ve genellikle erken evre olaylar olarak gösterilmiştir.⁴ Asemptomatik bireylerde yaşın artmasıyla ilişkili olarak rapor edilen mutasyonları içeren klonal hematopoez (DNMT3A, TET2 ve ASXL1), hematolojik maligniteler ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artışla ilişkilidir.⁵ Bu mutasyonlar sonucu meydana gelen prelösemik hücreler, kemoterapi sonrasında da devam edebilir ve hastalık nüksüne yol açabilir.

Hastaların çoğunda hastalığın kesin etiyolojisi net olmamasına rağmen, bir takım etken ve predispozan faktörler tanımlanmıştır. Benzen ve iyonize radyasyon gibi kanserojen maddelere maruziyet, lösemi gelişimi ile kesin bir şekilde ilişkilendirilmiştir. En belirgin olanı ise, genellikle diğer kanserleri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir dizi sitotoksik kemoterapi ajanına maruz kalmanın, tedavi ile ilişkilendirilen AML (akut miyeloid lösemi) ve myelodisplastik sendrom (MDS) gibi miyeloidneoplazmların gelişimi ile ilişkilendirilmesidir. Alkilleyici ajanlara ve topoizomera II inhibitörlerine maruziyetin, belirli sitogenetik anormalliklere sahip AML'nin gelişimi ile ilişkili olduğuna dair önemli veriler bulunmaktadır.⁶ Down sendromu ve ataksi telejeftazi gibi birçok kalıtsal bozukluğun, AML gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda, bir dizi germline mutasyonun, familiyal miyeloidneoplazmların gelişimine yatkınlığı artırdığı tespit edilmiştir.⁷

AKUT MİYELOİD LÖSEMI

Akut Miyeloid Lösemide Tanı ve Prognostik Değerlendirme

İlk tanı için kemik iliği ve periferik kan hücrelerinin morfolojik değerlendirmesi gereklidir. Tanı için kemik iliği veya periferik kan blast sayısının $\geq 20\%$ olması gerekir; ancak, t(8;21), inv(16), t(16;16) (core-binding faktör) veya t(5;17) (APL) olan AML durumlarında, uygun sitogenetik/moleküler anormalliğin varlığı daha düşük blast yüzdesiyle tanıya olanak tanır. Tanıya yardımcı olmak için Auerrods varlığı, immünohistokimyasal boyalar (miyeloperoksidaz, nonspesifik esterase ve Sudan black gibi) ve flow-sitometri ile değerlendirilen immünofenotipik markerlar gibi bir dizi morfolojik özellik kullanılmaktadır.¹ Daha da önemlisi, tekrar eden sitogenetik ve moleküler anormalliklerin tanıda yardımcı olmanın yanı sıra prognoz için de önemli olduğu tespit edilmiştir.

Belirtildiği gibi, sitogenetik ve moleküler anormalliklere bağlı olarak tanımlanan iyi, orta ve kötü prognostik gruplar, tedavi seçiminde rehberlik sağlar. Düşük risk grubu AML'si olan hastalar başlangıçta küratif amaçlı yalnızca kemoterapi ile tedavi edilebilir. Allojenik kök hücre nakli, daha yüksek riskli AML formlarına sahip hastalarda uygulanabilen etkin bir tedavidir. Geleneksel sitotoksik kemoterapi kullanımında, bir dizi hasta veya hastalıkla ilgili faktörün daha iyi ya da daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastaya bağlı faktörlerden, özellikle ileri yaş, kötü performans durumu ve eşlik eden komorbiditelerin varlığı, tedaviye bağlı mortalite (TRM) olasılığının artması ile ilişkilidir. Öte yandan, yüksek beyaz küre sayısı, daha önce var olan hematolojik hastalıktan kaynaklanan lösemi (MDS veya miyeloproliferatif neoplazmlar gibi), olumsuz sitogenetik ve moleküler özelliklerin varlığı gibi bir dizi hastalıkla

sonrasında transplantasyon uygulaması geniş bir aralıkta değişiklik gösterdi (%10 ila %78 arasında), ancak nüks oranı genellikle HKHN konsolidasyonu yapılan grup (%0 ila %35) ile kıyaslandığında, HKHN yapılmayan grupta (%14 ila %86) daha yüksekti.²²⁹ Bu nedenle, yüksek etkinliğe sahip immünoterapinin, hedefli tedavilerin olduğu dönemde, kurtarma tedavisinden sonra transplantasyona geçme standardı, bazı hastalar için yeniden değerlendirilebilir. Nakil öncesi komorbidite indeksi, yaş, donör mevcudiyeti, önceki HKHN ve en önemli MRD de dahil olmak üzere HKHN öncesi hastalık duru-

mu, nakil sonrası sonuçları önemli ölçüde etkiler. Yine de CAR ve diğer immünoterapiler birlikte kullanan klinik çalışmalardan elde edilen veriler, i) bu terapilerin derin remisyonlara neden olduğunu, ii) yanıt süresinin net olmadığını ve bazı hastaların hedef antijen kaçınmasından etkilendiğini ve iii) CRS ve nörotoksisitenin ciddi yetinin genellikle kısa süreli ve reversibl olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, genellikle bu kurtarma stratejilerini bir nakil ile kesin tedaviye geçiş köprüsü olarak düşünmek mantıklıdır.

KAYNAKLAR

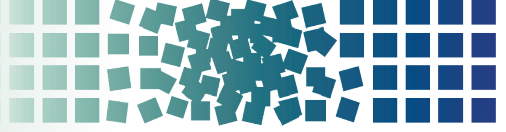
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–2405.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–447.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354–365.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–2221.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–2498.
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020;105(11):2524–2539.
- Godley LA. Inherited predisposition to acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2014;51(4):306–321.
- Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: Results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006;108(10):3280–3288.
- Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II study of allogeneic transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission using a reduced-intensity conditioning regimen: Results from cancer and leukemia group B 100103 (alliance for clinical trials in oncology)/blood and marrow transplant clinical trial network 0502. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4167–4175.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453–474.
- Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100(13):4325–4336.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A southwest oncology group/eastern cooperative oncology group study. *Blood* 2000;96(13):4075–4083.
- Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4515–4523.
- Dayyani F, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Outcome of therapy-related acute promyelocytic leukemia with or without arsenic trioxide as a component of frontline therapy. *Cancer* 2011;117(1):110–115.
- Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011;117(7):2137–2145.
- Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015;125(9):1367–1376.
- Granföldt Östgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: A national population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):3641–3649.
- Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next-generation sequencing: a comparison with de novo diseases. *Leuk Res* 2015;39(3):348–354.
- Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases. *J Hematol Oncol* 2015;8:45.
- Ravandi F. Primary refractory acute myeloid leukemia - in search of better definitions and therapies. *Br J Haematol* 2011;155(4):413–419.
- Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: Which platform is ready for "prime time"? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):222–233.
- Ravandi F, Jorgensen J, Borthakur G, et al. Persistence of minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry is highly prognostic in younger patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123(3):426–435.
- Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med* 2016;374(6):422–433.
- Short NJ, Zhou S, Fu C, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6(12):1890–1899.
- Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;364(11):1027–1036.
- Willemze R, Suciu S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(3):219–228.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: Results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3360–3368.
- Farag SS, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005;23(3):482–493.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361(26):1249–1259.
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361(13):1235–1248.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: Results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 2015;125(25):3878–3885.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK. Higher daunorubicin exposure benefits FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128(3):449–452.
- Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: Results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):808–814.
- Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian leukemia study group. *Blood* 1990;75(1):27–32.
- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: A multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2441–2448.
- Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia: A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15(9):986–996.
- Chua CC, Roberts AW, Reynolds J, et al. Chemotherapy and venetoclax in elderly acute myeloid leukemia (CAVEAT): A phase II dose-escalation study of venetoclax combined with modified intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3506–3517.
- Di Nardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2021;39(25):2768–2778.
- Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: A cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2021;8(8):e552–e561.
- Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98(6):1752–1759.

41. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: A multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1061–1075.
42. Serve H, Krug U, Wagner R, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3110–3118.
43. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1856–1862.
44. Röllig C, Serve H, Noppeney R, et al. Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: Long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial. *Leukemia* 2021;35(9):2517–2525.
45. Stone RM, Mandrekas SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454–464.
46. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2684–2692.
47. Kadia TM, Cortes J, Ravandi F, et al. Cladribine and low-dose cytarabine alternating with decitabine as front-line therapy for elderly patients with acute myeloid leukaemia: A phase 2 single-arm trial. *Lancet Haematol* 2018;5(9):e411–e421.
48. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumabozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a suitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol* 2016;34(9):972–979.
49. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2670–2677.
50. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine versus conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126(3):291–299.
51. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;120(24):4840–4845.
52. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013;121(23):4655–4662.
53. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(10):1106–1117.
54. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17.
55. DiNardo CD, Brian MD, Jonas A, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:617–629.
56. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: A phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020;135(24):2137–2145.
57. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;135(7):463–471.
58. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130(6):722–731.
59. DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase 1 inhibitor ivosidenib in combination with azacitidine for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2021;39(1):57–65.
60. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): A single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1597–1608.
61. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009;113(1):28–36.
62. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 maintenance trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission. *Blood* 2019;134 (Supplement 2):LBA-3.
63. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337(49):1021–1028.
64. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3852–3860.
65. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2753–2757.
66. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, vs IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012;120(8):1570–1580; quiz 1752.
67. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumabozogamicin. *J Clin Oncol* 2009;27(4):504–510.
68. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111–121.
69. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017;129(10):1275–1283.
70. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1295–1305.
71. Lancet JE, Moseley AB, Coutre SE, et al. A phase 2 study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumabozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535). *Blood Adv* 2020;4(8):1683–1689.
72. Ravandi F, Koumenis I, Johri A, et al. Oral arsenic trioxide ORH-2014 pharmacokinetic and safety profile in patients with advanced hematologic disorders. *Haematologica* 2020;105(6):1567–1574.
73. Zhu HH, Wu DP, Du X, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: A non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):871–879.
74. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1969–1978.
75. Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for relapsed adult acute myelogenous leukemia patients: A GOELAMS study. *Leukemia* 2011;25(6):939–944.
76. Ravandi F. Relapsed acute myeloid leukemia: Why is there no standard of care? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(3):253–259.
77. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): A randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1025–1036.
78. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386–2398.
79. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381(18):1728–1740.
80. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Comparing 2003–2007 versus 2013–2017 cohorts. *Ann Intern Med* 2020;172(4):229–239.
81. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977;49(4):511–533.
82. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983;309(22):1347–1353.
83. Phelan A, Arora M, Chen M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. Available at <http://www.cibmtr.org>. 2020.
84. Ringden O, Remberger M, Ruutu T, et al. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: Long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Nordic Bone Marrow Transplantation Group*. *Blood* 1999;93(7):2196–2201.
85. Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood* 2001;97(11):3669–3671.
86. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863–3870.
87. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013;122(24):3871–3878.
88. Nagler A, Rocha V, Labopin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: Comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen—a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3549–3556.
89. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: Dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(3):865–872.

90. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1525–1536.
91. Andersson BS, Thall PF, Valdez BC, et al. Fludarabine with pharmacokinetically guided IV busulfan is superior to fixed-dose delivery in pretransplant conditioning of AML/MDS patients. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(4):580–587.
92. Zhu S, Liu G, Liu J, et al. Long-term outcomes of treosulfan- vs. busulfan-based conditioning regimen for patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia before hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:591363.
93. Bazarbachi A, Labopin M, Blaise D, et al. Comparable outcomes of haploidentical transplant with TBF conditioning versus matched unrelated donor with fludarabine/busulfan conditioning for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(3):622–634.
94. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1993–2003.
95. Bonifazi F, Rubio MT, Bacigalupo A, et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(6):1093–1102.
96. Bayraktar UD, de Lima M, Saliba RM, et al. Ex vivo T cell-depleted versus unmodified allografts in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(6):898–903.
97. Oran B, Ahn KW, Fretham C, et al. Fludarabine and melphalan compared with reduced doses of busulfan and fludarabine in pretransplantation outcomes in older patients with myelodysplastic syndromes. *Transplant Cell Ther* 2021;27(11):921.e921–921.e910.
98. Feinstein LC, Sandmaier BM, Hegenbart U, et al. Non-myeloablative allografting from human leukocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2003;120(2):281–288.
99. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1154–1161.
100. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):513–521.
101. Jimenez Jimenez AM, De Lima M, Komanduri KV, et al. An adapted European Leukemia Net genetic risk stratification for acute myeloid leukemia in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(12):3068–3077.
102. Metheny L, Callander NS, Hall AC, et al. Allogeneic transplantation to treat therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in adults. *Transplant Cell Ther* 2021;27(12):923.e921–923.e912.
103. Walter RB, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: Theoretical and practical considerations. *Leukemia* 2021;35(6):1529–1538.
104. Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, et al. Impact of conditioning intensity of allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia with genomic evidence of residual disease. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1273–1283.
105. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1570–1574.
106. Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD, et al. Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 1983;61(5):949–953.
107. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(11):1431–1438.
108. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3730–3738.
109. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukemia at differing risk of relapse: Results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118(2):385–400.
110. Suciu S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): An intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003;102(4):1232–1240.
111. Warlick ED, Paulson K, Brazauskas R, et al. Effect of postremission therapy before reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):202–208.
112. Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N, et al. Early allogeneic stem cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: An intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7676–7684.
113. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/ SAKK donor versus non-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: Benefits for whom? *Blood* 2007;109(9):3658–3666.
114. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(8):1033–1040.
115. de Lima M. New approaches to transplantation in acute myelogenous leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:596–604.
116. Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;109(4):1395–1400.
117. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of newly diagnosed adult acute myeloid leukemia: An evidence-based review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021;27(1):6–20.
118. Appelbaum FR. Effectiveness of allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2021;34(4):101320.
119. Versluis J, Hazenberg CL, Passweg JR, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia: A time-dependent analysis. *Lancet Haematol* 2015;2(10):e427–436.
120. Dehn J, Chitphakdithai P, Shaw BE, et al. Likelihood of proceeding to allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States after search activation in the national registry: Impact of patient age, disease, and search prognosis. *Transplant Cell Ther* 2021;27(2):184.e181–184.e113.
121. Venstrom JM, Pittari G, Gooley TA, et al. HLA-C-dependent prevention of leukemia relapse by donor activating KIR2DS1. *N Engl J Med* 2012;367(9):805–816.
122. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood* 2013;122(9):1576–1582.
123. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301(22):2349–2361.
124. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: An integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(10):579–590.
125. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2014;123(1):133–140.
126. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(22):2276–2285.
127. Peffault de Latour R, Brunstein CG, Porcher R, et al. Similar overall survival using sibling, unrelated donor, and cord blood grafts after reduced-intensity conditioning for older patients with acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(9):1355–1360.
128. Horwitz ME, Stiff PJ, Cutler C, et al. Omidubicel vs standard myeloablative umbilical cord blood transplantation: Results of a phase 3 randomized study. *Blood* 2021;138(16):1429–1440.
129. de Lima M, McNiece I, Robinson SN, et al. Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal cell coculture. *N Engl J Med* 2012;367(24):2305–2315.
130. Milano F, Appelbaum FR, Delaney C. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375(22):944.
131. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339(17):1186–1193.
132. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res* 2010;47(1-3):65–77.
133. Ruggeri L, Capanni M, Mancusi A, et al. Natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2005;81(1):13–17.
134. Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from the Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):145.
135. Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with

- FLT3-ITD acutemyeloidleukaemiaundergoingallogeneichaematopoieticstem-celltransplantation: An open-label, multicentre, randomisedphase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1201–1212.
136. Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. SorafenibmaintenanceafterallogeneichaematopoieticstemcelltransplantationforacutemyeloidleukemiawithFLT3-internal tandem duplicationmutation (SORMAIN). *J ClinOncol* 2020;38(26):2993–3002.
 137. de Lima M, Giral S, Thall PF, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: A dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116(23):5420–5431.
 138. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance observation after transplant in high-risk AML ve MDS patients. *Blood Adv* 2020;4(21):5580–5588.
 139. Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J ClinOncol* 2020;38(36):4249–4259.
 140. Haddad F, Daver N. An update on immune based therapies in acutemyeloidleukemia: 2021 and beyond! *AdvExpMedBiol* 2021;1342:273–295.
 141. Ciurea SO, Kongtim P, Soebbing D, et al. Decrease post-transplant relapse using donor-derived expanded NK-cells. *Leukemia* 2022;36(1):155–164.
 142. Oran B, Giral S, Couriel D, et al. Treatment of AML ve MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2007;21(12):2540–2544.
 143. Zeiser R, Beelen DW, Bethge W, et al. Biology-driven approach to prevent and treat relapse of myeloid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):e128–e140.
 144. Greaves M. Pre-natal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7(3):233–245.
 145. Ma Y, Dobbins SE, Sherborne AL, et al. Developmental timing of mutation revealed by whole-genome sequencing of twins with acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(18):7429–7433.
 146. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: A subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10(2):147–156.
 147. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115(2): 206–214.
 148. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):429–438.
 149. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 2004;351(6):533–542.
 150. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191): 110–114.
 151. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetical alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22(2):153–166.
 152. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: A high-risk subtype in adults. *Blood* 2017;129(5):572–581.
 153. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11): 1005–1015.
 154. Roberts KG, Reshmi SC, Harvey RC, et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2018;132(8):815–824.
 155. Tran TH, Hunger SP. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities. *Semin Cancer Biol* 2020;13:S1044–S79X(20)30218–2.
 156. Yang JJ, Landier W, Yang W, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J ClinOncol* 2015;33(11):1235–1242.
 157. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339(4):605–615.
 158. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: Technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv* 2017;1(25):2456–2466.
 159. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):e170580.
 160. Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;133–141.
 161. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107(3):1116–1123.
 162. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9): 1868–1876.
 163. Wood B, Wu D, Crossley B, et al. Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood* 2018;131(12):1350–1359.
 164. O'Connor D, Enshaie A, Bartram J, et al. Genotype-specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J ClinOncol* 2018;36(1):34–43.
 165. Thomas DA, O'Brien S, Kantarjian HM. Monoclonal antibody therapy with rituximab for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(5):949–971, v.
 166. Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL ve the role of stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:22–27.
 167. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyperCVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J ClinOncol* 2000;18(3):547–561.
 168. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1096–1106.
 169. Mattano LA Jr, Devidas M, Nachman JB, et al. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: Results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):906–915.
 170. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1677–1690.
 171. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 123–130.
 172. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(3):526–534.
 173. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J ClinOncol* 2009;27(6):911–918.
 174. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single-institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016;91(8): 819–823.
 175. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood* 2019;133(14):1548–1559.
 176. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, et al. Reduced-intensity delayed intensification in standard-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: Results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J ClinOncol* 2018;36(3): 244–253.
 177. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, ve an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4):1827–1833.
 178. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: A prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009;113(6):1375–1382.
 179. Dhedin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(16):2486–2496; quiz 2586.
 180. Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. *Blood* 2021;137(14):1879–1894.
 181. Bassan R, Pavoni C, Intermeoli T, et al. Updated risk-oriented strategy for acute lymphoblastic leukemia in adult patients 18–65 years: NILG ALL 10/07. *Blood Cancer J* 2020;10(11):119.
 182. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J ClinOncol* 2021;39(4):295–307.
 183. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(4):438–453.
 184. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*

- 2010;116(3):366–374.
185. Kebriaei P, Anasetti C, Zhang MJ, et al. Intravenous busulfan compared with total body irradiation pretransplant conditioning for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(4):726–733.
 186. Mohy M, Labopin M, Tabrizi R, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008;93(2):303–306.
 187. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166–178.
 188. Kato M, Ishimaru S, Seki M, et al. Long-term outcome of 6-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2017;31(3):580–84.
 189. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27(6):1254–1262.
 190. Saini N, Marin D, Ledesma C, et al. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2020;136(15):1786–1789.
 191. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329(5):314–319.
 192. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirm superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113(19):4489–4496.
 193. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100(6):1965–1971.
 194. Yanada M, Takeuchi J, Sugiyama I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(3):460–466.
 195. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103(12):4396–4407.
 196. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: Addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6): 843–850.
 197. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the front-line treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116(12):2070–2077.
 198. Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multi-agent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126(6):746–756.
 199. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547–1555.
 200. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *Blood Adv* 2016;1(3):250–259.
 201. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016;128(4):504–507.
 202. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5(12):e618–e627.
 203. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(25):6521–6528.
 204. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128(6):774–782.
 205. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020;383(17):1613–1623.
 206. Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: Biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood* 2006;107(2):473–479.
 207. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: Clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the larger randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009;114(25):5136–5145.
 208. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007;109(12):5136–5142.
 209. Gokbuget N, Basara N, Baumann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma of precursor type with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(13):3504–3511.
 210. Candoni A, Lazzarotto D, Ferrara F, et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol* 2020;95(12):1466–1472.
 211. Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2753–2759.
 212. Abaza Y, M Kantarjian H, Faderl S, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol* 2018;93(1):91–99.
 213. Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, et al. Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior induction chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(12):791–798.
 214. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032–2041.
 215. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):57–66.
 216. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836–847.
 217. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia: A phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13(4):403–411.
 218. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740–753.
 219. Jabbour E, Sasaki K, Ravandi F, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. *Cancer* 2018;124(20):4044–4055.
 220. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439–448.
 221. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra225.
 222. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cell expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385(9967):517–528.
 223. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507–1517.
 224. Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;132(Supplement 1):895–895.
 225. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: Phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398(10299):491–502.
 226. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(21):5414–5424.
 227. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47–62.
 228. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–638.
 229. Jacoby E. The role of allogeneic HSCT after CAR T cells for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(Suppl 2):810–814.



Carlo Gambacorti-Passerini ve Philipp D. le Coutre
Çevirenler : Gizem Yıldırım, İsmail Ertürk

GİRİŞ

Kronik myeloid lösemi olarak da bilinen kronik myelogenöz lösemi (KML), pluripotent hematopoetik kök hücrenin malign dönüşümünden kaynaklanan neoplastik bir hastalıktır. Bu dönüşüme neden olan olay, 9 ve 22 numaralı kromozomlar (Philadelphia [Ph] kromozomu olarak adlandırılır) arasındaki kromozomal translokasyon ile temsil edilir ve iki kromozomarasındaki genetik materyal değişimi sonucunda BCR-ABL1 adı verilen melez bir gen ortaya çıkar.

BCR-ABL1, enzimatik aktivitesi düzensiz, kurucu, çekirdekten-sitoplazmaya delokalizeve dönüştürücü aktivitesi için gerekli görülen bir tirozin kinaz(TK)proteinini kodlar.

Çoğu hastada kronik faz (KF) olarak adlandırılan nispeten asemptomatik bir durumda teşhis edilmesine rağmen, KML, akut miyeloid lösemide (AML) olduğu gibi, lösemik hücrelerin farklılaşma yeteneklerini kaybettiği blast krizi (BK) olarak adlandırılan daha agresif, terminal bir duruma evrilme biyolojik potansiyeline sahiptir. Tarihsel olarak, yeni tanı konmuş, seçilmemiş KML hastaları için medyan sağkalım, dünya çapındaki tümör kayıtları tarafından belirlendiği üzere, 2 ila 3 yıl arasında değişmektedir.¹

KML ayrıca, KML moleküler patogenezinin bilinmesine dayanan rasyonal bir ilaç tasarım stratejisinin etkinliğinin şimdiye kadar ki en kötü şöhretli örneğini temsil etmektedir.

Ph kromozomunun 1960 yılında tanımlanması² 40 yıl sonra KML tedavisinde kullanılan ilk ABL inhibitörü olan imatinibin geliştirilmesiyle sonuçlanan bir keşifler zincirini³ başlatmıştır.⁴ İmatinib ve 1999-2010 yılları arasında geliştirilen diğer ABL inhibitörlerisayesinde KML tedavisi o kadar etkili hale gelmiştir ki KML hastaları için normal bir yaşam beklentisi ortaya konabilmektedir.^{5,6} Böylece, ölümcül bir durum, hastaların mükemmelözülgüllük ve sınırlı yan etkilerle hastalıklarının etkin bir şekilde kontrol edildiği kronik bir duruma dönüştürülebilmektedir Bu da 1999'dan önce görülmemiş bir senaryo olan normal bir yaşam beklentisine ulaşılmasını sağlamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tüm lösemiler tüm malign hastalıkların yaklaşık %4'ünü oluştururken, KML tüm yetişkin lösemilerinin %15 ila %20'sini oluşturmaktadır.⁷ Yetişkin KML insidansı yılda 100.000'de 0,6 ila 2 arasında değişmektedir, ancak çocuklarda daha az sıklıkta görülmektedir. Nüfusa özgü insidansı etkileyen coğrafi ve etnik varyasyonların yanı sıra yaş yapısı da mevcuttur ancak kapsamlı olarak incelenmemiştir. Ayrıca, klinik çalışmalar, ulusal kanser enstitüleri veya hastalığa özgü kayıtlar gibi kaynaklardan elde edilen epidemiyolojik veriler birbirinden farklı olabilir ve bu nedenle yayınlanmış insidans oranlarını ek olarak etkileyebilir.

Erkek/kadın oranı 1,3 ile 1,8 arasında değişmekte ve Batı dünyasında 64 ila 68 yaş civarında zirve yaparak yaşlı bireylerde görülme sıklığı artar. Bununla birlikte, Afrika ve Latin Amerika'da hastalara daha erken yaşlarda tanı konulduğunu gösteren veriler mevcuttur.

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ne göre ortalama yaş 15 yıl daha gençtir. Bu nedenle, epidemiyolojik verilere dayanarak, erkek cinsiyet ve ileri yaş KML için kabul edilen risk faktörleridir. Buna ek olarak, KML radyasyona veya formal dehit gibi kimyasallara maruz kalan kişilerde^{8,9} ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha sık görülmektedir.¹⁰ Atom bombasından kurtulan kişilerde yapılan önceki gözlemler, radyasyona maruz kaldıktan yaklaşık 6 yıl sonra KML oluşumunun zirveye ulaştığını göstermektedir.

Sigara içmek veya diyet faktörleri gibi klasik tümörjenik risk faktörlerinin genellikle KML'nin tetikleyicileri olarak rol oynamadığı düşünülmekle birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışmada ağır sigara içicileri ve obez kişilerde KML riskinin arttığı (%40 ila %50) tespit edilmiştir.¹¹ Ayrıca, soyağaçlarında KML vakalarının kümelenmesi söz konusu değildir, buda kalıtsal bir patojenik mekanizmaya aykırı düşmektedir. Batı dünyasında 1985'ten sonratanı konan hastalar daha az klinik yüksek risk özelliği gösterebilir; bu da muhtemelen gelişmiş ülkelerdeki erken tanının bir etkisini temsil etmektedir.¹²

Günümüzde, KML tedavisi için tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanılabilirliği, TKI tedavisinin yaygın olarak mevcut olduğu ülkelerde KML prevalansını hala önemli ölçüde etkilemektedir. Bu durum, 2000 yılında sadece 24.000 olan KML prevalansının 2030 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 144.000'e ulaşacağı tahminini beraberinde getirmektedir.¹³ Diğer lösemi türleri için prognoz değişmezse, KML prevalans açısından en yaygın lösemi türü haline gelecektir.

Diğer kanser türleriyle karşılaştırıldığında, KML'nin patogenezi nispeten iyi anlaşılmıştır ve son yıllarda aydınlatılması modern kanser araştırmaları ve mantıklı tedavi tasarımı için emsal niteliğindedir. Alta yatan hastalık mekanizmalarının anlaşılmasını takiben, malign klonospesifik olarak vurmak için hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir ve son derece hassas yöntemler remisyonadaki hastaların yeterli takibini garanti etmektedir.

1845 yılında, Edinburgh'da John Hughes Bennett ve Berlin'deki Charité Hastanesi'nde Rudolf Virchow olmak üzere iki patolog, bağımsız olarak masif lökositoz, splenomegali ve muhtemelen sepsisemiye bağlı ölüm vakaları bildirmiş, ancak sadece Virchow bu vakaların özgünlüğünü anlamış ve "beyaz kan" anlamına gelen lösemi (Λευκο'ç veαι'μα) terimini ortaya atmıştır.^{14,15} KML'nin ilk klinik tanımından sonra 100 yıldan fazla süren araştırmaların ardından, Peter Nowell ve David Hungerford 1960 yılında Ph kromozomunun neredeyse tüm KML hastalarında bulunan bir kromozomal değişiklik olarak tanımlamıştır.² Ph kromozomunun varlığı KML veya Ph-pozitif akut lenfoblastik lösemi hastaları ve nadir AML vakaları ile sınırlıdır. Yirmi üç yıl sonra, Ph kromozomunun doğası dengeli birresiprokal t(9;22)(q34;q11) translokasyonu olarak tanımlanmıştır.¹⁶ 1985 yılında, bu kromozomal olayın kromozom 22 üzerinde bulunan BCR geni (kırılma noktası kümelenme bölgesi) ile kromozom 9 üzerindeki Abelsongenini (ABL) kaynaştırarak hibrit bir BCR-ABL transkriptine yol açtığı ortaya çıkmıştır.¹⁷

mal hastalık yönetimi birçok vakada bu sorunları etkili bir şekilde kontrol altına alabilir. Hastalar (ve tedavi eden doktorlar) KML'nin yeterli tedavi edilmediği takdirde hızla öldürücü bir hastalık olduğunu ve löseminin kontrol altına alınmasının KML yönetiminde önceli kolmaya devam ettiğini unutmamalıdır. Çoğu hasta, en iyi şekilde yönetilirse normal bir yaşam beklentisine ve normale yakın yaşam kalitesi endekslerine ulaşır.

Bir TKI'ye iyi yanıt veren ancak yine de tedaviyi tamamen kesmeyen hastalarda doz azaltımları çalışılmış ve bir dereceye kadar stabilite göstermiştir.¹¹⁰ Bununla birlikte, bu gözlemler ileriye dönük kanıtlardan yoksundur ve genel hasta popülasyonuna önerilmemelidir.

Yeni Moleküller

KML tedavi edilemez bir hastalıktan normal yaşam beklentisiyle uyumlu bir duruma geçtikçe, klinik çalışmalara ulaşan yeni moleküllerin sayısı azaldı. Şu anda klinik çalışmalarda üç molekül bulunmaktadır: vodobatinib, olverembatinib ve PF-114.

Vodobatinib bir faz I çalışmasında test edilmiştir. Uluslararası olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, ilerlemiş KML'si olan ancak T315I mutasyonu olmayan 41 hasta bir doz yükseltmek kohortundave 11 hastada bir doz genişletmek kohortunda incelenmiştir. Dispne ve kardiyak olmayan göğüs ağrısından oluşan doz sınırlayıcı

toksiste ile 240 mg'lık maksimum tolere edilen doza ulaşılmıştır. Doz yükseltme kohortundaki yanıt oranları %65,9'luk bir CHR, %17,1'lik bir TSY ve anlamlı moleküler yanıtlar göstermiştir, ancak MMR analiz edilmemiştir.¹¹¹ Bir faz II çalışması devam etmektedir.

Olverembatinib (HQP1351) yeni bir üçüncü nesil TKI'dir. 62,4'ünde T315I mutasyonu bulunan 101 CP ve AP hastası ile yapılan bir Çin faz I çalışmasında takip süresi 30,8 ay olmuştur. Bu kohortta remisyon oranları THY için %97, TSR için %62,1 ve MMR için %51 olmuştur. T315I mutasyonuna sahip KF hastaları %71,2'lik bir MMR elde ederek bu yüksek riskli hasta kategorisinde güçlü bir etkinliğe işaret etmiştir. Uygulanan maksimum doz günde 60mg olmuştur.¹¹²

Son olarak, PF-114, T315I mutanı da dahil olmak üzere BC-R-ABL'ye karşı aktiviteye sahip, ağızdan alınabilen yeni bir dördüncü nesil TKI'dir. Çoğunlukla Rusya'da gerçekleştirilen ve KML hastalarında ortalama 31 aylık takip süresi olan bir faz I çalışmasının nihai sonuçları, değerlendirilebilir 30 hastanın 14'ünde THY, 44 hastanın 15'inde MSY ve 50 hastanın 11'inde TSY sağlamıştır. MMR'ye 51 hastanın 8'inde ulaşılmıştır. Doz sınırlayıcı toksiste olarak psoriasisbenzeri bir cilt yan etkisine maksimum tolere edilen 600mg'da ulaşılmıştır. İlginç bir şekilde, bu bileşik daha önce üçten fazla TKI'den başarısız olan hastalarda aktivite göstermiştir.¹¹³

KAYNAKLAR

- Rebora P, Czene K, Antolini L, et al. Are chronic myeloid leukemia patients more at risk for second malignancies? A population-based study. *Am J Epidemiol* 2010;172(9):1028–1033.
- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960;142:1497.
- Gambacorti-Passerini C. Part I: Milestones in personalized medicine—imatinib. *Lancet Oncol* 2008;9(6):600.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031–1037.
- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(7):553–561.
- Hehlmann R, Müller MC, Laussek M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: Results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol* 2014;32(5):415–423.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
- Baan R, Grosse Y, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1143–1144.
- Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, et al. Leukemia in Hiroshima atomic-bomb survivors. *Blood* 1960;15:313–331.
- Dhanarajan A, Hsu JW, Le Coutre P, et al. Elevated incidence of chronic myeloid leukaemia in immunosuppressed solid organ transplant recipients. *Br J Haematol* 2014;166(4):619–621.
- Kabat GC, Wu JW, Moore SC, et al. Lifestyle and dietary factors in relation to risk of chronic myeloid leukemia in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(5):848–854.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2016;91(2):252–265.
- Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012;118(12):3123–3127.
- Virchow R. Weisses Blut. *Foriops Notizen* 1845;36:151–156.
- Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppurative of the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845;64:11.
- Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243(5405):290–293.
- Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, et al. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph⁺ translocation. *Nature* 1985;315(6022):758–761.
- Vigneri P, Wang JY. Induction of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosine kinase. *Nat Med* 2001;7(2):228–234.
- Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247(4944):824–830.
- Perrotti D, Cesi V, Trotta R, et al. BCR-ABL suppresses C/EBP α expression through inhibitory action of hnRNP E2. *Nat Genet* 2002;30(1):48–58.
- Mologni L, Piazza R, Khandewal P, et al. Somatic mutations identified at diagnosis by exome sequencing can predict response to imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) patients. *Am J Hematol* 2017;92(10):e623–e625.
- Gambacorti-Passerini CB, Donadoni C, Parmiani A, et al. Recurrent ETNK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(3):499–503.
- Fontana D, Ramazzotti D, Aroldi A, et al. Integrated genomic, functional, and prognostic characterization of atypical chronic myeloid leukemia. *Hemisphere* 2020;4(6):e497. doi:10.1097/HS.0000000000000497.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346(9):645–652.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–2405.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63(4):789–799.
- Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3944–3945.
- Pfirschmann M, Clark RE, Prejzner W, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(8):2138–2149. doi:10.1038/s41375-020-0931-9.
- Alhurajji A, Kantarjian H, Boddu P, et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2018;93(1):84–90. doi:10.1002/ajh.24943.
- White DL, Saunders VA, Dang P, et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: Higher doses

- of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. *Blood* 2007;110(12):4064–4072. doi:10.1182/blood-2007-06-093617.
32. Branford S, Kim DDH, Apperley JF, et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33(8):1835–1850.
 33. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: Prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993;82(2):398–407.
 34. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2(5):561–266.
 35. Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Mologni L, et al. Inhibition of the Abl kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(3):380–394.
 36. Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997;90(9):3691–3698.
 37. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al. Structural mechanism for STI 571 inhibition of Abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289(5486):1938–1942.
 38. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917–927. doi:10.1056/NEJMoa1609324.
 39. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010;28(3):424–430.
 40. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg vs 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: A European Leukemia Net Study. *Blood* 2009;113(19):4497–4504.
 41. Deininger MW, Kopecsky KJ, Radich JP, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: Results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2014;164(2):223–232.
 42. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2260–2270.
 43. Radich JP, Kopecsky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012;120(19):3898–3905.
 44. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363(26):2511–2521.
 45. Kalmanti L, Saussele S, Laussek M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: Data from the randomized CML study IV. *Leukemia* 2015;29(5):1123–1132.
 46. Hehlmann R, Laussek M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31(11):2398–2406.
 47. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251–2259.
 48. Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib versus imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood* 2015;125(18):2771–2778.
 49. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018;36(3):231–237.
 50. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3486–3492.
 51. O'Brien S, Hedgley CA, Foroni L, et al. SPIRIT 2: An NCRI randomised study comparing dasatinib with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia—2 year followup. *Haematologica* 2015;100:182.
 52. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):612–621.
 53. Kwak J, Kim H, Kim J, et al. Efficacy and safety of radotinib compared with imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients: 12 months result of phase 3 clinical trial. *Blood* 2015;126(23):476.
 54. Vidal-Petiot E, Rea D, Serrano F, et al. Imatinib increases serum creatinine by inhibiting tubular secretion in a reversible fashion in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(3):169–174.
 55. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(16):1230–1238.
 56. Kantarjian H, Paul S, Thakkar J, Jabbour E. Influence of Drug Prices (and the “Mark Cuban Effect”), New Approvals, ve Post-Marketing Research on the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Lancet Haematology*, 2022, in press.
 57. Rix U, Hantschel O, Durnberger G, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* 2007;110(12):4055–4063.
 58. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531–2541.
 59. Kreutzman A, Ladell K, Koehel C, et al. Expansion of highly differentiated CD8+ T-cells NK-cells in patients treated with dasatinib is associated with cytomegalovirus reactivation. *Leukemia* 2011;25(10):1587–1597.
 60. Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, et al. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Identification and management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(2):78–82.
 61. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: A population-based study. *Eur Respir J* 2017;50(1):1700217. doi:10.1183/13993003.00217-2017.
 62. Ostendorf BN, le Coutre P, Kim TD, et al. Nilotinib. *Recent Results Cancer Res* 2014;201:67–80. doi:10.1007/978-3-642-54490-3_3.
 63. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354(24):2542–2551.
 64. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. Choosing the right TKI for chronic myeloid leukemia: When the truths lie in “long-term” safety and efficacy. *Am J Hematol* 2011;86(7):531–532.
 65. Valent P, Gastl G, Geissler K, et al. Nilotinib as frontline and second-line therapy in chronic myeloid leukemia: Open questions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82(3):370–377.
 66. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with front-line nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021;35(2):440–453. doi:10.1038/s41375-020-01111-2.
 67. Golas JM, Arndt K, Etienne C, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarboxamide dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res* 2003;63(2):375–381.
 68. Bantscheff M, Eberhard D, Abraham Y, et al. Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical Abl kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2007;25(9):1035–1044.
 69. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI 606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res* 2006;66(23):11314–11322.
 70. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118(17):4567–4576.
 71. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, et al. Long-term evaluation of car diac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with bosutinib. *Am J Hematol* 2016;91(6):606–616.
 72. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: Primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia* 2020;34(8):2125–2137. doi:10.1038/s41375-020-0915-9-61.
 73. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369(19):1783–1796.
 74. Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, et al. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. *Am J Hematol* 2016;91(1):67–75.
 75. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: Final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132(4):393–76.
 76. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019;381(24):2315–2326.
 77. Eide CA, Zabriske MS, Savage Stevens SL, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. *Cancer Cell* 2019;36(4):431–443.e5. doi:10.1016/j.ccell.2019.08.004.
 78. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after ≥2 prior TKIs. *Blood* 2021;138(21):2031–2041. doi:10.1182/blood.2020009984.
 79. Yu S, Cui M, He X, et al. A review of the challenge in measuring and

- standardizing BCR-ABL1. *ClinChemLabMed* 2017;55(10):1465–1473.
76. Branford S. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia—How low can you go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):156–163.
77. Franke GN, Maier J, Wildenberger K, et al. Comparison of real-time quantitative PCR and digital droplet PCR for BCR-ABL1 monitoring in patients with chronic myeloid leukemia. *J Mol Diagn* 2020;22(1):81–89. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.08.007.
78. Vignani I, DiGiacomo N, Bozzani S, et al. First-line treatment of 102 chronic myeloid leukemia patients with imatinib: A long-term single institution analysis. *Am J Hematol* 2014;89(10):e184–e187. 83. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):232–238.
79. Marum JE, Branford S. Current developments in molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* 2016;7(5):237–251.
80. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–2857.
81. Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 2011;121(1):396–409. doi:10.1172/JCI35721.
82. Goldberg SL, Chen L, Guerin A, et al. Association between molecular monitoring and long-term outcomes in chronic myelogenous leukemia patients treated with first-line imatinib. *Curr Med Res Opin* 2013;29(9):1075–1082.
83. Rychter A, Jerzmanowski P, Holub A, et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol* 2017;34(6):104.
84. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. Imatinib—A new tyrosine kinase inhibitor for first-line treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *JAMA Oncol* 2015;1:143–144.
85. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87(11):e125–e128.
86. Piazza RG, Magistrini V, Andreoni F, et al. Imatinib dose increase up to 1200 mg daily can induce new durable complete cytogenetic remissions in relapsed Ph+ chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2005;19(11):1985–1987.
87. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115(3):551–560.
88. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109(12):5143–5150.
89. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408–2417.
90. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2015;90(9):755–768. doi:10.1002/ajh.24034.
91. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemia with the T315I mutation. *Cancer* 2017;123(15):2875–2880.
92. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. How I treat newly diagnosed chronic myeloid leukemia in 2015. *Am J Hematol* 2015;90(2):156–161.
93. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: The ADAGIO study. *Blood* 2009;113(22):5401–5411.
94. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol* 2016;9(8):781–791.
95. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: Opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol* 2020;11:2040620720966120.
96. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, et al. Imatinib concentrations in human milk. *Blood* 2007;109(4):1790.
97. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and PCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: The ISAV study. *Am J Hematol* 2015;90(10):910–914.
98. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029–1035.
99. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: Results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122(4):515–522.
100. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following front-line nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia* 2021;35(5):1344–1355.
101. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: The DASFREE study. *Leuk Lymphoma* 2020;61(3):650–659. doi:10.1080/10428194.2019.1675879.
102. Diral E, Mori S, Antolini L, et al. Increased tumor burden in patients with chronic myeloid leukemia after 36 months of imatinib discontinuation. *Blood* 2020;136(19):2237–2240. doi:10.1182/blood.2019004371.
103. Manfroni C, Arosio G, Mauri M, et al. Age-related DNA damage response (DDR) in hematopoietic stem cells from chronic myeloid leukemia patients who attempted TKI discontinuation. Paper presented at: EHA2021 Virtual Congress; 2021; Virtual.
104. Dulucq S, Bauduer F, Cayuela JM, et al. Onset of blast crises in CML patients in treatment-free remission: Descriptive analysis of 4 cases. *Blood* 2021;138(Suppl 1):2556. doi:10.1182/blood-2021-149986.
105. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukemia with stable major molecular response (DESTINY): An interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(7):e310–e316.
106. Cortes JE, Saikia T, Kim DW, et al. An update of safety and efficacy results from phase 1 dose-escalation and expansion study of vobociclib, a novel oral BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) failing prior TKI therapies. *Blood* 2021;138(Suppl 1):309. doi:10.1182/blood-2021-152548.
107. Qian J, Shi D, Li Z, et al. Updated safety and efficacy results of phase 1 study of olverembatinib (HQP1351), a novel third-generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with TKI-resistant chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2021;138(Suppl 1):311–311. doi:10.1182/blood-2021-153065.
108. Turkina AG, Vinogradova O, Lomaia E, et al. PF-114 in patients failing prior tyrosine kinase-inhibitor therapy including BCR::ABL1 T315I. *Blood* 2021;138(Suppl 1):1482. doi:10.1182/blood-2021-150120.

72 Kronik Lenfositik Lösemi



William G. Wierda ve Susan M. O'Brien

Çevirenler : Nurlan Mammadzade, Ramazan Acar

GİRİŞ

KLL, monoklonal B hücrelerinin aşırı proliferasyonu ile karakterize hematolojik malignitedir. Burada küçük matür B lenfositler aşırı proliferasyona sekonder kanda, kemik iliğinde, lenf nodlarında, dalakta ve karaciğerde birikmektedir. KLL ABD'de en sık görülen lösemi olup, yeni tanı alan lösemiler arasında üçüncü sıradadır.¹

Yeni KLL vakası 2022 yılında yaklaşık 20.160 olduğu, bunların da 12630'u erkek, 7530'u ise kadın olduğu tahmin edilmektedir. Hastalıkta median tanı yaşı 71 olmakla beraber hastaların %95'i 50 yaşın üzerindedir. Hastalık nedeni ölüm 2022 yılında 4410 vakada bildirilmiştir, bu hastaların 2730'u erkek, 1680'i ise kadındır ve median ölüm yaşı 79 olarak saptanmıştır.¹ Çoğu hastada ileri yaşa bağlı komorbiditeler eşlik etmektedir. Sağkalım sonuçları çok değişken olmakla beraber yeni geliştirilen efektif ajanlarla belirgin ilerleme elde edilmektedir.

Asya ülkelerinde KLL, lösemilerin sadece %5'ni oluşturur. Hastalıkta görülen coğrafi ve etnik farklılıklar muhtemelen genetik farklılıklara sekonder gelişmektedir, örneğin Havayie yerleşen japonlardaki insidans Japonyada yaşayan yerlilerden yüksek değildir.² Bununla beraber yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerden, tarımda yaygın kullanılan herbisit³ ve böcek ilaçlarının^{3,4} da risk faktörü olduğu saptanmıştır. 2002 yılında, Amerika'da, Agent Orange isimli herbiside maruz kalma ile ilişkilendirilen hastalıklar listesine KLL de eklenmiştir.⁶ Radyasyon maruziyeti ile KLL arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. KLL'de güçlü bir ailevi yatkınlık mevcut olup, aile bireyleri arasında genel nüfusa göre 2 ila 7 kat daha yüksek prevalans mevcuttur.⁷ KLL hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık gelişme riski 8,5 kat artmıştır ve bu durum monozygot ile dizigot ikizler arasında daha yüksektir.⁸

İMMÜNFENOTİP

KLL'de klonalitenin doğrulanması, kappa veya lambda immünglobulin hafif zincirlerinin yüzey ekspresyonlarının saptanmasına dayanmaktadır.⁹ Ig gen rearanjmanı ve kullanımı klonaldır; bu nedenle, KLL hücreleri özgül bir idiotipik spesifiteye sahiptir ve buna sekonder genellikle sitogenetik anormallikler gelişmektedir.¹⁰ Hassas tekniklerin kullanımı ile monoklonal Ig bazı hastaların serumunda saptanabilir; sadece %5-10 hasta serum elektroforezi ile saptanabilecek ölçüde geniş Ig sentezi gözlenmektedir. KLL hücreleri (B lenfositler) karakteristik olarak normalde T lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD5 antijeni eksprese eder.KLL'de gözlenen B hücre markerları ise CD19, CD20, CD21, CD23 VE CD24'tür, aynı zamanda çoğu KLL hücresinde majör histokompatibilite kompleksi sınıf II (MHC II, DR ve DQ), Fc reseptörü ve fare eritrosit antijeni pozitifdir (Tablo 72.1).¹¹ B lenfosit yüzeyinde bulunan CD22 gibi bazı antijenler ise KLL hücrelerinde nadiren saptanmaktadır. Normal poliklonal B lenfositlerin çok az bir kısmı CD5 eksprese etmektedir ve genellikle fetal dolaşım veya erişkinlerde tonsillerde bulunur ve kandan yapılan standart immunfenotiplleme teknikleri ile tespit edilememektedir. CD200 KLL hücrelerinde eksprese edil-

mesine karşın mantle hücreli lenfomada gözlenmez ve bu iki patolojinin ayrıcı tanısında marker olarak kullanılabilir.¹²

İlginç bir şekilde, 40 yaşın üzerinde sağlıklı insanlarda %3.5 oranında klonal (hafif zincir analiziyle) CD5+/CD19+/CD23+ B hücreleri saptanabilir.¹³ Bu asemptomatik kişilerde aşkar lenfositöz veya lenfadenopati olmadığından dolayı KLL kriterleri karşılanmamaktadır ve monoklonal B lenfositöz (MBL) olarak tanımlanır. Ayrıca KLL hastalığına sahip kişilerin aile üyelerinin %13'ü, KLL ile uyumlu immünojenotip gösteren hücreleri taşır, fakat KLL'nin tanısal kriterlerini karşılamaz. Bu yüzden monoklonal lenfoproliferatif sürece prevelansı özellikle KLL tanısı alan kişilerin aile üyelerinde yüksektir. Monoklonal B lenfositözdan (MBL) yılda %1-2 oranında KLL ye progrese olmaktadır.¹⁴ MBL için tarama veya tedavi için herhangi öneri bulunmamaktadır.

MOLEKÜLER BİYOLOJİ

İmmünglobulin Ağır Zincir Değişken Gen Mutasyonu

B hücrelerinin normal gelişimi ve yaşam süreci, antijen-bağımsız ve antijen-bağımlı aşamaları içerir. Antijen-bağımsız aşamada, B hücreleri kemik iliğinde V, D ve J genlerinde rearanjmanı geçirir. Germinal merkezde antijenle karşılaştıktan sonra ise ağır ve hafif zincir değişken genlerinde somatik mutasyonlar oluşur. Germline geni <%98 dizi homolojisi olduğunda ise somatik hipermutasyon olarak tanımlanmaktadır. Burada %98 oranı, minör varyasyonların polimorfizmlerden kaynaklanabileceği için kullanılır.¹⁵ CD5+ hücreler fetal dalakta bulunduğu ve yüzey IgD antikorları germinal merkezlerde antijenle karşılaşmadıklarından dolayı uzun süre tüm KLL hücrelerinin naif B hücrelerinden geliştiği düşünülmüştür ki, bu doğru değildir.

1990'lı yıllarda, hastaların önemli bir yüzdesinin KLL hücrelerinde immünglobulin ağır zincir değişken geni (IGHV) mutas-

TABLO 72.1

Kronik B-hücreli Lösemilerde İmmünojenotiplleme

Hastalık	Slg	CD5	CD23	FMC7	CD22	CD79b	CD10
B-PLL	Güçlü	+/-	+/-	++	+	++	-
HCL	Güçlü	-	-	++	++	+	-
SLVL	Güçlü	+/-	+/-	++	++	++	-
FL	Güçlü	-	++	++	++	++	-
MCL	Güçlü	++	+/-	++	++	++	+/-

Slg: surface immünglobulin (yüzey immünglobulin), LL, kronik lenfositik lösemi; ++, güçlü pozitif; +, pozitif; -, negatif; B-PLL: B-hücreli proliferatif lösemi; HCL, tüylü hücreli lösemi; SLVL, villöz lenfositli splenik lenfoma; FL, foliküler lenfoma; MCL, mantle hücreli lenfoma.

ekspres eder. T-BGL lösemisinde klonalite, T hücre reseptör geni re-aranjman çalışmaları ile kurulabilir. T-BGL lösemisi genellikle indolenttir. Hastalar sitopenilerle, enfeksiyonlara eşlik eden nötropeni, saf kırmızı hücre aplazisi, trombositopeni ve anemi ile prezente olurlar. Romatoid faktör veya antinükleer antikor varlığı veya her ikisi, hipergammaglobulinemi ve yüksek β_2 -mikroglobulin gibi serolojik anormallikler sık görülür. BGL lösemilerinin küçük bir yüzdesi daha agresif bir seyir gösterir ve bu vakalar genellikle NK hücre fenotipine sahiptir. Lenfosit sayıları genellikle yükselmediği için, tanı yüksek derecede şüphe gerektirir ve periferik kan yaymasının ve kemik iliğinin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Hastalık indolent olsa da, çoğu hastada sitopeniler için tedavi gerekmektedir. Hastalığın tedavisinde çeşitli tedaviler etkin bulunmuştur. Örnek olarak, düşük doz oral metotreksat (haftalık 10mg/m²), siklosporin (12 saatte bir 2 mg/kg oral) veya CTX (günlük 100 mg oral) gösterilebilir, bu rejimler ile beraber oral prednizon (günlük 1 mg/kg oral) verilebilir ve etkinliği gösterilmiştir. Vakaların %50'sine kadarında CR elde edilmiştir. Lenfoma tipi rejimler, örneğin siklofosamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin (CHOP) agresif hastalıkta etkili olmamıştır.

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİSİ (THL)

THL, yetişkinleri etkileyen ve tüm lösemilerin %2'sini oluşturan nadir bir B-hücre lenfoproliferatif bozukluğudur. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülmektedir. KLL gibi, herbisitlere maruz kalma bir risk faktörüdür ve ailevi yatkınlık mevcuttur. Çoğu hastada sitopeniler görülür ve splenomegali sık görülmesine rağmen lenfadenopati nadirdir.¹⁶⁰ THL, immunofenotip ile ayırt edilen iki kategoriye ayrılır: klasik (cTHL) ve varyant (vTHL). Varyant THL çok daha az yaygındır. Tüylü hücreler periferik kanda düşük sıklıkta görülür ve bu nedenle kolayca gözden kaçabilir. Bu hücreler normal lenfositlerden iki kat daha büyüktür ve çekirdekler gevşek kromatin deseni ve villüs benzeri sitoplazmik çıkıntılar gösterir (en iyi faz kontrast mikroskopu altında görüntülenir). Tüylü hücreler kemik iliğini aralarda boşluk olacak şekilde interstisyel veya fokal paternde infiltre eder ('sahanda yumurta' görünümü). İlik retikülünü artırmıştır ve aspirasyonda hücre gelmemesi ('dry tap') ile sonuçlanabilir. Kemik iliği biyopsisi, CD20, aneksin-1 ve VE1 (BRAF V600E boyası) immünohistokimya ile boyanabilir. cTHL hücrelerinin immunofenotipik analizi, CD11c, CD25, CD103 ve CD123'ün yanı sıra CD19, CD20 ve CD22 varlığını gösterir; KLL'nin aksine, tüylü hücreler CD5 ve CD23 için negatiftir ve aynı zamanda CD10, CD27 ve CD79b için de negatiftir. Varyant THL benzer bir immunofenotipe sahiptir ancak CD25 ve CD123 için negatiftir. Tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP)'ı boyayan CD103 antikorunu kullanımı, sitokimyasal boyama ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Klinik evreleme, hemoglobinin ve dalak boyutuna dayanmaktadır.¹⁶¹

Çoğu klasik THL vakası mutasyona uğramış IGHV'ye sahiptir ki, varyant THL vakalarının yaklaşık yarısında mutasyona uğramış IGHV bulunur.¹⁶² cTHL'deki hücrelerde bulunan BRAF V600E fonksiyon kazanım mutasyonu, B-Raf'ın sürekli aktivasyonuna ve RAF-MEK-ERK sinyalizasyon kaskadının aktivasyonuna neden olur.^{163,164} Bu mutasyon vTHL'de yoktur. Vemurafenib ve dabrafenib

her ikisi de BRAF inhibitörleridir ve BRAF V600E ile relaps/refraktör THL için klinik çalışmalarda test edilmiş veya edilmektedir.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TEDAVİSİ

THL için küratif bir tedavi, bazı durumlarda allo-KiT istisna olmakla, yoktur. Burada bazı hastalar tedaviye ihtiyaç duyan kadar tedavisiz takip edilebilir ki, genellikle tedavi endikasyonunu progresif sitopeniler oluşturmaktadır.

Nükleozid Analogları

Pentostatin (2' deoksiokoforin) ve kladribin (2-CdA), THL tedavisinin temelini oluşturan nükleozid analoglarıdır.¹⁶⁸ Pentostatin, maksimum yanıt alınana kadar her 2 haftada bir 4 mg/m² olarak verilir ve kladribin, 7 gün boyunca sürekli intravenöz infüzyon olarak günde 0.1 mg/kg olarak verilir ki, aynı toplam doz, 5 gün boyunca 2 saatlik infüzyon olarak da verilebilir. Kladribin, tek bir tedavi kürü içerir ve pentostatin ile karşılaştırılabilir remisyon oranları elde edildiği için, THL tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri'nde daha sık kullanılır. Çoklu serilerde, hastaların uzun yıllar remisyonda kaldığı bildirilmiştir. Nüks eden hastaların çoğu, pentostatin veya kladribin ile yeniden tedavi edildiğinde ikinci remisyona ulaşmaktadır. Ajan seçimi, ilk remisyonun süresine bağlı olabilir, eğer nüks kadar geçen süre <3 yıl ise, alternatif bir ajan kullanılmalıdır; >5 yıl ise, aynı ajan verilebilir. Varyant THL daha agresif olma eğilimindedir ve KIT'ye, özellikle bir CD20 mAb'ye daha iyi yanıt verebilir. İnterferon- α 'nın kullanımı şu anda nükleozid analoglarına yanıt vermeyen hastalarla sınırlıdır.

NÜKS TÜYLÜ HÜCRE LÖSEMİSİ TEDAVİSİ

Çoğu hasta ilk tedaviyle uzun süreli remisyona ulaşır; ancak yaklaşık %40'da nihayetinde nüks gelişir ve yeniden tedavi gerektirir. Bir sonraki tedavi seçimi klinik özelliklere ve önceki remisyonun süresine bağlıdır. Eğer son remisyon >5 yıl ise, aynı ajanla yeniden tedavi makul bir yaklaşımdır. Eğer ilk remisyon bir purin analogu ile 2 ila 5 yıl arasında ise, bir purin analogu ve CD20 mAb ile yeniden tedavi önerilir. Eğer ilk remisyon <2 yıl ise, tanı materyalinin gözden geçirilmesi ve BRAF V600E testinin düşünülmesi gerekmektedir. BRAF inhibitörleri, monoterapi veya CD20 mAb ile kombine olarak nüks cTHL tedavisinde kullanıldığında mükemmel sonuçlar bildirilmiştir. Varyant THL, BRAF V600E taşımadığı için, bu ilaçların vTHL tedavisinde endikasyonu yoktur. Moxetumomab pasudotox, bir CD22 mAb-ilac konjugatı olup, nüks THL'de FDA tarafından onaylanmıştır. Moxetumomab pasudotox'un faz I çalışması, kemoterapiye dirençli THL olan 28 hastada yapılmıştır.¹⁶⁹ Dozlar, 5 ila 50 mcg/kg arasında gün aşırı olacak şekilde, her bir kürde üç doz uygulanmış ve toplam 16 kür kadar verilmiştir. Bu 16 kürlük tedavi rejimi 4 haftada bir tekrarlanmıştır. Verilen median kür sayısı dörttür ve test edilen en yüksek doza kadar doza bağlı bir toksisite gözlenmemiştir. OR oranı %86 olup, %46 oranında CR elde edilmiştir ve bu yanıtlar tutarlıdır. Son olarak, ibrutinib THL tedavisinde etkindir ve nüks THL için makul bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7-33.
2. Yanagihara ET, Blaisdell RK, Hayashi T, et al. Malignant lymphoma in Hawaii-Japanese: A retrospective morphologic survey. *Hematol Oncol* 1989;7(3):219-232.
3. Brown LM, Blair A, Gibson R, et al. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1990;50(20):6585-6591.
4. Schinasi LH, De Roos AJ, Ray RM, et al. Insecticide exposure and farm history in relation to risk of lymphomas and leukemias in the Women's Health Initiative observational study cohort. *Ann Epidemiol* 2015;25(11):803-810.
5. Blair A, White DW. Leukemia cell types and agricultural practices in Nebraska. *Arch Environ Health* 1985;40:211-214.
6. Baumann Kreuziger LM, Tarchand G, Morrison VA. The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55:63-66.
7. Houlston RS, Catovsky D, Yuille MR. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:1008-1014.
8. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for

- lymphoma. *Blood* 2015;126(20):2265–2273.
9. O'Brien S, del Giglio A, Keating M. Advances in the biology ve treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1995;85(2):307–318.
10. Dohner H, Stilgenbauer S, Dohner K, et al. Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: Reassessment based on molecular cytogenetic analysis. *J Mol Med* 1999;77(2):266–281.
11. Geisler CH, Larsen JK, Hansen NE, et al. Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1991;78(7):1795–1802.
12. Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, et al. Diagnostic usefulness ve prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies ve plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2012;137:93–100.
13. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002;100:635–639.
14. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis ve chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:575–583.
15. Naylor M, Capra JD. Mutational status of Ig V(H) genes provides clinically valuable information in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1837–1839.
16. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status ve CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1840–1847.
17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848–1854.
18. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatic mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99(6):2262–2264.
19. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2001;194(11):1639–1647.
20. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(18):1764–1775.
21. Chatzikonstantinou T, Demosthenous C, Baliakas P. Biology ve treatment of high-risk CLL: Significance of complex karyotype. *Front Oncol* 2021;11:788761.
22. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: Definitions, associations, ve clinical impact. *Blood* 2019;133(11):1205–1216.
23. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions ve down-regulation of micro-RNA genes miR15 ve miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(24):15524–15529.
24. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 ve miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(39):13944–13949.
25. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL ve their evolution in progression ve relapse. *Nature* 2015;526:525–530.
26. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2011;475:101–105.
27. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 ve other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2011;365(26):2497–2506.
28. Quesada V, Conde L, Villamor N, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 2012;44(1):47–52.
29. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational ve cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121(8):1403–1412.
30. Puente XS, Bea S, Valdes-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2015;526(7574):519–524.
31. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution ve impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 2013;152(4):714–726.
32. Ouillette P, Saiya-Cork K, Seymour E, et al. Clonal evolution, genomic drivers, ve effects of therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2013;19(11):2893–2904.
33. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008;87:49–62.
34. Decker T, Flohr T, Trautmann P, et al. Role of accessory cells in cytokine production by T cells in chronic B-cell lymphocytic leukemia. *Blood* 1995;86:1115–1123.
35. Scrivener S, Goddard RV, Kaminski ER, et al. Abnormal T-cell function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44(3):383–389.
36. DiLillo DJ, Weinberg JB, Yoshizaki A, et al. Chronic lymphocytic leukemia ve regulatory B cells share IL-10 competence ve immunosuppressive function. *Leukemia* 2013;27:170–182.
37. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, ve supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–2760.
38. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis ve treatment. *Blood* 1996;87(12):4990–4997.
39. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis ve treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446–5456.
40. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: Clinical, therapeutic, ve prognostic features. *Blood* 2000;95:2786–2792.
41. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease ve chronic lymphocytic leukemia: Autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, ve autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998;25(1):80–97.
42. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia ve related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993;81(10):2475–2487.
43. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16(10):2092–2095.
44. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide ve dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50(6):892–899.
45. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2001;92(8):2016–2022.
46. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, et al. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997;15(1):52–60.
47. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219–234.
48. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198–206.
49. Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: Staging ve prognostic factors. *Semin Oncol* 1998;25(1):42–59.
50. Pflug N, Bahlö J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124(1):49–62.
51. International CLLIPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016;17(6):779–790.
52. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram ve index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109(11):4679–4685.
53. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):861–868.
54. Herling CD, Cymbalista F, Gross-Ophoff-Muller C, et al. Early treatment with FCR versus watch ve wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): A randomized phase 3 trial. *Leukemia* 2020;34(8):2038–2050.
55. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: Ibrutinib vs placebo in treatment-naive, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2022;139(2):177–187.
56. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2971–2979.
57. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free ve overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:980–988.
58. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry ve high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: An European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30(4):929–936.
59. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114(16):3382–3391.
60. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4378–4384.
61. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:885–891.
62. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007;25(7):793–798.
63. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230–239.
64. Fischer K, Bahlö J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208–215.
65. Eichhorst B, Fink AM, Bahlö J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine ve rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, ve rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): An international, open-label, randomised, phase

- 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):928–942.
66. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101–1110.
67. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29(7):1602–1604.
68. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine vs cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine vs cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1756–1765.
69. Robak T, Kasznicki M. Alkylating agents ve nucleoside analogues in the treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16(6):1015–1027.
70. Yamauchi T, Nowak BJ, Keating MJ, et al. DNA repair initiated in chronic lymphocytic leukemia lymphocytes by 4-hydroperoxycyclophosphamide is inhibited by fludarabine ve clofarabine. *Clin Cancer Res* 2001;7(11):3580–3589.
71. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002;99(10):3554–3561.
72. Manshouri T, Do KA, Wang X, et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia ve is of prognostic significance. *Blood* 2003;101:2507–2513.
73. Avivi I, Robinson S, Goldstone A. Clinical use of rituximab in haematological malignancies. *Br J Cancer* 89:1389–1394.
74. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2165–2170.
75. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia ve small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity ve acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19:2153–2164.
76. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine ve cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164–1174.
77. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;126(16):1921–1924.
78. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, ve rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303–309.
79. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1873–1883.
80. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: Comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3758–3765.
81. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: Extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol* 2021;39:4049–4060.
82. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results ve evaluation of impact of genomic complexity ve gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4042–4054.
83. Greil R, Obrtlíkova P, Smolej L, et al. Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: Final results of the AGMT CLL-8a Maintenance randomised trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e317–e329.
84. van Oers MH, Kuliczowski K, Smolej L, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): An open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1370–1379.
85. Ponader S, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase: From x-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1830–1839.
86. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213–223.
87. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(25):2425–2437.
88. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517–2528.
89. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432–443.
90. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: Final analysis of the randomized, phase 3 iLLUMINATE trial [published online ahead of print January 13, 2022]. *Haematologica*. doi:10.3324/haematol.2021.279012.
91. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy ve safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34(3):787–798.
92. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):43–56.
93. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy ve safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022;36(4):1171–1175.
94. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax ve obinutuzumab in patients with CLL ve coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019;380(23):2225–2236.
95. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): Follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188–1200.
96. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with CLL ve comorbidities [published online ahead of print May 13, 2022]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/EVIDoa2200006.
97. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(31):3441–3452.
98. Hillmen P, Eichhorst BF, Brown JR, et al. First interim analysis of ALPINE STUDY: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Paper presented at: International Workshop on CLL; 2021; Virtual.
99. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94(12):1353–1363.
100. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2849–2861.
101. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine ve rituximab compared with placebo, bendamustine, ve rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):200–211.
102. Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine ve rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2020;61(13):3188–3197.
103. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib ve rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997–1007.
104. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1391–1402.
105. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine ve rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: Interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):297–311.
106. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: Duvelisib vs ofatumumab in relapsed ve refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132(23):2446–2455.
107. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease ve prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37(4):269–277.
108. Tam CS, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. SEQUOIA: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood* 2021;138:396.
109. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation ve outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol* 2015;1(1):80–87.
110. Jain P, Thompson PA, Keating M, et al. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer* 2017;123:2268–2273.
111. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:1437–1443.
112. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(11):1469–1479.
113. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 2014;370:2286–2294.

114. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): A phase 1/2 study. *Lancet* 2021;397(10277): 892–901.
115. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311–322.
116. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768–778.
117. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA, et al. Pharmacological and protein profiling suggests venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21:3705–3715.
118. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med* 2019;380:2095–2103.
119. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: A nonrandomized phase 2 trial. *JAMA Oncol* 2021;7(8):1213–1219.
120. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol* 2021;39(34):3853–3865.
121. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: Primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 2022;39(22):3278–3289.
122. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: The CLARITY study. *J Clin Oncol* 2019;37:2722–2729.
123. Chanan-Khan A, Miller KG, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5343–5349.
124. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291–5297.
125. Chen CL, Bergsagel PL, Paul H, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1175–1181.
126. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:3489–3498.
127. Strati P, Keating MJ, Wierda WG, et al. Lenalidomide induces long-lasting responses in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;122:734–737.
128. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584–591.
129. Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2011;118(18):4817–4828.
130. Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011;3:95ra73.
131. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725–733.
132. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:1509–1518.
133. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015;7:303ra139.
134. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017;35(26):3010–3020.
135. Frey NV, Gill S, Hexner EO, et al. Long-term outcomes from a randomized dose optimization study of chimeric antigen receptor modified T cells in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38:2862–2871.
136. Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* 2016;127(9): 1117–1127.
137. Gauthier J, Hirayama AV, Purusho J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood* 2020;135:1650–1660.
138. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020;382(6):545–553.
139. van Besien K, Keralavarma B, Devine S, et al. Allogeneic and autologous transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001;15:1317–1325.
140. Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2017;130:1477–1480.
141. Dreger P, Brand R, Hansz J, et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia* 2003;17:841–848.
142. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4912–4920.
143. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer* 2011;117(20):4679–4688.
144. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: Six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2013;121(16):3284–3288.
145. Brown JR, Kim HT, Li S, et al. Predictors of improved progression-free survival after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(10): 1056–1064.
146. Michallet M, Socie G, Mohty M, et al. Rituximab, fludarabine, and total body irradiation as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia: Long-term prospective multicenter study. *Exp Hematol* 2013;41:127–133.
147. Richardson SE, Khan I, Rawstron A, et al. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013;160(5):640–648.
148. Herth I, Dietrich S, Benner A, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: A retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol* 2014;25(1):200–206.
149. Kim HT, Shaughnessy CJ, Rai SC, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2020;4(17):4113–4123.
150. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv* 2020;4:3977–3989.
151. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17(1): 75–80.
152. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81(2):121–126.
153. Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73: 366–368.
154. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:764–772.
155. Giles FJ, O'Brien SM, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. *Semin Oncol* 1998;25:117–125.
156. Smith MR, Neuberg D, Flinn IW, et al. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: Long-term follow-up of US Intergroup Study E2997. *Blood* 2011;118(13):3525–3527.
157. Hercher C, Robain M, Davi F, et al. A multicentric study of 41 cases of B-prolymphocytic leukemia: Two evolutive forms. *Leuk Lymphoma* 2001;42(5):981–987.
158. Cao TM, Coutre SE. T-cell prolymphocytic leukemia: Update and focus on alemtuzumab (Campath-1H). *Hematology* 2003;8:1–6.
159. Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol* 2003;40(3):185–195.
160. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy-cell leukemia. *Blood Rev* 2002;16:255–262.
161. Jansen J, Hermans J. Clinical staging system for hairy-cell leukemia. *Blood* 1982;60(3):571–577.
162. Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al. Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia. *Blood* 2011;117(18):4844–4851.
163. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305–2315.
164. Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. *Blood* 2012;119(1):188–191.
165. Dietrich S, Glimm H, Andrusis M, et al. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(21):2038–2040.
166. Vergote V, Dierickx D, Janssens A, et al. Rapid and complete hematological response of refractory hairy cell leukemia to the BRAF inhibitor dabrafenib. *Ann Hematol* 2014;93(12):2087–2089.
167. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(18):1733–1747.
168. Mey U, Strehl J, Gorschulter M, et al. Advances in the treatment of hairy-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2003;4(2):86–94.
169. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, et al. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1822–1828.

73 Myelodisplastik Sendromlar



Rory M. Shallis, Mina L. Xu, Amer M. Zeidan, ve Stephanie Halene
Çevirenler : Hüseyin Atacan, Gül Sema Yıldırım Keskin

GİRİŞ

Myelodisplastik sendromlar (MDSs), hematopoietik kök hücre kaynaklı, patobiyoloji, klinik prezentasyon ve sonuçları ile heterojenite gösteren myeloidneoplazmspekturumlarını ifade eder. İnefektif ve klonal hematopoeziskarakteristik özellik olup kemik iliği displazisi ve periferik kan tablosundaki sitopeniler ile kendini gösterir. Kanama ve enfeksiyon riskinde artış ve end organ disfonksiyonu ile hastalığın olası sonuçlarıdır. Hücreye özgü mutasyonel anormalliklerin yanı sıra mikroçevre değişiklikleri, MDS'de seyir ve prognoz belirler ve hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasına olanak sağlar. MDS çok farklı klinik tablolar şeklinde ortaya çıkmakla birlikte önemli oranda AML (akut myeloid lösemi) transformasyonu için risk barındırır. Myeloidneoplazmların gelişiminden onlarca yıl önce ortaya çıkabilen germlinepredispozisyon ve edinilmiş mutasyonların tanımlanması ve mekanizmasının anlaşılması, MDS etyolojisinin anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açmıştır. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ve kullanılabilirliği tedavi kapsamını önemli ölçüde genişletmiştir.

TARİHİ BAKIŞ

MDS patobiyolojisinin net olarak ortaya konulamamasının yanında yetersiz tanı teknikleri de göz önüne alındığında, "ilk" gerçek MDS vakasını belirlemek son derece zordur. 20. yüzyılın başlarındaki klinik referanslar MDS'isitopeniler ile giden hiperselüler kemik iliği ilişkili kemik iliği yetmezliği tablosu olarak tanımladılar. Hastalık başlangıçta "psödoaplastik anemi", daha sonraları tedaviye yanıt vermemesi nedeni ile de "refraktör anemi" olarak tanımlandı. ^{1,2}Çok geçmeden aneminin MDS tanısında dikkate alınması gereken tek veya başlıca sitopeni olmadığı ve MDS'ninAML'nin öncülü olan bir «prelösemi» olabileceği anlaşılmıştır. ^{3,4} 1970'lerin başında 150'den az MDS vakası bildirilmişti, ancak MDS'nin tanınmaması ve tanımlanmasındaki tutarsızlık, büyük ölçüde eksik bildirilmesine ve insidansınınbeklenilenin altında kalmasına yol açmıştır. ⁵ 1976 yılına kadar Fransız- Amerikan- İngiliz (FAB) lösemi klasifikasyonu, aşırı blast ile giden refrakter anemi ve kronik myelomonositik lösemi (CMML) olarak 2 grup dismiyelopoietik sendrom yayınladı. ⁶MDS, 1982 ⁷ yılında, FAB grubu Myelodisplastik Sendrom Klasifikasyonunda 5 gruba ayrılarak incelendi ve 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) revizyonuna kadar 20 yıl boyunca bu şekilde sınıflandı. ^{7,8}WHO, MDS sınıflandırma sistemi 2008 ve 2016'da önemli ölçüde revize edilerek ağırlıklı olarak morfolojik olandan moleküler ve prognostik olarak daha anlamlı bir sınıflandırmaya doğru ilerlemeler gösteren yedi MDS alt tipini içerecek şekilde revize edildi (Bölüm 8'de daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır). ⁹⁻¹¹

EPİDEMİYOLOJİ

MDS' nin ardışık yeniden sınıflandırmaları kapsamlı epidemiyolojik araştırmaları zorlaştırmıştır. Bu zorluk, kanser kayıtlarının, Onkoloji için Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması (ICD-O) sisteminin aşamalı olarak yeniden yapılandırılmasına tabi olması nedeniyle daha da artmaktadır; bu sistem, kayıtların veri standardizasyonu ve erişimi için dayandığı temeldir. Örneğin, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar programı 2001 yılına kadar rapor edilen tüm vakaların bir ICD-O koduna sahip olmasını zorunlu kılmıyordu, ayrıca yeni düzenleme ile birlikte daha önce premalign olarak değerlendirilen MDS malign sınıfa alınarak ICD-O kodu tanımlanmıştır. Yüksek kaliteli, patolojik ve kayıt temelli veri kaynakları kullanılarak yaşa göre ayarlanmış MDS insidansının 100.000 nüfus başına yaklaşık 4 vaka olduğu tahmin edilmektedir. ¹² Başka çalışmalar, kayıt temelli veri tabanlarının yeni vakaları yakalamamasına istinaden, insidansın daha yüksek olabileceğini öne sürmüşlerdir. ^{13,14} Her 100.000 kişide 4 vaka görüldüğü varsayımı ve 2020 nüfus verileri göz önüne alındığında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de her yıl 13-14000 yeni vaka görülmesi beklenmektedir. ¹⁵ Çalışmalarda ABD dışındaki popülasyonlarda da benzer insidans oranları görülmüştür. ¹⁶⁻²⁰ ABD'de Ortalama tanı yaşı 77'dir ve hastaların % 85'ine 60 yaş ve sonrasında tanı konulmaktadır. ^{12,14,21} İnsidansın yaşla birlikte arttığı görülmektedir. 40 yaş ve altındaki hastalarda 100.000'de sadece 0,1 vaka görülürken, 80 yaş ve üzerindeki hastalarda insidans 100.000'de 35 ila 55 vakaya kadar çıkmaktadır. ^{12,14,21} Hastalıklı beyaz ırkta daha sık tespit edilmekte, erkeklerde kadınlara oranla 7 kat sık görülmektedir. ^{12,22} Asya ve Pasifik adaları bilinen en düşük MDS insidansına sahip bölgeler olarak göze çarpmaktadır (100.000 de 3,2 vaka). MDS prevelansı, insidans ve hastaların hayatta kalma süreleri ile de ilişkili olarak 42.000 ile 170.000 arasında değişmektedir. ^{12,23} MDS genellikle yaşlı popülasyonun hastalığı olduğu ve genel popülasyon yaş ortalaması arttıkça dolaylı olarak ilerleyen yıllarda MDS prevelansının artacağı öngörülmektedir.

PATOGENEZ

MDS, RNA birleştirme(splicing), tümör süpresyon, transkripsiyon ve translasyon, DNA metilasyon ve histon modifikasyonu gibi önemli hücresel süreçlerin bozulmasından kaynaklanır ve bu durum malign klonal ekspansiyona sebep olur. ^{24,25} Hastaların yaklaşık %50 sinde kromozom 5,7 veya her ikisinin birlikte olduğu kromozomal mutasyonlar saptanır. Kromozomal mutasyonu olmayan hastalarda, gen mutasyonlarının tanımlanması hastalığın kökenine işaret eder. Hücresel bozulmalara ek olarak, immün disregülasyon altında yatan kemik iliği stromal değişikliği ve mikroçevre inflamasyonu hastalık patogenezinin neden olur. ^{24,25}

KAYNAKLAR

- Goldberg SL, Chen E, Sasane M, et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes ve the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion* 2012;52(10):2131–2138.
- Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, et al. Costs ve quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res* 2013;3:246–259.
- Block M, Jacobson LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. *JAMA* 1953;152:1018–1028.
- Hamilton-Paterson JL. Pre-leukaemic anaemia. *Acta Haematol* 1949;2(5):309–316.
- Saarni MI, Linman JW. Preleukemia. The hematologic syndrome preceding acute leukemia. *Am J Med* 1973;55:38–48.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33(4):451–458.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189–199.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology ve Genetics: Tumours of Haematopoietic ve Lymphoid Tissues (World Health Organization Classification of Tumours). Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms ve acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–2405.
- Craig BM, Rollison DE, List AF, et al. Diagnostic testing, treatment, cost of care, ve survival among registered ve non-registered patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2011;35:1453–1456.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic ve Lymphoid Tissue. 2008;2:4 edn (World Health Organization).
- Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev* 2019;34:1–15.
- Cogle CR, Iannacone MR, Yu D, et al. 2014 High rate of uncaptured myelodysplastic syndrome cases ve an improved method of case ascertainment. *Leuk Res* 2014;38:71–75.
- Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes ve chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR ve SEER programs. *Blood* 2008;112:45–52.
- U.S. Census Bureau QuickFacts: United States. 2021 United States Census Bureau. <https://www.census.gov/quickfacts/US>. Accessed March 6, 2022.
- Avgerinou C, Alamanos Y, Zikos P, et al. The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. *Ann Hematol* 2013;92(7):877–887.
- Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, et al. Trends in incidence, initial treatment ve survival of myelodysplastic syndromes: A population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer* 2014;50:1004–1012.
- McQuilten ZK, Polizzotto MN, Wood EM, et al. Myelodysplastic syndrome incidence, transfusion dependence, health care use, ve complications: An Australian population-based study 1998 to 2008. *Transfusion* 2013;53(8):1714–1721.
- McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer* 2014;120:1686–1694.
- Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence ve prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35:1591–1596.
- Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic syndromes: Incidence ve survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536–1542.
- Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence ve clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847–2852.
- Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(2):287–294.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical ve biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616–3627; quiz 3699.
- Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic ve molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2018;101(3):260–271.
- Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS ve correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385–4395.
- Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) ve oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–829.
- Bajaj R, Xu F, Xiang B, et al. Evidence-based genomic diagnosis characterized chromosomal ve cryptic imbalances in 30 elderly patients with myelodysplastic syndrome ve acute myeloid leukemia. *Mol Cytogenet* 2011;4:3.
- Ciabatti E, Valetto A, Bertini V, et al. Myelodysplastic syndromes: Advantages of a combined cytogenetic ve molecular diagnostic workup. *Oncotarget* 2017;8(45):79188–79200.
- da Silva FB, Machado-Neto JA, Bertini V, et al. Single-nucleotide polymorphism array (SNP-A) improves the identification of chromosomal abnormalities by metaphase cytogenetics in myelodysplastic syndrome. *J Clin Pathol* 2017;70:435–442.
- Zahid MF, Malik UA, Sohail M, et al. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes: An overview. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11:231–239.
- Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. Incidence ve prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: A study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005;19(8):1424–1431.
- Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. Validation of the new comprehensive cytogenetic scoring system (NCCSS) on 630 consecutive de novo MDS patients from a single institution. *Am J Hematol* 2013;88:120–129.
- Boultonwood J, Fidler C, Strickson AJ, et al. Narrowing ve genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. *Blood* 2002;99:4638–4641.
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456–1465.
- Boultonwood J, Pellagatti A, Cattani H, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- syndrome. *Br J Haematol* 2007;139:578–589.
- Chen X, Eksioğlu EA, Zhou J, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest* 2013;123:4595–4611.
- Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008;451:335–339.
- Schneider RK, Schenone M, Ferreira MV, et al. Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 ve S100A9. *Nat Med* 2016;22:288–297.
- Schneider RK, Adema V, Heckl D, et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology ve targeted therapy of del(5q) MDS. *Cancer Cell* 2014;26(4):509–520.
- Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al. Identification of miR-145 ve miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. *Nat Med* 2010;16:49–58.
- Mei Y, Zhao B, Basiorka AA, et al. Age-related inflammatory bone marrow microenvironment induces ineffective erythropoiesis mimicking del(5q) MDS. *Leukemia* 2017;32(4):1023–1033.
- Boultonwood J, Pellagatti A, McKenzie ANJ, et al. Advances in the 5q- syndrome. *Blood* 2010;116(26):5803–5811.
- Heuser M, Yap DB, Leung M, et al. Loss of MLL5 results in pleiotropic hematopoietic defects, reduced neutrophil immune function, ve extreme sensitivity to DNA demethylation. *Blood* 2009;113:1432–1443.
- McNerney ME, Brown CD, Wang X, et al. CUX1 is a haploinsufficient tumor suppressor gene on chromosome 7 frequently inactivated in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:975–983.
- Cabrero M, Yu Y, Verma A, et al. Downregulation of protection of telomeres 1 expression in myelodysplastic syndromes with 7q deletion. *Br J Haematol* 2016;173(1):161–165.
- Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med* 2009;361:2353–2365.
- Sloand EM, Pfannes L, Chen G, et al. CD34 cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. *Blood* 2007;109(6):2399–2405.
- Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anaemia. *Blood* 2002;99(9):3129–3135.
- Sloand EM, Mainwaring L, Fuhrer M, et al. Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005;106:841–851.
- Glass C, Wilson M, Gonzalez R, et al. The role of EVI1 in myeloid malignancies. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53(1):67–76.
- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364:2496–2506.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241–247.
- Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes ve myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118(24):6239–6246.
- Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med* 2011;365:1384–1395.
- Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64–69.
- Darman RB, Seiler M, Agrawal AA, et al. Cancer-associated SF3B1 hotspot mutations induce cryptic 3' splice site selection through use of a different branch point. *Cell Rep* 2015;13(15):1033–1045.
- Clough CA, Pangallo J, Sarchi M, et al. Coordinated mis-splicing of TMEM14C ve ABCB7 causes ring sideroblast formation in SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome. *Blood* 2021;139(13):2038–2049.
- Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification ve per-

- sonalized prognostic assessment on the basis of clinical ve genomic features in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1223–1233.
60. Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel ve ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood* 2012;119(14):3203–3210.
 61. Kim E, Ilagan JO, Liang Y, et al. SRSF2 mutations contribute to myelodysplasia by mutant-specific effects on exon recognition. *Cancer Cell* 2015;27(5):617–630.
 62. Liang Y, Tebaldi T, Rejeski K, et al. SRSF2 mutations drive oncogenesis by activating a global program of aberrant alternative splicing in hematopoietic cells. *Leukemia* 2018;32(12):2659–2671.
 63. Yoshida H, Park SY, Oda T, et al. A novel 3' splice site recognition by the two zinc fingers in the U2AF small subunit. *Genes Dev* 2015;29(15):1649–1660.
 64. Brooks AN, Choi PS, de Waal L, et al. A pan-cancer analysis of transcriptome changes associated with somatic mutations in U2AF1 reveals commonly altered splicing events. *PLoS One* 2014;9:e87361.
 65. Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2012;44(1):53–57.
 66. Ilagan JO, Ramakrishnan A, Hayes B, et al. U2AF1 mutations alter splice site recognition in hematological malignancies. *Genome Res* 2014;25(1):14–26.
 67. Przychodzen B, Jerez A, Guinta K, et al. Patterns of missplicing due to somatic U2AF1 mutations in myeloid neoplasms. *Blood* 2013;122:999–1006.
 68. Shirai CL, Ley JN, White BS, et al. Mutant U2AF1 expression alters hematopoiesis ve Pre-mRNA splicing in vivo. *Cancer Cell* 2015;27:631–643.
 69. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes ve correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3211–3218.
 70. Mian SA, Smith AE, Kulasekararaj AG, et al. Spliceosome mutations exhibit specific associations with epigenetic modifiers ve proto-oncogenes mutated in myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2013;98(7):1058–1066.
 71. Thol F, Kade S, Schlarmann C, et al. Frequency ve prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, ve ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3578–3584.
 72. Lee SC, North K, Kim E, et al. Synthetic lethal ve convergent biological effects of cancer-associated spliceosomal gene mutations. *Cancer Cell* 2018;34:225–241. e228.
 73. Smith MA, Choudhary GS, Pellagatti A, et al. U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms ve activate innate immune pathways in myeloid malignancies. *Nat Cell Biol* 2019;21(5):640–650.
 74. Chen L, Chen JY, Huang YJ, et al. The augmented R-loop is a unifying mechanism for myelodysplastic syndromes induced by high-risk splicing factor mutations. *Mol Cell* 2018;69(3):412–425. e416.
 75. Nguyen HD, Leong WY, Li W, et al. Spliceosome mutations induce R loop-associated sensitivity to atrinhibition in myelodysplastic syndromes. *Cancer Res* 2018;78(18):5363–5374.
 76. Singh S, Ahmed D, Dolatshad H, et al. SF3B1 mutations induce R-loop accumulation ve DNA damage in MDS ve leukemia cells with therapeutic implications. *Leukemia* 2020;34:2525–2530.
 77. Delhommeau F, Dupont S, Valle VD, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;360:2289–2301.
 78. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Ciudad M, et al. TET2 gene mutation is a frequent ve adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2009;94(12):1676–1681.
 79. Langemeijer SMC, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009;41(7):838–842.
 80. Smith AE, Mohamedali AM, Kulasekararaj A, et al. Next-generation sequencing of the TET2 gene in 355 MDS ve CMML patients reveals low-abundance mutant clones with early origins, but indicates no definite prognostic value. *Blood* 2010;116(19):3923–3932.
 81. An J, Gonzalez-Avalos E, Chawla A, et al. Acute loss of TET function results in aggressive myeloid cancer in mice. *Nat Commun* 2015;6:10071.
 82. Jeong M, Goodell MA. New answers to old questions from genome-wide maps of DNA methylation in hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2014;42:609–617.
 83. Ko M, Bandukwala HS, An J, et al. Ten-Eleven-Translocation 2 (TET2) negatively regulates homeostasis ve differentiation of hematopoietic stem cells in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(35):14566–14571.
 84. Li Z, Cai X, Cai CL, et al. Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells ve subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 2011;118(17):4509–4518.
 85. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal ve myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011;20(1):11–24.
 86. Quivoron C, Couronné L, Della Valle V, et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse ve is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2011;20:25–38.
 87. Thol F, Winschel C, Lüdeking A, et al. Rare occurrence of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2011;96(12):1870–1873.
 88. Guryanova OA, Lieu YK, Garrett-Bakelman FE, et al. Dnmt3a regulates myeloproliferation ve liver-specific expansion of hematopoietic stem ve progenitor cells. *Leukemia* 2016;30:1133–1142.
 89. Jeong M, Park HJ, Celik H, et al. Loss of Dnmt3a immortalizes hematopoietic stem cells in vivo. *Cell Rep* 2018;23:1–10.
 90. Showalter MR, Hatakeyama J, Cajka T, et al. Replication Study: The common feature of leukemia-associated IDH1 ve IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Elife* 2017;6:e26030.
 91. Clark O, Yen K, Mellinghoff IK. Molecular pathways: Isocitrate dehydrogenase mutations in cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:1837–1842.
 92. Winer ES, Stone RM. Novel therapy in Acute myeloid leukemia (AML): Moving toward targeted approaches. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719860645.
 93. DiNardo CD, Jabbour E, Ravandi F, et al. IDH1 ve IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes ve role in disease progression. *Leukemia* 2016;30(4):980–984.
 94. Losman JA, Kaelin WG Jr. What a difference a hydroxyl makes: Mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, ve cancer. *Genes Dev* 2013;27:836–852.
 95. Molenaar RJ, Radvovitch T, Maciejewski JP, et al. The driver ve passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 ve 2 mutations in oncogenesis ve survival prolongation. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846(2):326–341.
 96. Rakheja D, Medeiros LJ, Bevan S, et al. The emerging role of d-2-hydroxyglutarate as an oncometabolite in hematolymphoid ve central nervous system neoplasms. *Front Oncol* 2013;3:169.
 97. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011;19:17–30.
 98. Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010;42(8):722–726.
 99. Nikoloski G, Langemeijer SMC, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2010;42(8):665–667.
 100. Sashida G, Harada H, Matsui H, et al. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation. *Nat Commun* 2014;5:4177.
 101. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model ve the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3376–3382.
 102. Rinke J, Müller JP, Blass MF, et al. Molecular characterization of EZH2 mutant patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2017;31:1936–1943.
 103. Padron E, Yoder S, Kunigal S, et al. ETV6 ve signaling gene mutations are associated with secondary transformation of myelodysplastic syndromes to chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2014;123(23):3675–3677.
 104. Wang J, Li Z, He Y, et al. Loss of Asx1 leads to myelodysplastic syndrome-like disease in mice. *Blood* 2014;123:541–553.
 105. Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies. *Blood* 2017;129:2070–2082.
 106. Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 2019;33(7):1747–1758.
 107. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation ve outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med* 2020;26:1549–1556.
 108. Manja M, Andreia de A, Niroshan N, et al. Karyotype evolution ve acquisition of FLT3 or RAS pathway alterations drive progression of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100(12):e487–e490.
 109. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, et al. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature* 2009;460(7257):904–908.
 110. Viny AD, Bowman RL, Liu Y, et al. Cohesin members stag1 ve stag2 display distinct roles in chromatin accessibility ve topological control of HSC self-renewal ve differentiation. *Cell Stem Cell* 2019;25(5):682–696. e8.
 111. Tothova Z, Valton A-L, Gorelov RA, et al. Cohesin mutations alter DNA damage repair ve chromatin structure ve create therapeutic vulnerabilities in MDS/AML. *J Clin Invest* 2021;6(3):e142149.
 112. Mossner M, Jann JC, Wittig J, et al. Mutational hierarchies in myelodysplastic syndromes dynamically adapt ve evolve upon therapy response ve failure. *Blood* 2016;128(9):1246–1259.
 113. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(12):1090–1098.
 114. Pellagatti A, Roy S, Di Genua C, et al. Targeted resequencing analysis of 31 genes commonly mutated in myeloid disorders in serial samples from myelodysplastic syndrome patients showing disease progression. *Leukemia* 2016;30:247–250.
 115. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, et al. Genomic analysis of germ line ve somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:2484–2490.
 116. Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun* 2017;8(1):1557.
 117. Bannon SA, Routbort MJ, Montalban-Bravo G, et al. Next-generation sequencing of DDX41 in myeloid neoplasms leads to increased detection of germline alterations. *Front Oncol* 2020;10:582213.
 118. Cheah JJC, Hahn CN, Hiwase DK, et al. Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation. *Int J Hematol* 2017;106(2):163–174.
 119. Ganly P, Walker LC, Morris CM. Familial mutations of the transcription factor RUNX1 (AML1, CBFA2) predispose to acute myeloid leukemia. *Leuk*

- Lymphoma 2004;45(1):1–10.
120. Cardoso SR, Ryan G, Walne AJ, et al. Germline heterozygous DDX41 variants in a subset of familial myelodysplasia ve acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30(10):2083–2086.
 121. Li R, Sobreira N, Witmer PD, et al. Two novel germline DDX41 mutations in a family with inherited myelodysplasia/acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2016;101(6):e228–e231.
 122. Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* 2019;134: 1441–1444.
 123. Feurstein S, Godley LA. Germline ETV6 mutations ve predisposition to hematological malignancies. *Int J Hematol* 2017;106:189–195.
 124. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia ve hematologic malignancy. *Nat Genet* 2015;47: 180–185.
 125. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome ve acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43(10):1012–1017.
 126. Mir MA, Kochuparambil ST, Abraham RS, et al. Spectrum of myeloid neoplasms ve immune deficiency associated with germline GATA2 mutations. *Cancer Med* 2015;4:490–499.
 127. Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, ve acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:822–829.
 128. Davidsson J, Puschmann A, Tedgård U, et al. SAMD9 ve SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, ve myeloid malignancies. *Leukemia* 2018;32(5):1106–1115.
 129. Jeffries L, Shima H, Ji W, et al. A novel SAMD9 mutation causing MIRAGE syndrome: An expansion ve review of phenotype, dysmorphology, ve natural history. *Am J Med Genet A* 2018;176:415–420.
 130. Sarthy J, Zha J, Babushok D, et al. Poor outcome with hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure ve MDS with severe MIRAGE syndrome phenotype. *Blood Adv* 2018;2:120–125.
 131. Al Daama SA, Housawi YH, Dridi W, et al. A missense mutation in ANKRD26 segregates with thrombocytopenia. *Blood* 2013;122(3):461–462.
 132. Marconi C, Canobbio I, Bozzi V, et al. SUTR point substitutions ve N-terminal truncating mutations of ANKRD26 in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):18.
 133. Noris P, Favier R, Alessi MC, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia ve myeloid malignancies. *Blood* 2013;122:1987–1989.
 134. Vincenot A, Hurtaud-Roux MF, Rene O, et al. ANKRD26 normocytic thrombocytopenia: A family report. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74:317–322.
 135. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet* 2011;19(8):870–874.
 136. Austin KM, Gupta ML Jr, Coats SA, et al. Mitotic spindle destabilization ve genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:1511–1518.
 137. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias ve death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90(1):45–53.
 138. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies ve survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 2010;150(2):179–188.
 139. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101(4):1249–1256.
 140. Nalepa G, Clapp DW. Fanconi anaemia ve cancer: An intricate relationship. *Nat Rev Cancer* 2018;18:168–185.
 141. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009;113:6549–6557.
 142. Abou Zahr A, Kavi AM, Mukherjee S, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes, or are they? *Blood Rev* 2017;31:119–128.
 143. Churpek JE, Larson RA. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):309–317.
 144. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: Results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1542–1551.
 145. Zeidan AM, Al Ali N, Barnard J, et al. Comparison of clinical outcomes ve prognostic utility of risk stratification tools in patients with therapy-related vs de novo myelodysplastic syndromes: A report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Leukemia* 2017;31(6):1391–1397.
 146. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia ve acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013;40:666–675.
 147. Bigenwald C, Harel S, Chevignon F, et al. Are myelodysplastic syndromes ve acute myeloid leukaemia occurring during the course of lymphoma always therapy related? *Br J Haematol* 2018;180:304–308.
 148. Chen Y, Estrov Z, Pierce S, et al. Myeloid neoplasms after breast cancer: "therapy-related" not an independent poor prognostic factor. *Leuk Lym-phoma* 2015;56:1012–1019.
 149. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014;123:1658–1664.
 150. Kaplan H, Malmgren J, De Roos AJ. Risk of myelodysplastic syndrome ve acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: A population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:863–867.
 151. Larson RA. Cytogenetics, not just previous therapy, determines the course of therapy-related myeloid neoplasms. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2300–2302.
 152. Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, ve granulocyte colony-stimulating factor: Risk factors for leukemia ve myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(3):292–300.
 153. Martin MG, Welch JS, Luo J, et al. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(3):593–598.
 154. Mukherjee S, Reddy CA, Ciezki JP, et al. Risk for developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(3):djt462.
 155. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia ve myeloid leukemia: The University of Chicago series. *Blood* 2003;102(1):43–52.
 156. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1165–1171.
 157. Wang R, Zeidan AM, Yu JB, et al. Myelodysplastic syndromes ve acute myeloid leukemia after radiotherapy for prostate cancer: A population-based study. *Prostate* 2017;77:437–445.
 158. Yamasaki S, Suzuki R, Hatano K, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(7):969–976.
 159. Zeidan AM, Long JB, Wang R, et al. Risk of myeloid neoplasms after radiotherapy among older women with localized breast cancer: A population-based study. *PLoS One* 2017;12:e0184747.
 160. Aldoss I, Zhang J, Pillai R, et al. Venetoclax ve hypomethylating agents in TP53-mutated acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2019;187(2):e45–e48.
 161. Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: A retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* 2011;29(4):428–434.
 162. Sakata R, Grant EJ, Ozasa K. Long-term follow-up of atomic bomb survivors. *Maturitas* 2012;72:99–103.
 163. Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: Leukemia ve myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2012;95(3):232–238.
 164. Avgerinou C, Giannazi I, Theodoropoulou S, et al. Occupational, dietary, ve other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. *Hematology* 2017;22:419–429.
 165. Lv L, Lin G, Gao X, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *Am J Hematol* 2011;86(2):163–169.
 166. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, et al. Occupational ve environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol* 2001;112(4):927–935.
 167. Strom SS, Gu Y, Gruschus SK, et al. Risk factors of myelodysplastic syndromes: A case-control study. *Leukemia* 2005;19:1912–1918.
 168. Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, et al. Risk factors for myelodysplastic syndromes: A case-control study in Greece. *Cancer Causes Control* 2002;13: 603–608.
 169. Du Y, Fryczek J, Sekeres MA, et al. Smoking ve alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2010;34(1):1–5.
 170. Ma X, Lim U, Park Y, et al. Obesity, lifestyle factors, ve risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. *Am J Epidemiol* 2009;169(12):1492–1499.
 171. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008;35:418–429.
 172. Malmgren JA, Calip GS, Pyott SM, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome following primary breast cancer. *Leuk Res* 2016;47:178–184.
 173. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1195–1204.
 174. Williams N, Lee J, Moore L, et al. Driver mutation acquisition in utero ve childhood followed by lifelong clonal evolution underlie myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2020;136:LBA-1–LBA-1.
 175. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application ve proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419–425.
 176. Lindquist KJ, Danese MD, Mikhael J, et al. Health care utilization ve mortality among elderly patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2011;22:1181–1188.
 177. Moreno Berggren D, Folkvaljon Y, Engvall M, et al. Prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes (MDS) in a population-based setting: A report from the Swedish MDS register. *Br J Haematol* 2018;181(5):614–627.
 178. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116(9):2174–2179.

179. Fedeli U, Schievano E, Saugo M, et al. Mortality from myelodysplastic syndromes: A multiple causes of death approach. *Am J Hematol* 2014;89(4): 450–451.
180. Franchini M, Frattini F, Crestani S, et al. Bleeding complications in patients with hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(1):94–100.
181. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2016;95:937–944.
182. Staffelt AM, Brodin H, Pettersson S, et al. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML): A study of cause of death, place of death ve type of care during the last week of life. *Leuk Res* 2001;25:673–680.
183. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: Who needs them? *Br J Haematol* 2011; 154(4):425–440.
184. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Different platelet count thresholds to guide use of prophylactic platelet transfusions for patients with hematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1091–1092.
185. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SE, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions ve prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600–613.
186. Weber K, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530–1537.
187. Psaila B, Bussell JB, Frelinger AL, et al. Differences in platelet function in patients with acute myeloid leukemia ve myelodysplasia compared to equally thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2011;9:2302–2310.
188. Vinholt PJ, Knudsen GH, Sperling S, et al. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia ve thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2019;94(8):891–901.
189. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, et al. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983;55(2):217–227.
190. Abel GA, Klaassen R, Lee SJ, et al. Patient-reported outcomes for the myelodysplastic syndromes: A new MDS-specific measure of quality of life. *Blood* 2014;123:451–452.
191. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, et al. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;121:270–274.
192. Efficace F, Cottone F, Abel G, et al. Patient-reported outcomes enhance the survival prediction of traditional disease risk classifications: An international study in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2018;124(6):1251–1259.
193. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, et al. Treatment of anemia in transfusion-dependent ve non-transfusion-dependent lower-risk MDS: Current ve emerging strategies. *Hemasphere* 2019;3(6):e314.
194. Ryblom H, Hast R, Hellstrom-Lindberg E, et al. Self-perception of symptoms of anemia ve fatigue before ve after blood transfusions in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Oncol Nurs* 2015;19:99–106.
195. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions ve standards in the diagnosis ve treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements ve report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31(6):727–736.
196. Kaloutsis V, Kohlmeier U, Maschek H, et al. Comparison of bone marrow ve hematologic findings in patients with human immunodeficiency virus infection ve those with myelodysplastic syndromes ve infectious diseases. *Am J Clin Pathol* 1994;101(2):123–129.
197. Ricci D, Ponzoni M, Zoldan MC, et al. Bone marrow biopsy in 50 AIDS patients: A diagnostic approach. *Pathologica* 1995;87:640–645.
198. Baumann H, Schwarz TF, Oertel J, et al. Acute parvovirus B19 infection mimicking myelodysplastic syndrome of the bone marrow. *Ann Hematol* 1992;64(1):43–45.
199. Kloo JM, Geng B, Brunt EM, et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: Spectrum of findings ve diagnostic utility. *Am J Hematol* 2010;85:106–110.
200. Olnes MJ, Sloand EM. Targeting immune dysregulation in myelodysplastic syndromes. *JAMA* 2011;305(8):814–819.
201. Voulgaris M, Giannouli S, Tasidou A, et al. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: A clinicopathological study. *Am J Hematol* 2006;81:590–597.
202. Aitelli C, Wasson L, Page R. Pernicious anemia: Presentations mimicking acute leukemia. *South Med J* 2004;97(3):295–297.
203. Das KC, Mohanty D, Garewal G. Cytogenetics in nutritional megaloblastic anaemia: Prolonged persistence of chromosomal abnormalities in lymphocytes after remission. *Acta Haematol* 1986;76:146–154.
204. Huff JD, Keung YK, Thakuri M, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol* 82:625–630.
205. Sibley A, Maddox AM. Myelodysplasia ve copper deficiency induced by denture paste. *Am J Hematol* 2009;84:612.
206. Arber C, Buser A, Heim D, et al. Cyclosporine-responsive thrombocytopenia in a patient with chloramphenicol-associated myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2006;76:255–257.
207. Colucci G, Silzle T, Solenthaler M. Pyrazinamide-induced sideroblastic anemia. *Am J Hematol* 2012;87:305.
208. Etzell JE, Wang E. Acquired Pelger-Huet anomaly in association with concomitant tacrolimus ve mycophenolate mofetil in a liver transplant patient: A case report ve review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):93–96.
209. Gibbs SD, Westerman DA, McCormack C, et al. Severe ve prolonged myeloid haematopoietic toxicity with myelodysplastic features following alemtuzumab therapy in patients with peripheral T-cell lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2005;130(1):87–91.
210. Kennedy GA, Kay TD, Johnson DW, et al. Neutrophil dysplasia characterised by a pseudo-Pelger-Huet anomaly occurring with the use of mycophenolate mofetil ve ganciclovir following renal transplantation: A report of five cases. *Pathology* 2002;34:263–266.
211. Meyerson HJ, Farhi DC, Rosenthal NS. Transient increase in blasts mimicking acute leukemia ve progressing myelodysplasia in patients receiving growth factor. *Am J Clin Pathol* 1998;109(6):675–681.
212. Piso RJ, Kriz K, Desax MC. Severe isoniazid related sideroblastic anemia. *Hematol Rep* 2011;3(1):e2.
213. Saini N, Jacobson JO, Jha S, et al. The perils of not digging deep enough– uncovering a rare cause of acquired anemia. *Am J Hematol* 2012;87:413–416.
214. Schmitz LL, McClure JS, Litz CE, et al. Morphologic ve quantitative changes in blood ve marrow cells following growth factor therapy. *Am J Clin Pathol* 1994;101(1):67–75.
215. Singh NK, Nagendra S. Reversible neutrophil abnormalities related to supratherapeutic valproic acid levels. *Mayo Clin Proc* 2008;83:600.
216. Taegtmeier AB, Halil O, Bell AD, et al. Neutrophil dysplasia (acquired pseudo-pelger anomaly) caused by ganciclovir. *Transplantation* 2005;80(1): 127–130.
217. Wang E, Boswell E, Siddiqi I, et al. Pseudo-Pelger-Huet anomaly induced by medications: A clinicopathologic study in comparison with myelodysplastic syndrome-related pseudo-Pelger-Huet anomaly. *Am J Clin Pathol* 2011; 135(2):291–303.
218. Budde R, Schaefer HE. Smokers' dysmyelopoiesis—bone marrow alterations associated with cigarette smoking. *Pathol Res Pract* 1989;185(3):347–350.
219. Domingo-Claros A, Alonso E, Banda Ed Ede L. Schizophrenia ve refractory anaemia with ring sideroblasts. *Br J Haematol* 2004;125:543.
220. Michot F, Gut J. Alcohol-induced bone marrow damage. A bone marrow study in alcohol-dependent individuals. *Acta Haematol* 1987;78:252–257.
221. Rezuze WN, Anderson C, Pastuszak WT, et al. Arsenic intoxication presenting as a myelodysplastic syndrome: A case report. *Am J Hematol* 1991;36(4):291–293.
222. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic ve Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2017.
223. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–2498.
224. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential ve its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16.
225. Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al. MDS-associated somatic mutations ve clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015;126(21):2355–2361.
226. Nazha A, Sekeres MA, Gore SD, et al. Molecular testing in myelodysplastic syndromes for the practicing oncologist: Will the progress fulfill the promise? *Oncologist* 2015;20:1069–1076.
227. Shaver AC, Seigmiller AC. Nuances of morphology in myelodysplastic diseases in the age of molecular diagnostics. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12(5):448–454.
228. Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia ve hypocellular myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):97–104.
229. Shallis RM, Zeidan AM. More is less, less is more, or does it really matter? The curious case of impact of azacitidine administration schedules on outcomes in patients with myelodysplastic syndromes. *BMC Hematol* 2018;18:4.
230. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–2088.
231. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454–2465.
232. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. Genome sequencing as an alternative to cytogenetic analysis in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2021;384(10):924–935.
233. Rivera GA, Saramipour Behbahan I, Greenberg PL. Immune checkpoint pathways: Perspectives on myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma* 2016;57(5):995–1001.
234. Giagounidis AA, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, ve prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes ve del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004;18(1):113–119.
235. List A, Ebert BL, Fenaux P. A decade of progress in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Leukemia* 2018;32(7):1493–1499.
236. Hou HA, Tsai CH, Lin CC, et al. Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J* 2018;8:39.

237. Nazha A, Al-Issa K, Hamilton BK, et al. Adding molecular data to prognostic models can improve predictive power in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017;31:2848–2850.
238. Tefferi A, Gangat N, Mudireddy M, et al. Mayo Alliance prognostic model for myelodysplastic syndromes: Integration of genetic and clinical information. *Mayo Clin Proc* 2018;93(10):1363–1374.
239. Tefferi A, Lasho TL, Patnaik MM, et al. Targeted next-generation sequencing in myelodysplastic syndromes and prognostic interaction between mutations and IPSS-R. *Am J Hematol* 2017;92(12):1311–1317.
240. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015;126(2):233–241.
241. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: A proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood* 2020;136:157–170.
242. Navarro I, Ruiz MA, Cabello A, et al. Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients. *Leuk Res* 2006;30:971–977.
243. Nazha A, Narkhede M, Radvovitch T, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2016;30(11):2214–2220.
244. Voso MT, Gurnari C. Have we reached a molecular era in myelodysplastic syndromes? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):418–427.
245. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Abstract #61. American Society of Hematology Annual Meeting. 2021. Atlanta, GA. December 11, 2021.
246. Abel GA, Klepin HD, Magnavita ES, et al. Feasibility of peri-transfusion quality of life assessment for patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2020;136:25–26.
247. Tanasijevic AM, Revette A, Klepin HD, et al. Consensus minimum hemoglobin level above which patients with myelodysplastic syndromes can safely forgo transfusions. *Leuk Lymphoma* 2020;61(12):2900–2904.
248. Wood EM, McQuillen ZK. Outpatient transfusions for myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020(1):167–174.
249. Bruhn R, Karafin MS, Hilton JF, et al. Early and sustained improvement in fatigue-related quality of life following red blood cell transfusion in outpatients. *Qual Life Res* 2020;29(10):2737–2744.
250. Caocci G, La Nasa G, Efficace F. Health-related quality of life and symptom assessment in patients with myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2009;2:69–80.
251. Chan KLL, Mak WMV, Tam YH, et al. Factors affecting patient-reported outcomes after red blood cell transfusion in medical patients. *Transfusion* 2018;58:158–167.
252. St Lezin E, Karafin MS, Bruhn R, et al. Therapeutic impact of red blood cell transfusion on anemic outpatients: The RETRO study. *Transfusion* 2019;59:1934–1943.
253. Stanworth SJ, Killick S, McQuillen ZK, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: A feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol* 2020;189(2):279–290.
254. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica* 2016;101(6):781–788.
255. Trudeau JJ, He J, Rose E, et al. Content validity of patient-reported outcomes for use in lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Patient Rep Outcomes* 2020;4(1):69.
256. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, et al. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008;112(5):1089–1095.
257. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239–252.
258. Fung EB, Hartz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006;135(4):574–582.
259. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2011;154(4):521–524.
260. Zeidan AM, Pullarkat VA, Komrokji RS. Overcoming barriers to treating iron overload in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;117:57–66.
261. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: A meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014;167(5):720–723.
262. Zeidan AM, Giri S, DeVeaux M, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron chelation therapy on overall survival and disease progression in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2019;98:339–350.
263. Zeidan AM, Hendrick F, Friedmann E, et al. Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a Medicare population with myelodysplastic syndromes. *J Comp Eff Res* 2015;4:327–340.
264. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low- to intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;172:513–522.
265. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162(3):205–213.
266. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:283–299.
267. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237–2247.
268. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411–423.
269. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med* 2017;376:1540–1550.
270. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 2014;120(12):1838–1846.
271. Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): Phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e127–e136.
272. Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e117–e126.
273. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–340.
274. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–e93.
275. Bainschab A, Quehenberger F, Greinix HT, et al. Infections in patients with acute myeloid leukemia treated with low-intensity therapeutic regimens: Risk factors and efficacy of antibiotic prophylaxis. *Leuk Res* 2016;42:47–51.
276. Chung SJ, Miller RA, Permpalung N, et al. Fluoroquinolone prophylaxis reduces febrile neutropenia, bloodstream infections from mucosal translocations, and intensive care admissions in high risk hematological patients, a single center experience. *Leuk Lymphoma* 2019;60(2):488–492.
277. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in hematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018;76:20–37.
278. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004386.
279. Halpern AB, Lyman GH, Walsh TJ, et al. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:2790–2797.
280. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome—still an open question? *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):20–26.
281. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97(10):1459–1470.
282. Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020(1):426–433.
283. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood* 2019;133:1096–1107.
284. Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2017;35:1591–1597.
285. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: Proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997;99(2):344–351.
286. Westers TM, Alhan C, Chamuleau ME, et al. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment. *Blood* 2010;115:1779–1784.
287. Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: A systematic literature review. *Br J Haematol* 2019;184(2):134–160.
288. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: A meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89(1):67–71.
289. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803–811.
290. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: Results of a prospective randomized phase 3 trial by

- the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393–2400.
291. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, ve quality-of-life effects of erythropoietin ve granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: A randomized, controlled trial. *Blood* 2004;104(2):321–327.
 292. Gotlib J, Lavori P, Quesada S, et al. A phase II intra-patient dose-escalation trial of weight-based darbepoetin alfa with or without granulocyte-colony stimulating factor in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2009;84:15–20.
 293. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037–1046.
 294. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993;82(3):737–743.
 295. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549–557.
 296. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223–232.
 297. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, ve intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111(1):86–93.
 298. Santini V, Fenaux P, Giagounidis A, et al. Impact of somatic mutations on response to lenalidomide in lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia* 2021;35(3):897–900.
 299. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Transforming growth factor (TGF)-beta pathway as a therapeutic target in lower risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2019;33:1303–1312.
 300. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140–151.
 301. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACEMDS): A multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with longterm extension study. *Lancet Oncol* 2017;18:1338–1347.
 302. Komrokji RS, Mailloux AW, Chen DT, et al. A phase II multicenter rabbit anti-thymocyte globulin trial in patients with myelodysplastic syndromes identifying a novel model for response prediction. *Haematologica* 2014;99(7):1176–1183.
 303. Mollidrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002;137:156–163.
 304. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response ve survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2505–2511.
 305. Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, et al. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: A systematic review ve meta-analysis. *Haematologica* 2020;105:102–111.
 306. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: Clinical outcomes ve their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2018;2:1765–1772.
 307. Shalhis RM, Chokr N, Stahl M, et al. Immunosuppressive therapy in myelodysplastic syndromes: A borrowed therapy in search of the right place. *Expert Rev Hematol* 2018;11(9):715–726.
 308. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS ve MDS/MPN. *Blood* 2017;130(13):1514–1522.
 309. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, et al. Outcome of patients with low-risk ve intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: A report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer* 2015;121(6):876–882.
 310. Thepot S, Ben Abdelali R, Chevret S, et al. A randomized phase II trial of azacitidine +/- epoetin-beta in lower-risk myelodysplastic syndromes resistant to erythropoietic stimulating agents. *Haematologica* 2016;101(8):918–925.
 311. Tobiasson M, Dybedahl I, Holm MS, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low-and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer J* 2014;4:e189.
 312. Prebet T, Thepot S, Gore SD, et al. Outcome of patients with low-risk myelodysplasia after azacitidine treatment failure. *Haematologica* 2013;98:e18–e19.
 313. Prebet T, Cluzeau T, Park S, et al. Outcome of patients treated for myelodysplastic syndromes with 5q deletion after failure of lenalidomide therapy. *Oncotarget* 2017;8:81926–81935.
 314. Prebet T, Toma A, Cluzeau T, et al. Outcome of patients treated for myelodysplastic syndromes without deletion 5q after failure of lenalidomide therapy. *Oncotarget* 2017;8(23):37866–37874.
 315. Shalhis RM, Podotsev NA, Gowda L, et al. Cui bono? Finding the value of allogeneic stem cell transplantation for lower-risk myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2020;13:447–460.
 316. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579–585.
 317. Koreth J, Pidal J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: An international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2662–2670.
 318. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536–547.
 319. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35:1154–1161.
 320. Atallah E, Logan B, Chen M, et al. Comparison of patient age groups in transplantation for myelodysplastic syndrome: The Medicare coverage with evidence development study. *JAMA Oncol* 2020;6(4):486–493.
 321. Saber W, Cutler CS, Nakamura R, et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2013;122(11):1974–1982.
 322. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1878–1887.
 323. Tamari R, Chung SS, Papadopoulos EB, et al. CD34-selected hematopoietic stem cell transplants conditioned with myeloablative regimens ve antithymocyte globulin for advanced myelodysplastic syndrome: Limited graft-versus-host disease without increased relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2106–2114.
 324. Nakamura R, Saber W, Martens MJ, et al. Biologic assignment trial of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients 50–75 years of age with advanced myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2021;39(30):3328–3339.
 325. Kroger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacitidine treatment ve allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (Vidaza Allo Study). *J Clin Oncol* 2021;39:3318–3327.
 326. Festuccia M, Deeg HJ, Gooley TA, et al. Minimal identifiable disease ve the role of conditioning intensity in hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome ve acute myelogenous leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1227–1233.
 327. Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Comparison of intensive chemotherapy ve hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndromes: A study of the myelodysplastic syndrome subcommittee of the chronic malignancies working party of the european society for blood ve marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(9):1615–1620.
 328. Robin M, Porcher R, Zinke-Cerwenka W, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: A retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(2):1081.
 329. Yahng SA, Kim M, Kim TM, et al. Better transplant outcome with pre-transplant marrow response after hypomethylating treatment in higher-risk MDS with excess blasts. *Oncotarget* 2017;8:12342–12354.
 330. Zeidan AM, Davidoff AJ, Long JB, et al. Comparative clinical effectiveness of azacitidine versus decitabine in older patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2016;175:829–840.
 331. Zeidan AM, Stahl M, Hu X, et al. Long-term survival of older patients with MDS treated with HMA therapy without subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2018;131(7):818–821.
 332. Grinblatt DL, Sekeres MA, Komrokji RS, et al. Patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine in clinical practice: The AVIDA registry. *Leuk Lymphoma* 2015;56:887–895.
 333. Breccia M, Loggisci G, Salaroli A, et al. 5-azacitidine efficacy ve safety in patients aged >65 years with myelodysplastic syndromes outside clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1558–1560.
 334. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1850–1856.
 335. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome ve acute myeloid leukemia. *BMC Hematol* 2018;18:3.
 336. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794–1803.
 337. Lubbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate-or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: Final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research ve Treatment of Cancer Leukemia Group ve the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1987–1996.
 338. Martin MG, Walgren RA, Procknow E, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2009;84(9):560–564.
 339. Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, et al. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci*

- 2012;103(10):1839–1847.
340. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429–2440.
 341. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: The alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3842–3848.
 342. Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014;124:2705–2712.
 343. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes ve low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25:1147–1152.
 344. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2017;49(2):204–212.
 345. Traina F, Visconte V, Elson P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia ve related neoplasms. *Leukemia* 2014;28:78–87.
 346. Idossa D, Lasho TL, Finke CM, et al. Mutations ve karyotype predict treatment response in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2018;93: 1420–1426.
 347. Takahashi K, Patel K, Bueso-Ramos C, et al. Clinical implications of TP53 mutations in myelodysplastic syndromes treated with hypomethylating agents. *Oncotarget* 2016;7:14172–14187.
 348. Tobinsson M, Abdulkadir H, Lennartsson A, et al. Comprehensive mapping of the effects of azacitidine on DNA methylation, repressive/permisive histone marks ve gene expression in primary cells from patients with MDS ve MDS-related disease. *Oncotarget* 2017;8:28812–28825.
 349. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117(12):2697–2702.
 350. Mahfouz RZ, Jankowska A, Ebrahem Q, et al. Increased CDA expression/ activity in males contributes to decreased cytidine analog half-life ve likely contributes to worse outcomes with 5-azacytidine or decitabine therapy. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):938–948.
 351. Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled trial of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2021;39:1426–1436.
 352. Savona MR, Odenike O, Amrein PC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine ve cedazuridine in myelodysplastic syndromes: A multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e194–e203.
 353. Ball B, Komrokji RS, Ades L, et al. Evaluation of induction chemotherapies after hypomethylating agent failure in myelodysplastic syndromes ve acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018;2(16):2063–2071.
 354. Prebet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3322– 3327.
 355. Yee KW, Brandwein J, Schimmer AD, et al. Salvage induction chemotherapy after azacitidine treatment failure in patients who received azacitidine as a bridge to allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2014;166(2):303–306.
 356. Cheria MA, Tibes R, Gao F, et al. A study of high-dose lenalidomide induction ve low-dose lenalidomide maintenance therapy for patients with hypomethylating agent refractory myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2535–2540.
 357. Kim H, Lee JH, Lee WS, et al. Lenalidomide as a second-line therapy after failure of hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2019;186:e151–e155.
 358. Apuri S, Al Ali N, Padron E, et al. Evidence for selective benefit of sequential treatment with hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(4):211–214.
 359. Duong VH, Bhatnagar B, Zandberg DP, et al. Lack of objective response of myelodysplastic syndromes ve acute myeloid leukemia to decitabine after failure of azacitidine. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1718–1722.
 360. Harel S, Cherait A, Berthon C, et al. Outcome of patients with high risk myelodysplastic syndrome (MDS) ve advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure. *Leuk Res* 2015;39:501–504.
 361. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med* 2018;24(7):1015–1023.
 362. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis ve blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477–2487.
 363. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52(11):1219–1226.
 364. Steensma DP, Ebert BL. Clonal hematopoiesis after induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1244–1245.
 365. Steensma DP, Abedi M, Bejar R, et al. Connect MDS/AML: Design of the myelodysplastic syndromes ve acute myeloid leukemia disease registry, a prospective observational cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:652.
 366. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Difference in clinical features between Japanese ve German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005;106:2633–2640.
 367. Naqvi K, Jabbar E, Bueso-Ramos C, et al. Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral ve tertiary care centers. *Blood* 2011;118:4690–4693.
 368. Zeidan AM, Xu M, Steensma DP. The importance of erythroblast enumeration in myeloid neoplasia. *Ann Hematol* 2017;96(2):329–330.
 369. Herbig M, Jacobi A, Wobus M, et al. Machine learning assisted real-time deformability cytometry of CD34+ cells allows to identify patients with myelodysplastic syndromes. *Sci Rep* 2022;12(1):870.
 370. Nagata Y, Zhao R, Awada H, et al. Machine learning demonstrates that somatic mutations imprint invariant morphologic features in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2020;136(20):2249–2262.
 371. Cluzeau T, Sebert M, Rahme R, et al. Eprenetapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes ve acute myeloid leukemia: A phase II study by the groupe francophone des myelodysplasies (GFM). *J Clin Oncol* 2021;39(14):1575–1583.
 372. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Eprenetapopt (APR-246) ve Azacitidine in TP53-Mutant Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1584–1594.
 373. Sallman D, Asch A, Kambhampati S, et al. AML-196: The first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab in combination with azacitidine is well tolerated ve effective in AML patients: Phase 1b results. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021;21:S290.
 374. Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy ve safety of sabatolimab (MBG453) in combination with hypomethylating agents (HMAs) in patients (Pts) with very high/high-risk myelodysplastic syndrome (vHR/HR-MDS) ve acute myeloid leukemia (AML): Final analysis from a phase 1b study. *Blood* 2021;138:244–244.
 375. Foran JM, DiNardo CD, Watts JM, et al. Ivosidenib (AG-120) in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome: Updated enrollment of a phase 1 dose escalation ve expansion study. *Blood* 2019;134:4254– 4254.
 376. Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, et al. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: A phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. *Lancet Haematol* 2020;7(4):e309–e319.
 377. Azizi A, Ediriwickrema A, Dutta R, et al. Venetoclax ve hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: A retrospective evaluation of a real-world experience. *Leuk Lymphoma* 2020;61(11):2700–2707.
 378. Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, et al. Venetoclax ve hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. *Blood Adv* 2020;4(13):2866–2870.
 379. Cortes J, Garcia-Manero G, Sasaki K, et al. Activity of venetoclax-based therapy in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2019;134:1726–1726.
 380. Wei AH, Garcia JS, Borate U, et al. A Phase 1b study evaluating the safety ve efficacy of venetoclax in combination with azacitidine in treatment-naïve patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2019;134:568–568.
 381. Zeidan AM, Pollyea DA, Garcia JS, et al. A phase 1b study evaluating the safety ve efficacy of venetoclax as monotherapy or in combination with azacitidine for the treatment of relapsed/refractory myelodysplastic syndrome. *Blood* 2019;134:565–565.
 382. Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, et al. A randomized phase I clinical ve biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: A NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):252–260.
 383. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) ve multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia ve high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010;28(28):4339–4345.
 384. Macdonald DA, Assouline SE, Brandwein J, et al. A phase I/II study of sorafenib in combination with low dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Trial IND.186. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):760–766.
 385. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) ve 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2015;90(4):276–281.
 386. Asayama T, Tamura H, Ishibashi M, et al. Functional expression of Tim-3 on blasts ve clinical impact of its ligand galectin-9 in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 2017;8(51):88904–88917.
 387. Sakuishi K, Jayaraman P, Behar SM, et al. Emerging Tim-3 functions in antimicrobial ve tumor immunity. *Trends Immunol* 2011;32(8):345–349.
 388. Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, et al. Imetelstat achieves meaningful ve durable transfusion independence in high transfusion-burden patients with lower-risk myelodysplastic syndromes in a phase II study. *J Clin Oncol* 2021;39(1):48–56.
 389. Henry DH, Glaspy J, Harrup R, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study. *Am J Hematol* 2022;97(2):174–184.



S. Vincent Rajkumar ve Shaji Kumar

Çevirenler : Esmâ Nur Kaplan Tüzün, Musa Barış Aykan

GİRİŞ

Plazma hücreli neoplazmlar; önemi belirlenmemiş monoklonal gammopati (MGUS), smoldering multiplmyelom (SMM), multipl miyelom (MM) ve Waldenströmmakroglobulinemisini (WM) içeren bir spektrumdur. Spektrumun bir ucunda MGUS asemptomatik bir premalignite olarak bulunurken diğer uca MM ve WM malignite olarak yer almaktadır. SMM, benzer klinik özellikleri paylaşan ancak bazıları premalignite (MGUS) bazıları malignite (MM) özellikleri taşıyan heterojen bir gruptur. Bu hastalıklara ek olarak, plazma hücrelerinin salgıladığı antikorların (immünoglobulinler) klonal premalign veya malign proliferasyonu, salgılanan antikorun kendine özgü fiziksel veya işlevsel özelliklerine bağlı olarak çok sayıda iyi bilinen başka hastalığa yol açabilir. Bu kategorideki önemli hastalıklar arasında kriyoglobulinemi, immünoglobulin hafif zincir amiloidozu (AL) ve hafif zincir depo hastalığı bulunmaktadır (Tablo 74.1).1

Tek bir klonal kaynaklandıkları için plazma hücreli neoplazmlarda salgılanan antikorlar elektroforetik ve immünolojik olarak homojendir (monoklonal proteinler). Aynı ağır ve hafif zincir immünoglobulin tiplerini paylaşırlar ve protein elektroforezinde veya immünoelektroforezde kolayca tanımlanabilirler. Tek bir klonal kaynaklandıkları için plazma hücreli neoplazmlarda salgılanan antikorlar elektroforez görünümünde ve immünolojik olarak homojendir (monoklonal proteinler). Aynı ağır veya hafif zincir immünoglobulin tiplerini paylaşırlar ve protein elektroforezinde veya immünoelektroforezde kolayca tanımlanabilirler. Monoklonal proteinler genellikle M proteinleri olarak adlandırılan miyelom proteinleri veya paraproteinlerdir. MM'li hastaların çoğunda ve MGUS'li hastaların yaklaşık üçte birinde, immünoglobulin ağır zincirlerine bağlanmadan dolaşan monoklonal serbest hafif zincirlerin (FLC) aşırı salgılanması söz konusudur. Bazı hastalarda ağır zincir ekspresyonu tamamen kaybolur ve sadece monoklonal serbest hafif zincirler (FLC) (genellikle Bence Jones proteinleri olarak adlandırılır) salgılanır. Nadiren, sadece ağır zincirler salgılanır ve ağır zincir hastalıkları (HCD'ler) ortaya çıkar. MM'li hastaların yaklaşık %2'si tanımlanabilir hiçbir immünoglobulin salgılamaz ("non-sekretuar miyelom").

Plazma hücreli neoplazmlar, plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve M proteinlerinin salgılanması olarak tanımlanır. Plazma hücrelerinin poliklonal çoğalmasına neden olan ve aşırı poliklonal immünoglobulin üretimi ile sonuçlanan reaktif süreçlerden (enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar) ayırt edilmelidirler. Monoklonal ve poliklonal proteinler; serum protein elektroforezi veya immünoelektroforezde kolayca ayırt edilebilir. Kemik iliği incelemesinde, diğer B hücreli neoplazmlarda olduğu gibi, monoklonal plazma hücreleri bozuklukları "hafif zincir kusuru" sergiler; neredeyse tüm plazma hücreleri kappa veya lambda hafif zincirleri açısından homojen olarak boyanır ve bu neoplastik bir klonal proliferatif süreçten kaynaklandıklarını gösterir. Bunun aksine, reaktif süreçlerden kaynaklanan poliklonal plazma hücreli proliferasyonu, kappa ve lambda hafif zincir ekspresyon eden hücrelerin birleşimi olacaktır.

MULTİPL MYELOM

Tanım

2014 yılından önce multipl miyelom tanısı için kemik iliğinde klonal plazma hücreli proliferasyonu ve spesifik uç organ hasarının birlikte gösterilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, diğer malignitelerin aksine, multipl miyelom klinik artı patolojik bir tanı idi. Tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bir dönemde bu tanımla ilgili önemli bir sorun, ciddi kemik iliği tutulumu olan veya monoklonal protein yükü yüksek olan hastaların uç organ hasarı oluşana kadar bekleniyor olmasıydı. Tedavi seçenekleri arttıkça ve çalışmalardan elde edilen veriler erken tedavinin fayda sağladığını gösterdikçe, tanı kriterlerinin gözden geçirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Uç organ hasarı olmayan ve ilerleme riski taşıyan hastaların doğru bir şekilde tanımlanması bu konuda gelişme sağlamıştır. Bu nedenle, 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) multipl miyelom tanı kriterlerini revize ederek, hastalığı tanımlamak için klasik uç organ hasarına ek olarak spesifik biyobelirteçlerin kullanılmasını önermiştir.

Multipl miyelom tanısı için kemik iliğinde %10 veya daha fazla klonal plazma hücreli (BMPC) ve/veya biyopsi ile kanıtlanmış bir plazmositomavariğine ek olarak aşağıdaki multipl miyelom tanımlayıcı olaylardan (MDE) bir veya daha fazlası gerekmektedir: alta yatan plazma hücreli hastalığına bağlı gelişen uç organ hasarı (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları) kanıtı, kemik iliğinde %60 veya daha fazla klonal plazma hücreli, serum tutulan/ tutulmayan FLC oranı ≥ 100 (tutulan FLC düzeyinin ≥ 100 mg/L olması şartıyla) veya manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) >1 fokal lezyon (5 mm veya daha büyük) bulunmasıdır (bkz. Tablo 74. 1). 2-8 Yeni tanı kriterleri, miyeloma ait kemik hastalığını teşhis etmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) kullanımına izin vermektedir. Bu değişiklikler erken teşhis koyma imkanını artırmakta ve yüksek risk altındaki hastalarda uç organ hasarının gelişmesini önlemek için etkili tedaviyi başlatılmasına olanak sağlamaktadır. 9-13

İnsidans ve Prevalans

Multipl miyelom, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Olmsted County, Minnesota'da yapılan bir çalışmada (2000 yılındaki Birleşik Devletler nüfusuna göre yaş düzeltmesi yapılmış) yıllık insidans 100.000'de 4,3'tür (%95 güven aralığı [CI], 100.000'de 3,0 ila 5,5). 14 Bu çalışma da, Poisson regresyon analizi kullanılarak bakılmış ve 6dekad boyunca insidans oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında yaklaşık 35.000 yeni vakanın ortaya çıkması beklenmektedir. 15 Bu sayılar son on yılda artmış gibi görünse de, bu farklılık muhtemelen hastalık şüphesinde ve farklı dalımda artış, hastalık tespitinde artış ve tanı kriterlerine getirilen değişiklikler sayesinde oluşmuştur.

klonal kemik iliği tutulumu olan belirgin soliterplazmositomlu hastaların minimal kemik iliği tutulumu olan soliterplazmositom olduğu kabul edilir (bkz. Tablo 74.1). Soliterplazmositomlu hastalarda 3 yıl içinde nüks veya MM'ye ilerleme riski yaklaşık %10 iken, soliterplazmositom ve minimal ilik tutulumu olan hastalarda %20 ila %60'tır. Soliter kemik plazmositomu ile karşılaştırıldığında soliterkstramedüllerplazmositomlu hastalardaprognoz genellikle daha iyidir. Radyasyon tedavisinden 1 yıl veya daha uzun bir süre sonra M proteininin devam etmesi, soliter kemik plazmositomu olan hastalarda MM'ye ilerleme olasılığının artışıyla ilişkilendirilmiştir.³³² Başlangıçta anormal bir FLC oranı veya radyasyon sonrası kalıcı anormal FLC oranı, artmış ilerleme riski için belirteçtir.³³³

TEDAVİ

Tedavi, tutulan bölgeye 40 ila 50 Gy aralığında radyasyon verilmesinden oluşur. Soliterplazmositom ve minimal ilik tutulumu olan hastalar da aynı şekilde tutulan bölgeye radyasyon tedavisi ile tedavi edilir ve ardından gözleme alınırlar. Adjuvan kemoterapinin kanıtlanmış bir yararı yoktur. MM'a ilerleme genellikle ilk 3 yıl içinde görülür; ancak hastalar adjuvan dönemde süresiz olarak takip edilmelidir.

POEMS SENDROMU

POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plazma hücre bozukluğu, cilt değişiklikleri) Tablo 74.1'de listelenen kriterlerle tanımlanır.³³⁴ Nadir görülen, atipik bir plazma hücre proliferatif bozukluğudur. Neredeyse tüm hastalarda osteosklerotik lezyonlar ya da Castleman hastalığı vardır. Başlıca klinik özellikler ağırlıklı olarak motor kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, sklerotik kemik lezyonları ve hepatomegali, hiperpigmentasyon, hipertrikoz, jinekomasti, testiküler atrofi, çomak parmak, polisitemi, trombositoz ve Castleman hastalığı gibi anormalliklerdir. Sendromun patogenezi net değildir, ancak azından kısmen sitokin aracılığıyla görülmektedir ve yüksek VEGF seviyeleri yaygın olarak bulunur. POEMS sendromu indolent veya fulminanseyredebilir. 99 hastayı kapsayan bir çalışmada, medyan sağkalım 14 yıl olmuştur.⁷ Lezyonlar sınırlı bir alandaysa, radyasyon tedavisi (40-50 Gy) hastaların %50'sinden fazlasında klinik semptom ve bulgularla önemli ölçüde iyileşme sağlar.³³⁴ Yaygın osteosklerotik lezyonları olan hastalar için tedavi MM'yebenzersizdir ve kök hücre nakline uygunluğa bağlıdır. Uygun hastalarda, OKİT önemli yanıtlar sağlamıştır. Agresif fiziksel ve mesleki terapi de dahil olmak üzere destekleyici bakım, tedavinin önemli bir bileşenidir.

KAYNAKLAR

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification ve management. *Am J Hematol* 2020;95(5):548–567.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–e548.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003;102(10):3759–3764.
- Gobbi PG, Baldini L, Broglio C, et al. Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: A survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clin Cancer Res* 2005;11(5):1786–1790.
- Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A, et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance ve indolent Waldenström's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: Proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4662–4668.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):110–115.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: Definitions ve long-term outcome. *Blood* 2003;101(7):2496–2506.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21(6):285–299.
- Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365(5):474–475.
- Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(4):941–946.
- Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, et al. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia* 2015;29(3):751–753.
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1606–1610.
- Kastritis E, Moullopoulos LA, Terpos E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(12):2402–2403.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101(11):2667–2674.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33.
- Greenberg AJ, Vachon CM, Rajkumar SV. Disparities in the prevalence, pathogenesis ve progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance ve multiple myeloma between blacks ve whites. *Leukemia* 2012;26(4):609–614.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78(1):21–33.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564–569.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354(13):1362–1369.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics ve cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. *Cancer Res* 2004;64(4):1546–1558.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351(18):1860–1873.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: Evolving genetic events ve host interactions. *Nature Rev Cancer* 2002;2(3):175–187.
- Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001;20(40):5611–5622.
- Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002;100(4):1417–1424.
- Jego G, Bataille R, Geffroy-Luseau A, et al. Pathogen-associated molecular patterns are growth ve survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* 2006;20(6):1130–1137.
- Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, et al. Toll-like receptors mediate proliferation ve survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2006;20(6):1138–1144.
- Mantovani A, Garlanda C. Inflammation ve multiple myeloma: The Toll connection. *Leukemia* 2006;20(6):937–938.
- van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Bloem AC. Growth factors ve antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19(12):2177–2185.
- Passweg J, Thiel G, Bock HA. Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(12):2461–2465.
- Ladgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* 2009;113(22):5412–5417.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418–5422.
- Misund K, Keane N, Stein CK, et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34(1):322–326.
- Bustoros M, Park J, Salem KZ, et al. Next generation sequencing identifies smoldering multiple myeloma patients with a high risk of disease progression. *Blood* 2017;130:392.
- Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: Incidence increases from MGUS to relapsed myeloma ve is related to prognosis ve disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006;108(5):1724–1732.
- Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012;120(5):1067–1076.
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis

- sis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, ve primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2210–2216.
37. Galea HR, Cogne M. GM-CSF ve IL-12 production by malignant plasma cells promotes cell-mediated immune responses against monoclonal Ig determinants in a light chain myeloma model. *Clin Exp Immunol* 2002;129(2):247–253.
 38. Vacca A, Ria R, Ribatti D, et al. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis ve growth in multiple myeloma. *Haematologica* 2003;88(2):176–185.
 39. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 2003;101(5):1715–1717.
 40. Kumar S, Witzig TE, Timm M, et al. Bone marrow angiogenic ability ve expression of angiogenic cytokines in myeloma: Evidence favoring loss of marrow angiogenesis inhibitory activity with disease progression. *Blood* 2004;104(4):1159–1165.
 41. Sezer O. Myeloma bone disease: Recent advances in biology, diagnosis, ve treatment. *Oncologist* 2009;14(3):276–283.
 42. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1921–1925.
 43. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655–1664.
 44. Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2483–2494.
 45. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: Impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012;119(9):2100–2105.
 46. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities ve risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(8):1738–1744.
 47. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation ve free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 2006;81(12):1575–1578.
 48. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma ve related disorders: An International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J* 2021;11(2):24.
 49. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma ve related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–224.
 50. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with upfront autologous transplantation. *Blood* 2011;118(23):5989–5995.
 51. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 2015;5(10):e365.
 52. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma ve the road to personalised medicine. *Lancet Oncol* 2011;12(7):617–619.
 53. Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The molecular characterization ve clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. *Leukemia* 2009;23(11):1941–1956.
 54. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–3420.
 55. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863–2869.
 56. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, ve survival. *Cancer* 1975;36(3):842–854.
 57. Binder M, Nandakumar B, Rajkumar SV, et al. Mortality trends in multiple myeloma after the introduction of novel therapies in the United States. *Leukemia* 2022;36(3):801–808.
 58. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation ve maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib ve dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia* 2014;28(3):690–693.
 59. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before ve after high-dose therapy in myeloma: Long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32(2):383–390.
 60. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: A clash of philosophies. *Blood* 2011;118(12):3205–3211.
 61. Moreau P, Rajkumar SV. Multiple myeloma—translation of trial results into reality. *Lancet* 2016;388(10040):111–113.
 62. Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, et al. Defining cure in multiple myeloma: A comparative study of outcomes of young individuals with myeloma ve curable hematologic malignancies. *Blood Cancer J* 2018;8(3):26.
 63. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: Cure vs control. *Mayo Clin Proc* 2008;83(10):1142–1145.
 64. Flores-Montero J, Flores LS, Paiva B, et al. Next generation flow (NGF) for highly sensitive ve standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(10):2094–2103.
 65. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood* 2014;123(20):3073–3079.
 66. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response ve minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–e346.
 67. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):29–37.
 68. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed ve refractory multiple myeloma: A randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123(12):1826–1832.
 69. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, ve consolidation therapy after, double autologous stemcell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376(9758):2075–2085.
 70. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, ve lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119(19):4375–4382.
 71. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide ve dexamethasone vs. lenalidomide ve dexamethasone induction followed by lenalidomide ve dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: Results of the randomised phase III SWOG trial S0777. *Lancet* 2017;389:519–527.
 72. Brinchen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, ve dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A multicenter, phase 2 study. *Blood* 2014;124(1):63–69.
 73. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, ve dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–152.
 74. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–1331.
 75. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–631.
 76. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–1634.
 77. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–756.
 78. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S. Panobinostat plus bortezomib ve dexamethasone versus placebo plus bortezomib ve dexamethasone in patients with relapsed or relapsed ve refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–1206.
 79. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide ve dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–1822.
 80. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide ve low-dose dexamethasone versus pomalidomide ve low-dose dexamethasone in patients with relapsed ve refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–2107.
 81. Chari A, Vogl DT, Gaviatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;381:727–738.
 82. Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival ve toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125(13):2068–2074.
 83. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan ve prednisone plus thalidomide versus melphalan ve prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomised trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209–1218.
 84. Hulin C, acon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan ve prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3664–3670.
 85. Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, et al. Oral melphalan ve prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan ve prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825–831.
 86. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan ve prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116(9):1405–1412.
 87. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3160–3166.
 88. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: Results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011;86(1):16–22.
 89. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide ve dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–917.
 90. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan ve prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl*

- J Med* 2008;359:906–917.
91. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan ve prednisone compared with melphalan ve prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up ve impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2259–2266.
 92. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341(21):1565–1571.
 93. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003;1(3):194–205.
 94. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization ve engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21(9):2035–2042.
 95. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114(9):1729–1735.
 96. Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement ve guidelines regarding the current status of stem cell collection ve high-dose therapy for multiple myeloma ve the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009;23(10):1904–1912.
 97. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *Clin Oncol* 2009;27(30):5008–5014.
 98. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3269–3276.
 99. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active ve well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24(11):1934–1939.
 100. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib ve lenalidomide: Comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–2975.
 101. Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327(5971):1345–1350.
 102. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 ve IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014;343(6168):301–305.
 103. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of ikaros proteins. *Science* 2014;343(6168):305–309.
 104. Parmar T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 1999;5(5):582–585.
 105. Adams J. Proteasome inhibitors as new anticancer drugs. *Curr Opin Oncol* 2002;14(6):628–634.
 106. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, et al. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(3):630–639.
 107. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(26):2609–2617.
 108. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(24):2487–2498.
 109. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide ve dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): The phase 3 tourmaline-MM1 study (NCT01564537). *Blood* 2015;126(23):727. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.727.727>.
 110. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed ve refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120(14):2817–2825.
 111. Brinchen S, Mina R, Petrucci MT, et al. Once-weekly versus twice-weekly carfilzomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A pooled analysis of two phase I/II studies. *Haematologica* 2019;104(8):1640–1647.
 112. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207–1219.
 113. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Single-agent daratumumab in heavily pre-treated patients with multiple myeloma: An open-label, international, multicentre phase 2 trial (Sirius). *Lancet* 2016;387(10027):1551–1560.
 114. Hideshima T, Bradner JE, Wong J, et al. Small-molecule inhibition of proteasome ve aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(24):8567–8572.
 115. San-Miguel JF, Richardson PG, Gunther A, et al. Phase Ib study of panobinostat ve bortezomib in relapsed or relapsed ve refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:3696–3703.
 116. Rajkumar SV. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1178–1179.
 117. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Simonova M, et al. Weekly selinexor, bortezomib, ve dexamethasone (SvD) versus twice weekly bortezomib ve dexamethasone (Vd) in patients with multiple myeloma (MM) after one to three prior therapies: Initial results of the phase III BOSTON study. Abstract presented at: ASCO Annual Meeting 2020:A8501.
 118. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017;130:2401–2409.
 119. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: A reality check. *Lancet* 2019;394(10195):281–283.
 120. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–1737.
 121. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed ve refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705–716.
 122. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleu-cel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARITUDE-1): A phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314–324.
 123. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): A two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):207–221.
 124. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3892–3901.
 125. Kumar S, Rajkumar SV. BiTEing the tumor. *J Clin Oncol* 2020;38(18):2077–2079.
 126. Lakshman A, Kumar SK. Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies, ve antibody-drug conjugates for multiple myeloma: An update. *Am J Hematol* 2022;97(1):99–118.
 127. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021;398(10301):665–674.
 128. Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, et al. Preclinical activity ve determinants of response of the GPRC5DxCD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma. *Blood Adv* 2021;5(8):2196–2215.
 129. Björklund CC, Kang J, Amatangelo M, et al. Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor ve immunostimulatory activities in lenalidomide- ve pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN. *Leukemia* 2020;34(4):1197–1201.
 130. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621–4629.
 131. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction ve maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–2955.
 132. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232. *Blood* 2007;110(11):77. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.77.77>.
 133. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006;108:799.
 134. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, ve dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120(8):1589–1596.
 135. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118(22):5752; quiz 5982.
 136. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: Results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127(21):2569–2574.
 137. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide ve dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin ve dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015;29:1721–1729.
 138. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, ve dexamethasone with or without daratumumab before ve after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10192):29–38.
 139. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone for transplant-eligible newly

- diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136(8):936–945.
140. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib ve dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23(7):1337–1341.
 141. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: Early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007;138(2):176–185.
 142. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total therapy 3 for multiple myeloma: Prognostic implications of cumulative dosing ve premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide ve dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010;116(8):1220–1227.
 143. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. Superior results of total therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010;115(21):4168–4173.
 144. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J. Bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus bortezomib/thalidomide/prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) versus bortezomib/prednisone (VP): A randomised trial in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years. *Lancet Oncol* 2010;11(10):934–941.
 145. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5101–5109.
 146. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12(5):431–440.
 147. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide ve low-dose dexamethasone as a front-line treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012;120(9):1801–1809.
 148. Zingone A, Kwok ML, Manasanch EE, et al. Phase II clinical ve correlative study of carfilzomib, lenalidomide, ve dexamethasone followed by lenalidomide extended dosing (CRD-R) induces high rates of MRD negativity in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *Blood* 2013;122(21):538.
 149. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide ve dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1317–1330.
 150. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, ve thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: Updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112(8):3107–3114.
 151. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3921–3929.
 152. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Phase 3 study (CLARION) of carfilzomib, melphalan, prednisone (KMP) v bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2019;17:e26–e27.
 153. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab plus bortezomib, melphalan, ve prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, ve prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) ineligible for transplant (ALCYONE). *Blood* 2017;130:LBA-4.
 154. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, ve dexamethasone versus lenalidomide ve dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAiA): Overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1582–1596.
 155. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, ve dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2021;137(26):3616–3628.
 156. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation ve chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335(2):91–97.
 157. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875–1883.
 158. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy ve autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: Long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9227–9233.
 159. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: Final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006;24(6):929–936.
 160. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation ve maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895–905.
 161. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1617–1629.
 162. Cavo M, Hajek R, Pantani L, et al. Autologous stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: Second interim analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood* 2017;130:397.
 163. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–1320.
 164. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, ve lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e456–e468.
 165. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: Long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood* 2020;136(Supplement 1):39.
 166. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, et al. Autologous stem cell transplantation in 716 patients with multiple myeloma: Low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplantation, ve impact of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clin Proc* 2008;83(10):1131–1135.
 167. Moreau P, Rajkumar SV. "Should all eligible patients with multiple myeloma receive autologous stem-cell transplant as part of initial treatment?" *Leukemia Res* 2012;36(6):677–681.
 168. Fermand JP, Ravaud P, Chevrete S, et al. High-dose therapy ve autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92(9):3131–3136.
 169. Facon T, Mary JY, Harousseau JL, et al. Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM). Preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM) protocol. *Blood* 1996;88(Suppl 1):685a.
 170. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: A phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 2015;126(23):391.
 171. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stemcell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2495–2502.
 172. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2434–2441.
 173. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol* 2016;173(5):731–741.
 174. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival ve overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: An analysis of phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood* 2017;130(Supplement 1):401.
 175. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) ve dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem Autohct with Len maintenance (TAM) ve Autohct with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): Primary results from the randomized phase III trial of the Blood ve Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702–StAMINA Trial). *Blood* 2016;128(22):LBA-1–LBA.
 176. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, ve maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol* 2019;37(7):589–597.
 177. Regelink JC, van Roessel CH, van Galen KP, et al. Long-term follow-up of tandem autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(35):e741–e743.
 178. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356(11):1110–1120.
 179. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: Long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3016–3022.
 180. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haematopoietic stemcell transplantation followed by allogeneic or autologous haematopoietic stemcell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): A phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1195–1203.
 181. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison

- of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107(9):3474–3480.
182. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112(9):3591–3593.
 183. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
 184. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.
 185. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.
 186. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, ve dexamethasone with or without daratumumab ve autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1378–1390.
 187. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan ve autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):8001.
 188. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10168):253–264.
 189. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):867–874.
 190. Rajkumar SV, Kyle RA. Progress in myeloma – a monoclonal breakthrough. *N Engl J Med* 2016;375(14):1390–1392.
 191. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357(21):2123–2132.
 192. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133–2142.
 193. Weber D, Knight R, Chen C, et al. Prolonged overall survival with lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH Ann Meeting Abstracts* 2007;110(11):412.
 194. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed ve refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–1066.
 195. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, ve dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361–2371.
 196. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide ve dexamethasone versus pomalidomide ve dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–812.
 197. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, ve daratumumab versus carfilzomib ve dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396(10245):186–197.
 198. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood ve Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2475–2482.
 199. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1327–1337.
 200. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, ve dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):781–794.
 201. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed ve relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5713–5719.
 202. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib ve dexamethasone versus bortezomib ve dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A mixed, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27–38.
 203. Mailankody S, Jakubowiak AJ, Httut M, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). *J Clin Oncol* 2020;38(15):8504.
 204. Bahlis NJ, Raje NS, Costello C, et al. Efficacy ve safety of elranatamab (PF- 06863135), a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl.8006):8006.
 205. Zonder JA, Richter J, Bumma N, et al. Early, deep, ve durable responses, ve low rates of cytokine release syndrome with REGN5458, a BCMAxCD3 bispecific monoclonal antibody, in a phase 1/2 first-in-human study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2021;138 (Supplement 1):160.
 206. Costa LJ, Wong SW, Bermúdez A, et al. First clinical study of the B-cell maturation antigen (BCMA) 2+1 T cell engager (TCE) CC-93269 in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Interim results of a phase 1 multicenter trial. *Blood* 2019;134(Supplement 1):143.
 207. Kumar S, D'Souza A, Shah N, et al. A phase 1 first-in-human study of Tnb- 383B, a BCMA x CD3 bispecific T-cell redirecting antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(Supplement 1):900.
 208. Krishnan AY, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Updated phase 1 results from monumentAL-1: First-in-human study of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138:158.
 209. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, et al. Ceovostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity ve manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated results from an ongoing phase I study. *Blood* 2021;138(Supplement 1):157.
 210. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986;105(1):8–11.
 211. Gertz MA, Garton JB, Greipp PR, et al. A phase II study of high-dose methylprednisolone in relapsing or relapsed multiple myeloma. *Leukemia* 1995;9(12):2115–2118.
 212. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations ve survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22(5):1044–1052.
 213. Melton LJ III, Kyle RA, Achenbach SJ, et al. Fracture risk with multiple myeloma: A population-based study. *J Bone Mineral Res* 2005;20(3):487–493.
 214. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(8):488–493.
 215. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91(7):1191–1200.
 216. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7(5):377–387.
 217. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108(10):3289–3294.
 218. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line ve ongoing treatment with zoledronic acid improves overall survival in patients with multiple myeloma: Results of the MRC IX randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9757):1989–1999.
 219. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3719–3736.
 220. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2464–2472.
 221. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): Secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(8):743–752.
 222. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction ve maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood* 2012;119(23):5374–5383.
 223. Rajkumar SV. Zoledronic acid in multiple myeloma: MRC Myeloma IX. *Lancet* 2010;376(9757):1965–1966.
 224. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1047–1053.
 225. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(1):48–58.
 226. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527–534.
 227. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91(7):968–971.

228. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast ve prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125–1132.
229. Raju Nea. An international, randomized, double blind trial comparing denosumab with zoledronic acid (ZA) for the treatment of bone disease in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma. Abstract presented at: 16th International Myeloma Workshop (IMW); March 1–4, 2017; New Delhi, India, Abstract 546 2017.
230. Fournier DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty ve kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):21–30.
231. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361(6):569–579.
232. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361(6):557–568.
233. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: A URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia* 2012;26(12):2517–2520.
234. Drayson MT, Bowcock S, Planché T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1760–1772.
235. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364(24):2365–2366.
236. Kyle RA, Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 22 nd ed. W. B. Saunders; 2004:1184–1195.
237. Rajkumar SV. MGUS ve smoldering multiple myeloma: Update on pathogenesis, natural history, ve management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;340–345. doi:10.1182/asheducation-2005.1.340
238. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence ve risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375(9727):1721–1728.
239. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ III, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance ve estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1071–1079.
240. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: A systematic review. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):933–942.
241. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 2007;82(12):1468–1473.
242. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: A population-based study of 12 482 persons from the National Health ve Nutritional Examination Survey. *Leukemia* 2014;28(7):1537–1542.
243. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998;104(5):439–444.
244. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) ve subsequent multiple myeloma among African American ve white veterans in the United States. *Blood* 2006;107(3):904–906.
245. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in 12,309 individuals 10 to 49 years old: A population-based study from the National Health ve Nutritional Examination Survey. *Blood Cancer J* 2017;7(10):e618.
246. Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, et al. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black ve white women. *Blood* 2010;116(7):1056–1059.
247. Bowden M, Crawford J, Cohen HJ, et al. A comparative study of monoclonal gammopathies ve immunoglobulin levels in Japanese ve United States elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(1):11–14.
248. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: Study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007;82(12):1474–1479.
249. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance ve multiple myeloma: Epidemiology, risk factors, ve biological characteristics. *Blood* 2012;119(23):5359.
250. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009;114(4):785–790.
251. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure ve risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113(25):6386–6391.
252. Zemle RM, Takach PA, Levinson AI. The relationship between hypogammaglobulinemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance ve humoral immunodeficiency: A case series. *J Clin Immunol* 2011;31(5):737–743.
253. Rognvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): A population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance ve randomized controlled trial of follow-up strategies. *Blood Cancer J* 2021;11(5):94.
254. Rajan AM, Rajkumar SV. Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol* 2013;91(6):561–562.
255. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131(2):163–173.
256. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(7):859–866.
257. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood* 2005;106(3):812–817.
258. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378(3):241–249.
259. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88(11):1284–1293.
260. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance ve smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1625–1634.
261. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5668–5674.
262. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma ve related disorders: Guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) ve Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* 2004;89(6):717–741.
263. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) on early diagnosis ve prevention of myeloma-related complications. *Blood* 2010;116(12):2019–2025.
264. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3069–3075.
265. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Clinical course of light-chain smoldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): A retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e28–36.
266. Rajkumar SV. Preventive strategies in monoclonal gammopathy of undetermined significance ve smoldering multiple myeloma. *Am J Hematol* 2012;87(5):453–534.
267. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(9):494–496.
268. Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA* 2010;304(21):2397–2404.
269. Landgren O. Multiple myeloma precursor disease: Current clinical dilemma ve future opportunities. *Semin Hematol* 2011;48(1):1–3.
270. Oben B, Froyen G, Maclachlan KH, et al. Whole-genome sequencing reveals progressive versus stable myeloma precursor conditions as two distinct entities. *Nat Commun* 2021;12(12):1861.
271. Maura F, Landgren O, Morgan GJ. Designing evolutionary-based interception strategies to block the transition from precursor phases to multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):15–23.
272. Dimopoulos MA, Moulouopoulos A, Smith T, et al. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 1993;94(1):57–61.
273. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(18):1762–1763.
274. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course ve prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356(25):2582–2590.
275. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5606–5608.
276. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) ve smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression ve guidelines for monitoring ve management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–1127.
277. Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: Current diagnostic criteria, new predictors of outcome, ve follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(4):690–697.
278. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance ve smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110(7):2586–2592.
279. Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014;28(1):174–178.
280. Merz M, Hielscher T, Wagner B, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(9):1902–1908.
281. Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active

- disease. *Leukemia* 2016;30(2):417–422.
282. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111(2):785–789.
 283. Mateos M-V, Hernandez M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(5):438–447.
 284. Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, ve tumor load. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4325–4332.
 285. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, et al. Evolving changes in disease biomarkers ve risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e454.
 286. Rosinol L, Blade J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: Natural history ve recognition of an evolving type. *Br J Haematol* 2003;123(4):631–636.
 287. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, ve imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood* 2014;123(1):78–85.
 288. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(3):680–685.
 289. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018;8(6):59.
 290. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* 2020;10(10):102.
 291. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I-a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur J Haematol* 2009;50(2):95–102.
 292. Grignani G, Gobbi PG, Formisano R, et al. A prognostic index for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1996;73(9):1101–1107.
 293. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: A multicenter randomized study. Cooperative Group of Study ve Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer* 2000;82(7):1254–1260.
 294. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(1):220–225.
 295. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17(4):775–779.
 296. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16–19.
 297. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): Long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1127–1136.
 298. Lonial S, Jacobus SJ, Weiss M, et al. E3A06: Randomized phase III trial of lenalidomide versus observation alone in patients with asymptomatic high-risk smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl):8001–8001. Published online: May 6, 2019.
 299. Mateos M-V, Martinez Lopez J, Rodriguez-Otero P, et al. Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, lenalidomide ve dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with Krd ve maintenance with Rd. *Blood* 2017;130:402.
 300. Martin A, Garcia-Sanz R, Hernandez J, et al. Pamidronate induces bone formation in patients with smoldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect. *Br J Haematol* 2002;118(1):239–242.
 301. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: Final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011;52(5):771–775.
 302. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008;113(7):1588–1595.
 303. Tsuda K, Tanimoto T, Komatsu T. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(18):1763.
 304. Mateos MV, San Miguel JE. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(18):1764–1765.
 305. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, ve treatment. *Am J Hematol* 2014;89(12):1132–1140.
 306. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):709–727.
 307. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 2001;19(4):3350–3356.
 308. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis ve raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361(9371):1787–1789.
 309. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107(19):2440–2445.
 310. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins ve N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(6):1881–1887.
 311. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins ve N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3751–3757.
 312. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers ve serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30(9):989–995.
 313. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis ve the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011;86(12):12–28.
 314. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma ve Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1054–1081.
 315. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99(12):4276–4282.
 316. Seldin DC, Anderson JJ, Santhorawala V, et al. Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan ve autologous stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(6):1888–1893.
 317. Gertz MA, Blood E, Vesole DH, et al. A multicenter phase 2 trial of stem cell transplantation for immunoglobulin light-chain amyloidosis (E4A97): An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(12):149–154.
 318. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357(11):1083–1093.
 319. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4319–4324.
 320. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46–58.
 321. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Therapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: The new ve the old. *Blood Rev* 2004;18(1):17–37.
 322. Leung N, Leung TR, Cha SS, et al. Excessive fluid accumulation during stem cell mobilization: A novel prognostic factor of first-year survival after stem cell transplantation in AL amyloidosis patients. *Blood* 2005;106(10):3353–3357.
 323. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid ve complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119(19):4391–4394.
 324. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, ve dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates ve prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119(19):4387–4390.
 325. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide ve dexamethasone (CRd) for light chain amyloidosis: Long term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012;119(21):4860–4867.
 326. Leung N, Griffin MD, Dispenzieri A, et al. Living donor kidney ve autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis (AL) with predominant renal involvement. *Am J Transplant* 2005;5(7):1660–1670.
 327. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential heart ve autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006;107(3):1227–1229.
 328. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1311–1315.
 329. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Trends ve outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol* 2012;87(7):647–651.
 330. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 2002;94(5):1532–1537.
 331. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Immunoglobulin free light chains ve solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108(6):1979–1983.
 332. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012;119(24):5650–5658.
 333. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): A single center experience. *Blood* 2012;120(1):56–62.
 334. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996;100(6):624–628.
 335. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone ve asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96(6):2037–2044.

Bölüm 14 DİĞER KANSERLER

75 Primeri Bilinmeyen Kanser



Sarah Yentz, Francis P. Worden, Erin F. Cobain, ve Laurence Baker
Çevirenler : Özlem Doğan, Tülay Eren

GİRİŞ

Primeri bilinmeyen kanser (PBK), biyopsi ile doğrulanmış ve kapsamlı bir değerlendirme yapılmasına rağmen primer kökeni belirlenemeyen malignite olarak tanımlanmaktadır. PBK genellikle önemli klinik semptomlara, erken metastatik hastalığa ve mortaliteye yol açan; farklı biyolojiye sahip malignitelerden oluşan heterojen bir gruba ifade etmektedir. Farklı şekillerde tanımlanması nedeniyle insidansı tam olarak bilinmemesine rağmen tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2021 yılında 32.880 kişiye PBK tanısı konduğu, 47.280 kişinin de bu nedenle öldüğü tahmin edilmektedir¹. Klinikte tanı ve tedavi konusunda zorluk devam etse de teşhis imkanlarımız geliştikçe ve primer malignite alanları daha iyi tanımlandıkça bu sayının azalması beklenmektedir.

PBK'lı hastalar genellikle histolojik bakımdan çeşitlilik gösteren metastatik karsinom ve klinik prezentasyonları ile başvurmaktadır. Bu hastalar 3-10 ay genel sağkalımla genelde kötü bir prognoza sahip olsalarda; hastalığın primer bölgesinin tanımlanmasında, alan spesifik tedavi ve/veya onkojenik öncüler (driver) hedefleme olanakları sayesinde PBK'nın diagnostik ve tedavi paradigmasını değiştiren büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Bu bölümde PBK'nın patolojik değerlendirmesi, klinik özellikleri ve hastaların tedavisinin yanı sıra PBK'da genomik/moleküler profillemeye ve hedefe yönelik tedavilerin giderek yaygınlaşan kullanımı da incelenmiştir.

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Primeri bilinmeyen bir hastanın ilk patolojik değerlendirmesi immünohistokimya (İHK) boyama ile kombine edilmiş standart histolojik incelemeye dayanmaktadır. Kanser, İHK ile birlikte standart hematoksin ve eozin boyaları kullanılarak majör histolojik diagnostik kategorilere göre karsinoma, lenfoma, melanoma veya sarkoma olarak alt tiplendirilmektedir. PBK'ların büyük çoğunluğu primeri bilinmeyen karsinom kategorisinde yer almaktadır.

Primeri bilinmeyen karsinom; iyi veya orta diferansiye adenokarsinomlar (65%), kötü diferansiye karsinom (25%), primeri bilinmeyen skuamöz hücreli karsinom (5%) ve nöroendokrin tümörler (5%) şeklinde gruplandırılmaktadır. Bu büyük gruplardan birine yapılan ilk sınıflandırma, klinik planlamayı yönetmek açısından önemlidir.

Histolojik subtipleme, tümörün genel sınıfını saptamak için tipik olarak pansitokeratin (karsinom), CD45 (lenfoma), S100 (melanom), kromogranin ve sinaptofizin (nöroendokrin tümör) ile başlar. Bundan sonrasında tümör subtiplerini belirlemek için daha spesifik İHK boyama yapılır. Karsinomların saptanmasında en yaygın kullanılan İHK markerları, epitelyal hücrelerde eksprese edilen bir ara filament protein ailesinden olan keratinlerdir². Keratinler tipik olarak karsinomlarla ilişkili olmasına rağmen mezotelyoma ve bazı sarkomlar gibi tümör tipleri de keratin eksprese etmektedir³.

Adenokarsinomlarda primer alanı tahmin edebilmek için en sık kullanılan keratinler CK7 ve CK20'dir. Köken dokuya göre CK7/20 için tipik ekspresyon paternleri Tablo 75.1'de gösterilmiştir. Ancak primeri bilinmeyen adenokarsinomların çoğunda CK7+/CK20- olmasından dolayı primer alanı doğrulamada tek başına yararlı değildir. Skuamöz hücreli karsinomlar yüksek molekül ağırlıklı keratin (örn: CK5/6) ve p63 ekspresyonu ile karakterizedir. Patologlar, olası primer alanı saptayabilmek için, Tablo 75.2'de gösterildiği üzere, sıklıkla ilave özel boyalar kullanmaktadırlar².

Bu ileri düzey boyalar bir primer alanı belirlemede yardımcı olabileceği; PBK'da sıkça görüldüğü gibi tümörün diferansiasyonu kötüleştikçe neredeyse tamamının sensitivitesi kaybolmaktadır. Bu nedenle bir kökeni belirlemek için negatif boyama yapıldığında dikkatli olunmalıdır.

İHK testinin sınırlılıkları; doku antijenitesini etkileyen faktörler, yorumlamada gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik, doku heterojenitesi ve yetersiz biyopsi örneklerini içermektedir. Kapsamlı İHK çalışmalarının (10-12 boyadan fazla), varsayılan primer alanları tanımlamada, diagnostik doğruluğu artırdığı gösterilmemiştir⁴.

İHK boyama, her ne kadar fikir verici olsa da tek başına bir tanı koyma aracı olarak kullanılmamalı, klinik tablonun tamamı göz önünde bulundurulmalıdır.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Doğruluğu

İHK, yararlı bir araç olmasına rağmen diagnostik doğruluğu mükemmel değildir. Örneğin bazı anaplastik karsinomlar keratin negatif olabilirken bazı sarkomlar sitokeratin eksprese etmektedir. Bunun yanı sıra dediferansiye melanomlar S100 dahil olmak üzere melanom-spesifik belirteçler bakımından negatif olabilmektedir. Pek çok farklı karsinom aynı temel İHK boyamaya sahiptir, bu nedenle İHK her zaman için tek bir doku kökenini tanımlama olanağı sunmaz. İHK'nın metastatik numunelerin kökenini tanımlama yeterliğini değerlendiren bir meta-analizde yalnızca %64-67 oranında doğru tanı konduğu gösterilmiştir⁵.

TABLO 75.1

Adenokarsinomlarda CK ekspresyonu

CK ekspresyonu	Olası primer alanlar
CK7+/CK20-	Meme, over, pulmoner, endometrial, tiroid
CK7+/CK20+	Üst gastrointestinal, pankreatik, ürotelyal
CK7-/CK20+	Kolorektal, Merkel hücreli
CK7-/CK20-	Prostat, hepatosellüler, adrenokortikal

CK: sitokeratin

gösterilmiştir. PD-L1 ekspresyonu, TMY ve MSI durumu gibi İKNI biyo-belirteçleri bilinen hastalarda bu yarar daha belirginken bazı hastalarda da bu biyo-belirteç durumundan bağımsız olarak iyi yanıt alınmıştır³⁴.

Hedefe Yönelik Tedavi

Eldeki kanıtlar biyo-belirteç temelli tedavinin PBK hastalarında klinik sonuçları iyileştirebileceğini düşündürmektedir. PBK'ların heterojen biyolojik ve klinikopatolojik doğasına rağmen onkologlar, tarihsel olarak, bu kanserlerin tedavisinde ampirik platin bazlı kombinasyon kullanmış olup 20-40%'lık yanıt oranıyla 6-8 aylık kötü bir medyan sağkalım elde etmişlerdir. Kanser proliferasyonu ve sağkalıma ilişkin kritik yollar tanımlandıkça hedefe yönelik tedaviler de bu hasta popülasyonu için incelenmektedir. PBK'lı hastalarda hedefe yönelik tedaviyi kullanan ilk çalışmalardan birinde metastatik PBK için bevacizumab+erlotinib kombinasyonu uygulanmıştır³⁵. Bu çalışmada daha önce kemoterapi almış veya tedavi naif toplam 51 hasta 2 haftada bir 10 mg/kg intravenöz bevacizumabla birlikte günlük 150 mg oral erlotinib almıştır. Yanıt oranı düşük olup hastaların yalnızca 10%'unda kısmi yanıt elde edilirken 61%'inde en iyi yanıt olarak stabil hastalık görülmüştür. Medyan sağkalım 7.4 ay olarak saptanmıştır. PBK'lar dahil olmak üzere ileri evre kanserlerde genomik profillemenin rolü giderek gelişmektedir ve çoğunlukla refrakter olan bu malignitelerde daha derin ve bireye özgü bir yaklaşım olanağı barındırmaktadır. Hedefe yönelik inhibitörlerle tedavi edilen PBK hastalarında, EGFR-aktive edici mutasyonlar veya ALK/ROS1 rearanjmanı gibi hedeflenebilir mutasyonların moleküler profillemesi yararlı klinik sonuçlar göstermiştir. Küçük retrospektif analizlerin sonuçlarına göre PBK'lı hastalar YNS ile belirlenmiş hedefe yönelik tedaviden klinik yarar görmekte olup bunların bazılarında olağanüstü sonuçlar elde edilmiştir¹⁷. Pembrolizumab (anti-programlanmış hücre ölümü protein 1 [PD-1] antikoru), nivolumab (anti-PD-1 antikoru) ve ipilimumab (anti-sitotoksik T

lenfosit antijen 4 [anti-CTLA-4] antikoru) kullanan immünoterapi yaklaşımları PBK'lar da dahil olmak üzere nadir tümör tiplerinde kullanılmaktadır.

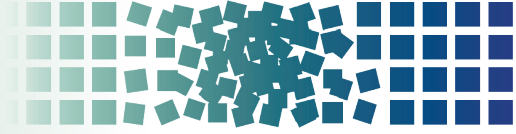
PROGNOSTİK FAKTÖRLER

PBK'da tedavi paradigmaları zaman içinde değiştikçe bu hastaların prognostik modelleri de gelişmeye devam etmektedir. Bu prognostik modellerde belirtildiği biçimde olumlu hastalık özelliklerine sahip hastalar olumsuz özellikler taşıyan alt gruplara kıyasla daha iyi prognoza sahiptir. Çoğunlukla ampirik platin temelli kemoterapilerle tedavi edilen hastalar için birkaç prognostik model tanımlanmıştır. Bu modellerden birinde tedavi öncesi advers prognostik faktörler tanımlanmış olup bunlar performans durumunun kötü olması (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu [ECOG] skorunun 2 veya 3 olması; $p < 0.0001$), karaciğer metastazlarının varlığı ($p < 0.006$) ve ikiden daha fazla metastatik alan ($p = 0.07$) olmasıdır. Advers prognostik faktörü olmayan hastaların medyan sağkalımı 10.8 ay olup bu advers prognostik parametrelerden ikisi bulunan (performans durumunun kötü olması ve karaciğer metastazları varlığı) hastalarinkiyse 2.4 ay olarak bulunmuştur³⁶. Komorbidite skorunun yüksek olması, lenfopeni ve serum albümin düzeyinin düşük olması da kötü prognozla ilişkilendirilmiştir³⁷. Diğer taraftan PBK'lı hastalarla yapılan bir retrospektif analizde bağımsız ve iyi prognostik faktörler belirlenmiş olup bunlar yaşı genç olması, performans durumunun iyi olması, aşıkâr metastaz bulunmaması ve LDH seviyesinin normal olmasıdır³⁸. İHK bulguları prognozla korele görünmemektedir³⁸. Primer doku kökeni ve onkojenik yolların daha iyi tanımlanmasına dayalı olarak bu hastaların tedavisi ampirik kemoterapiden hedefe yönelik yaklaşımlara kaydıkcı bu prognostik modeller güncelliğini kaybedecek ve yeni prognostik modellerin tanımlanması gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
2. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: Diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol* 2015;22(3): 149-167.
3. Schlegel R, Banks-Schlegel S, McLeod JA, et al. Immunoperoxidase localization of keratin in human neoplasms: A preliminary survey. *Am J Pathol* 1980; 101(1):41-49.
4. Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP, et al. A multicenter study directly comparing the diagnostic accuracy of gene expression profiling and immunohistochemistry for primary site identification in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol* 2013;37(7):1067-1075.
5. Weiss LM, Chu P, Schroeder BE, et al. Blinded comparator study of immunohistochemical analysis versus a 92-gene cancer classifier in the diagnosis of the primary site in metastatic tumors. *J Mol Diagn* 2013;15(2):263-269.
6. Kerr SE, Schnabel CA, Sullivan PS, et al. Multisite validation study to determine performance characteristics of a 92-gene molecular cancer classifier. *Clin Cancer Res* 2012;18(14):3952-3960.
7. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, et al. Poorly differentiated neoplasms of unknown primary site: Diagnostic usefulness of a molecular cancer classifier assay. *Mol Diagn Ther* 2015;19(2):91-97.
8. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: A prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute. *J Clin Oncol* 2013;31(2):217-223.
9. Fizazi K, Maillard A, Penel N, et al. LBA15_PR—A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAP1 04). *Ann Oncol* 2019;30:v851. [“http://www. w3.org/1999/xlink” ext-link-type=“doi”xlink:href=“http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz394”]
10. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2019;37(7):570-579.
11. Varghese AM, Arora A, Capanu M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol* 2017;28(12):3015-3021.
12. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: New routes to targeted therapies. *JAMA Oncol* 2015;1(1):40-49.
13. Subbiah IM, Tsimberidou A, Subbiah V, et al. Next generation sequencing of carcinoma of unknown primary reveals novel combinatorial strategies in a heterogeneous mutational landscape. *Oncoscience* 2017;4(5-6):47-56.
14. Tothill RW, Li J, Mileskin L, et al. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. *J Pathol* 2013;231(4):413-423.
15. Loffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, et al. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget* 2016;7(28):44322-44329.
16. Gatalica Z, Millis SZ, Vranic S, et al. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: Analysis of 1806 cases. *Oncotarget* 2014;5(23):12440-12447.
17. Cobain EF, Wu YM, Vats P, et al. Assessment of clinical benefit of integrative genomic profiling in advanced solid tumors. *JAMA Oncol* 2021;7(4):525-533.
18. Pentheroudakis G, Golinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray.

- Eur J Cancer* 2007;43(14):2026–2036.
19. Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C, et al. Neoplasms of unknown primary site: A clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 1993; 79(5):321–324.
 20. Burglin SA, Hess S, Hoiland-Carlsen PF, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review ve meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(16):e6713.
 21. Kim KW, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Cancer of unknown primary sites: What radiologists need to know ve what oncologists want to know. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(3):484–492.
 22. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, et al. 18F-FDG PET/CT in the assessment of carcinoma of unknown primary origin. *Radiol Med* 2006;111(8):1146–1155.
 23. Roh JL, Kim JS, Lee JH, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose- positron emission tomography ve computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol* 2009; 45(3):218–224.
 24. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002;8(2):MT25– MT30.
 25. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991;115(8):623–638.
 26. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 2010;116(17):4000–4006.
 27. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, et al. Breast MRI in clinically ve mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(2):114–119.
 28. Cheng L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer* 2004;101(9):2006–2010.
 29. Gupta RK, Naran S, Lallu S, et al. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: A study of 218 cases. *Cytopathology* 2003;14(4):201–207.
 30. Syrjänen S. Human papillomaviruses in head ve neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007;356(19):1993–1995.
 31. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379(9824):1428–1435.
 32. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of ve prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–3072.
 33. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/Computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors ve unknown primary sites. *J Clin Oncol* 2016;34(6):588–596.
 34. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol* 2021;33(2): 216–226.
 35. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Phase II trial of bevacizumab ve erlotinib in carcinomas of unknown primary site: The Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1747–1752.
 36. Culine S, Kramar A, Saghachian M, et al. Development ve validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4679–4683.
 37. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, et al. Low serum albumin levels ve liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer* 2006;107(11):2698–2705.
 38. van de Wouw AJ, Jansen RL, Griffioen AW, et al. Clinical ve immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res* 2004;24(1):297–301.



Harvey I. Pass, Michele Carbone, Anne Tsao, ve Kenneth Rosenzweig

Çevirenler : Ismail Dilli, Seher Kaya, Tülay Eren

EPİDEMİYOLOJİ

Asbest ve Diğer Kanserojenler

İkinci Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında asbestin yaygın kullanımı 1960'lardan sonra mezotelyoma insidans ve mortalite oranlarında belirgin bir artışa neden olmuştur. Asbestin yaygın kullanımı, yüksek kaynaklara sahip ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya) 1970'lerin sonlarına ve 1980'lerin başlarına kadar devam etmiştir; bu sırada ticari olarak kullanılan liflerin (amfibol lifleri – krosidolit, aktinolit, tremolit, antofilit ve amosit; ve serpantin lifleri – krizotil) kullanımını sınırlamak ve yasaklamak için katı kurallar uygulanmaya başlandı. Bu kurallar doğrultusunda bu altı lif topluca «asbest» olarak adlandırıldı¹. Maalesef gruplandırılmamış 400'den fazla diğer mineral liflerin birçoğu kanserojendir ve mezotelyomaya neden olur¹. Mezotelyomanın bildirilen diğer nedenleri arasında Simian Virüs 40(SV40), iyonize radyasyon ve özellikle de lenfomaları tedavi etmek için göğüse uygulanan radyoterapi yer alır^{3,4}. SV40, sistemik olarak enjekte edildiği hamsterlerin %60'ında mezotelyomaya neden olan^{5,6} ve invitro insan mezotel hücrelerini ve astrositlerini kolaylıkla dönüştüren bir DNA tümör virüsüdür^{7,8}. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1963'e kadar, eski Sovyetler Birliği ile Sovyet bloğuna üye ülkelerde de 1978'e kadar milyonlarca insan çocuk felci aşılarını kontamine eden canlı, bulaşıcı SV40'a maruz kaldı⁹. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (UKAA) tarafından SV40 ile mezotelyoma arasındaki olası bağlantı incelenmiş ve SV40'ın insanlarda (grup 3) kanserojen olarak sınıflandırılmayacağı belirtilmişken; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Tıp Akademisi ise, yapılan epidemiyolojik çalışmaların oldukça eksik olması nedeniyle kontamine çocuk felci aşılarının kansere neden olup olmadığı sonucuna varmak için kanıtların yetersiz olduğu tavsiyesinde bulunmuştur^{10,11}.

Amerika Birleşik Devletleri'nde İnsidans ve Mortalite Oranı

Mezotelyoma tanı kayıtlarının doğru girilmemesi Amerika Birleşik Devletleri'nde mezotelyomanın yıllık insidansının tahmin edilmesini engellemektedir. Yılda yaklaşık 3200 mezotelyoma vakası görüldüğü bildirilmektedir¹². Vaka oranı, asbest endüstrisi olmayan (milyon kişi başına 0.1 ila 0.2 vaka) ve olan (milyon kişi başına 10 ila 20 vaka) eyaletler arasında değişmektedir¹². ICD-10 kodlama sistemine doğru tanı kodu girilmemesinden dolayı hesaplanan mezotelyoma insidansının gerçek insidansından 20%-25% daha az olduğu tahmin edilmektedir¹³. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980 ve 1990'ların başında Suveillans, Epidemiyoloji ve Sonuçları (SEER) kanser kayıtları 100.000 kişiye 2,5 vaka oranı bildirmiştir¹⁴. Daha sonra, yaşa standardize edilmiş vaka oranı 2015 yılında hem erkeklerde (100.000 kişi başına 1,87'den 1,7 vakaya) hem de kadınlarda (100.000 kişi başına 0,32'den 0,28 vakaya) 100.000 kişi başına 0,88 vakaya düşmüştür. Birleşik Devletlerde mezotelyoma nedeniyle

ortalama ölüm yaşı 72,8'dir ve erkeklerin geleneksel olarak asbest maruziyeti içeren işlerde çalıştırılma eğiliminin daha yüksek olması nedeniyle erkek/kadın (E:K) ölüm oranı 4,2:1 dir.

Asbest maruziyeti sonrası mezotelyoma gelişimine kadar 30 ile 50 yıllık bir latent dönem vardır. Yaşa özel vaka oranları 60 yaş üzerinde 100.000 kişide 0.5 vakadan 1.24 vakaya (60 yaş ile 85 yaş arası) yükselmektedir, 85 yaşın üzerinde 100.000 kişide 6,34 vakaya ulaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede insanlar daha uzun yaşamakta ve nüfus artmaktadır. Geçtiğimiz yıllara göre 100.000'de görülen mezotelyoma sayısı azalmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık yeni vaka görülme oranları ve yıllık yaklaşık 3.200 olan ölüm oranı sabit kalmaktadır. Mezotelyomanın daha sık görüldüğü diğer birçok ülkede yaşlılığa ulaşan çok daha fazla insan olduğundan ölüm oranları istikrarlı bir şekilde artmaya devam etmektedir^{12,15}.

Dünya Geneline İnsidans ve Mortalite Oranı

1994 ile 2008 yılları arasında yaşa göre mezotelyoma ölüm oranları dünya geneline yılda 5,37% artmıştır¹². Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) en son verilerine göre 2018 yılında yaşa göre en yüksek vaka oranları Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Rusya, Batı Avrupa, Türkiye, Güney Afrika ve Arjantin'de gözlemlendi¹⁶. Erkeklerde mezotelyoma ölüm oranları Avustralya, Yeni Zelanda ve Birleşik Krallık'ta muhtemelen düzenleyici yasaların yürürlüğe girmesi sayesinde azalmıştır. Ancak bu ülkelerde kadınlar arasındaki mortalite oranları 2018 yılı itibarıyla değişmeden kalmıştır^{12,17}. 1990 yılına kadar, çoğu sanayileşmiş ülkede asbest kullanım oranı en yüksek asbest tüketimine göre en az %75 oranında azaltılmıştı¹⁸. İran, Kore, Şili ve Mısır asbest kullanımında aynı azalma seviyesine 1999 yılında; Nijerya, Zimbabwe, Birleşik Arap Emirlikleri, Ukrayna ve Kazakistan ise 2000-2005 yılları arasında ulaştı¹⁸. Asbestin halen kullanıldığı Rusya Federasyonu, Hindistan ve Çin gibi diğer ülkelerde, önümüzdeki yıllarda mezotelyoma vaka ve ölüm oranlarında çarpıcı şekilde artış göstermesi beklenmektedir. Sovyetler Birliği veya Sovyet bloğunun parçası olan ülkeler¹⁹, Kırgızistan ve Polonya'da her iki cinsiyette de mezotelyoma oranlarında artış görülmektedir¹⁶. 1995'ten 2003'e kadar dünya çapında en yüksek asbest tüketimi Rusya, Çin, Tayland, Brezilya, Hindistan, Kazakistan, İran ve Ukrayna'da¹⁶ olmasına rağmen, DSÖ bu ülkelerden gelen verileri mezotelyoma insidans ve mortalite oranlarına dahil etmemektedir. Kazakistan'dan elde edilen mevcut veriler, son 10 yılda vaka oranlarının 100.000'de 0'dan 0,26 vakaya yükseldiğini göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki mezotelyoma vakaları ile karşılaştırıldığında, Latin Amerika'da mezotelyoma hastalarının daha genç olduğu, E:K oranının ve asbeste maruz kalan hastaların yüzdesinin daha düşük olduğu ve şaşırtıcı bir şekilde genel sağ kalım oranının Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'dakinden önemli ölçüde daha uzun olduğu bildirilmiştir²⁰⁻²². Bu bulgular, genetik yatkınlıkla ilişkili olan mezotelyoma yüzdesinin daha yüksek olmasıyla ve iyi tıbbi bakımla ilişkili olabilir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelere gelen bulgulara ve diğer

Aviano'da bir grup, cerrahi skar veya büyük reziduel hastalığa palyatif radyoterapi ile kemoterapi ve plevral dekortikasyon sonrası 50 Gy ve ek 10 Gy hedeflenmiş hemitorasik IMRT'yi karşılaştıran tek merkezli randomize bir çalışma yaptılar³⁰³. Toplam 180 hasta randomize edildi ve 2 yıllık OS oranı hemitorasik radyoterapi kolunda, palyatif radyoterapi koluna göre anlamlı olarak artmış bulundu (58% vs. 28%). Hemitorasik IMRT kolunda özellikle lokal kontrol belirgin olarak düzelmiş bulunurken, iki kol arasında uzak nüks açısından anlamlı farklılık yoktu. Beklenildiği üzere, hemitorasik RT alan grupta radyasyon toksisitesi belirgin olarak kötüydü. Bu çalışma, uygun hastalarda hemitorasik RT uygulamasının potansiyel toksisiteye rağmen faydasını göstermiştir. NRG RTOG LU-006 (NCT04158141), hastaları induksiyon kemoterapisi ve plevral dekortikasyon sonrası hemitorasik IMRT veya tedavisiz izleme randomize eden çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya aktif olarak hasta alınmaktadır ve 2025 yılında tamamlanması hedeflenmektedir. Bu çalışma, RT'yi definitif tedavide araştıran ilk faz 3 randomize çalışmadır.

Skar Alanlarında Nüksün Önlenmesi

Mezotelyonada torasentez hattı, göğüs tüpü takılan alan, biopsi hattı ve cerrahi insizyon alanlarında bu işlemlerden sonra malign hücrelerin seeding yoluyla yayılması 20%-50% oranında görülür. Yapılan çalışmalarda bu alanlara proflaktik radyoterapi verilmesi sonuçları çelişkilidir^{304,305}. Tedavi 3 fraksiyon, her fraksiyonda 7 Gy olmak üzere toplam 21 Gy radyoterapiden oluşur. Birleşik Krallıkta yapılan Faz 3 randomize çalışmada göğüs duvarına işlem yapılan hastalarda

proflaktik radyoterapi verilip verilmemesi karşılaştırılmıştır³⁰⁶. 375 hastanın randomize edildiği çalışmada 6.ayın sonunda her 2 grup arasında göğüs duvarında metastaz gelişmesi açısından fark bulunamamıştır (6% vs. 10%). Radyoterapi ilişkili grade 2 cilt toksisitesi 10%, grade 3 ve üzeri cilt toksisitesi 0.5% oranında görülmüştür. Bu çalışma göğüs duvarına proflaktik radyoterapi verilmesini rutin olarak önermemektedir.

Palyatif Radyoterapi Kullanımı

Metastatik mezotelyomada radyoterapi ağrı palyasyonu için sıklıkla kullanılır³⁰⁷. Hollandada yapılan bir çalışmada mezotelyomada ağrılı göğüs duvarı metastazlarında, ağrı palyasyonu için radyoterapinin kullanılabileceği belirtilmiştir. Ball ve Cruickshank³⁰⁸ palyatif radyoterapi ile semptomlarda 72% azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ruffie ve arkadaşları³⁰⁹ ile Davis ve arkadaşları³¹⁰ radyoterapi >45 Gy verildiğinde 50%'den fazla hastada ağrının kontrol altına alındığını bildirmişlerdir.

Proton Beam Radyoterapi

Malign Plevral Mezotelyomada proton radyoterapiye olan ilgi gitkice artmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda EPP yapılan hastalarda proton tedavisi ile hedef alan komşuluğundaki organların daha iyi korunabileceği belirtilmiştir^{311,312}. MDACC vaka serileri kritik yapılarda yoğunluğu ayarlanmış proton tedavisinin kullanılabileceğini bildirmektedir³¹³. NRG RTOG LU006 çalışmasında adjuvan radyoterapi kolunda yoğunluğu ayarlanmış proton radyoterapi kullanılması izin verilmiştir.

KAYNAKLAR

- Baumann F, Ambrosi JP, Carbone M. Asbestos is not just asbestos: An unrecognized health hazard. *Lancet Oncol* 2013;14(7):576–578.
- Carbone M, Kanodia S, Chao A, et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(8):1246–1262.
- Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: A risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes & Control* 2009;20(8):1237–1254.
- Vivero M, Bueno R, Chirieac LR. Clinicopathologic and genetic characteristics of young patients with pleural diffuse malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2018;31(1):122–131.
- Carbone M, Rizzo P, Pass H. Simian virus 40: The link with human malignant mesothelioma is well established. *Anticancer Res* 2000;20(2A):875–877.
- Gazdar AF, Butel JS, Carbone M. SV40 and human tumours: Myth, association or causality? *Nat Rev Cancer* 2002;2(12):957–964.
- Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, et al. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation ve asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(18):10214–10219.
- Zhang L, Qi F, Gaudino G, et al. Tissue tropism of SV40 transformation of human cells: Role of the viral regulatory region ve of cellular oncogenes. *Genes Cancer* 2010;1(10):1008–1020.
- Cutrone R, Lednický J, Dunn G, et al. Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961. *Cancer Res* 2005;65(22):10273–10279.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Malaria ve some polyomaviruses (SV40, BK, JC, ve Merkel cell viruses). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2014;104:9–350.
- Institute of Medicine Immunization Safety Review Committee. *Immunization Safety Review: SV40 Contamination of Polio Vaccine ve Cancer*, Stratton K, Almarino DA, McCormick MC, eds. Washington, DC: National Academies Press; 2002.
- Baumann F, Carbone M. Environmental risk of mesothelioma in the United States: An emerging concern—epidemiological issues. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016;19(5-6):231–249.
- Camidge DR, Stockton DL, Bain M. Factors affecting the mesothelioma detection rate within national ve international epidemiological studies: Insights from Scottish linked cancer registry–mortality data. *Br J Cancer* 2006;95(5):649–652.
- Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Flores RM. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. *Ann Thorac Surg* 2014;98(3):1020–1024.
- Mazurek JM, Syamlal G, Wood JM, Hendricks SA, Weston A. Malignant mesothelioma mortality—United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(8):214–218.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence ve mortality in 2018: GLOBOCAN sources ve methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–1953.
- Liu B, van Gerwen M, Bonassi S, Taioli E, International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Task Force. Epidemiology of environmental exposure ve malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017;12(7):1031–1045.
- Allen LP, Baez J, Stern MEC, Takahashi K, George F. Trends ve the economic effect of asbestos bans ve decline in asbestos consumption ve production worldwide. *International Journal of Environmental Research ve Public Health* 2018;15(3):531.
- Stayner L, Welch LS, Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. *Annu Rev Public Health* 2013;34:205–216.
- Rojas L, Cardona AF, Trejo-Rosales R, et al. Characteristics ve longterm outcomes of advanced pleural mesothelioma in Latin America (MeSO-CLICaP). *Thorac Cancer* 2019;10(3):508–518.
- Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, ve End Results database. *J Surg Res* 2015;196(1):23–32.
- Linton A, Pavlakis N, O'Connell R, et al. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. *Br J Cancer* 2014;111(9):1860–1869.
- Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, et al. New insights on diagnostic reproducibility of biphasic mesotheliomas: A multi-institutional evaluation by the international mesothelioma panel from the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1189–1203.
- Mao W, Zhang X, Guo Z, et al. Association of asbestos exposure with malignant mesothelioma incidence in Eastern China. *JAMA Oncol* 2017;3(4):562–564.
- Guo Z, Carbone M, Zhang X, et al. Improving the accuracy of mesothelioma diagnosis in China. *J Thorac Oncol* 2017;12(4):714–723.
- Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Gramond C, et al. Programme National de Sur-

- veillance du Mésothéliome (PNSM). Actualisation des principaux résultats. *Bull Epidémiol Hebd (BEH)* 2015;(3-4):28-37.
27. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: Facts, myths, ve hypotheses. *J Cell Physiol* 2012;227(1):44-58.
 28. Dodson RF, O'Sullivan M, Corn CJ, McLarty JW, Hammar SP. Analysis of asbestos fiber burden in lung tissue from mesothelioma patients. *Ultrastruct Pathol* 1997;21(4):321-336. LWBK1844-
 29. Kato K, Gemba K, Ashizawa K, et al. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos. *Eur J Radiol* 2018;101:124-128.
 30. Carbone M, Baris YI, Bertino P, et al. Erionite exposure in North Dakota ve Turkish villages with mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(33):13618-13623.
 31. Carbone M, Emri S, Dogan AU, et al. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: Scientific developments ve unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007;7(2):147-154.
 32. Emri SA. The Cappadocia mesothelioma epidemic: Its influence in Turkey ve abroad. *Ann Transl Med* 2017;5(11):239.
 33. Baumann F, Buck BJ, Metcalf RV, McLaurin BT, Merkler DJ, Carbone M. The presence of asbestos in the natural environment is likely related to mesothelioma in young individuals ve women from southern Nevada. *J Thorac Oncol* 2015;10(5):731-737.
 34. Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential proximity to naturally occurring asbestos ve mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1019-1025.
 35. Reger R, Morgan WK. On talc, tremolite, ve tergitersation. *Br J Ind Med* 1990;47(8):505-507.
 36. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Carbon black, titanium dioxide, ve talc. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;93:277-413.
 37. Berge W, Mundt K, Luu H, Boffetta P. Genital use of talc ve risk of ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2018;27(3):248-257.
 38. Ierardi AM, Marsh GM. Absence of mesothelioma risk maintained in an expanded international cohort of cosmetic talc miners ve millers. *Inhal Toxicol* 2020;32(6):257-264.
 39. Ierardi AM, Urban A, Marsh GM. A quantitative weight of evidence assessment of Hill's guidelines for causal inference for cosmetic talc as a cause of mesothelioma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021;417:115461.
 40. Marsh GM, Ierardi AM. Confidence interval function analysis to evaluate the risk of mesothelioma among an expanded international cohort of cosmetic talc miners ve millers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020;115:104696.
 41. Marsh GM, Ierardi AM, Benson SM, Finley BL. Occupational exposures to cosmetic talc ve risk of mesothelioma: An updated pooled cohort ve statistical power analysis with consideration of latency period. *Inhal Toxicol* 2019;31(6):213-223.
 42. Roe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: History, controversy ve future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev* 2015;24(135):115-131.
 43. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR, Jr., et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, ve therapy. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):402-429.
 44. Olofsson K, Mark J. Specificity of asbestos-induced chromosomal aberrations in short-term cultured human mesothelial cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;41(1):33-39.
 45. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(27):10397-10402.
 46. Yang H, Rivera Z, Jube S, et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release ve resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(28):12611-12616.
 47. Xu A, Wu LJ, Santella RM, Hei TK. Role of oxyradicals in mutagenicity ve DNA damage induced by crocidolite asbestos in mammalian cells. *Cancer Res* 1999;59(23):5922-5926.
 48. Qi F, Okimoto G, Jube S, et al. Continuous exposure to chrysotile asbestos can cause transformation of human mesothelial cells via HMGB1 ve TNF-alpha signaling. *Am J Pathol* 2013;183(5):1654-1666.
 49. Carbone M, Yang H. Molecular pathways: Targeting mechanisms of asbestos ve erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2012;18(3):598-604.
 50. Thompson JK, Shukla A, Leggett AL, et al. Extracellular signal regulated kinase 5 ve inflammasome in progression of mesothelioma. *Oncotarget* 2018;9(1):293-305.
 51. Ramos-Nino ME, Blumen SR, Sabo-Attwood T, et al. HGF mediates cell proliferation of human mesothelioma cells through a PI3K/MEK5/Fra-1 pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38(2):209-217.
 52. Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J* 2003;22(20):5551-5560.
 53. Xue J, Suarez JS, Minaai M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease. *J Cell Physiol* 2021;236(5):3406-3419.
 54. Novelli F, Bononi A, Wang Q, et al. BAP1 forms a trimer with HMGB1 ve HDAC1 that modulates gene x environment interaction with asbestos. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(48):e2111946118.
 55. Yang H, Pellegrini L, Napolitano A, et al. Aspirin delays mesothelioma growth by inhibiting HMGB1-mediated tumor progression. *Cell Death Dis* 2015;6(6):e1786.
 56. Martincorena I, Raine KM, Gerstung M, et al. Universal Patterns of Selection in Cancer ve Somatic Tissues. *Cell* 2017;171(5):1029-1041 e1021.
 57. Martincorena I, Fowler JC, Wabik A, et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science* 2018;362(6417):911-917.
 58. Carbone M, Arron ST, Beutler B, et al. Tumour predisposition ve cancer syndromes as models to study gene-environment interactions. *Nat Rev Cancer* 2020;20(9):533-549.
 59. Carbone M, Harboul JW, Brugarolas J, et al. Biological mechanisms ve clinical significance of BAP1 mutations in human cancer. *Cancer Discov* 2020;10(8):1103-1120.
 60. Carbone M, Klein G, Gruber J, Wong M. Modern criteria to establish human cancer etiology. *Cancer Res* 2004;64(15):5518-5524.
 61. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor ve malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001;357(9254):444-445.
 62. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43(10):1022-1025.
 63. Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, et al. A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 ve other germline mutations. *J Clin Oncol* 2018;36(35):JCO2018790352.
 64. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, et al. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2863-2871.
 65. Hassan R, Morrow B, Thomas A, et al. Inherited predisposition to malignant mesothelioma ve overall survival following platinum chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(18):9008-9013.
 66. Dey A, Seshasayee D, Noubade R, et al. Loss of the tumor suppressor BAP1 causes myeloid transformation. *Science* 2012;337(6101):1541-1546.
 67. Bononi A, Goto K, Ak G, et al. Heterozygous germline BLM mutations increase susceptibility to asbestos ve mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(52):33466-33473.
 68. Baumann F, Flores E, Napolitano A, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis* 2015;36(1):76-81.
 69. Zauderer MG, Jayakumaran G, DuBoff M, et al. Prevalence ve preliminary validation of screening criteria to identify carriers of germline BAP1 mutations. *J Thorac Oncol* 2019;14(11):1989-1994.
 70. Napolitano A, Pellegrini L, Dey A, et al. Minimal asbestos exposure in germline BAP1 heterozygous mice is associated with deregulated inflammatory response ve increased risk of mesothelioma. *Oncogene* 2016;35(15):1996-2002.
 71. Kittaneh M, Berkelhammer C. Detecting germline BAP1 mutations in patients with peritoneal mesothelioma: Benefits to patient ve family members. *J Transl Med* 2018;16(1):194.
 72. Carbone M, Flores EG, Emi M, et al. Combined genetic ve genealogic studies uncover a large BAP1 cancer syndrome kindred tracing back nine generations to a common ancestor from the 1700s. *PLoS Genet* 2015;11(12):e1005633.
 73. Hassan R. Long term follow-up of mesothelioma patients ve their family members with germline mutations in BAP1 ve other genes. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830229>; 2019. Accessed May 5, 2022.
 74. Schrump D. Prospective evaluation of photon counting computed tomographic imaging, noninvasive (liquid) biopsies, ve minimally invasive surgical surveillance for early detection of mesotheliomas in patients with BAP1 tumor predisposition syndrome. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431024>; 2020. Accessed May 6, 2022.
 75. Comertpay S, Pastorino S, Tanji M, et al. Evaluation of clonal origin of malignant mesothelioma. *J Transl Med* 2014;12:301.
 76. Oey H, Daniels M, Relan V, et al. Whole-genome sequencing of human malignant mesothelioma tumours ve cell lines. *Carcinogenesis* 2019;40(6):724-734.
 77. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, et al. Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov* 2018;8(12):1548-1565.
 78. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions ve splicing alterations. *Nat Genet* 2016;48(4):407-416.
 79. Nasu M, Emi M, Pastorino S, et al. High incidence of somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2015;10(4):565-576.
 80. Ugurluer G, Chang K, Gamez ME, et al. Genome-based mutational analysis by next generation sequencing in patients with malignant pleural ve peritoneal mesothelioma. *Anticancer Res* 2016;36(5):2331-2338.

81. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: A retrospective study. *J Thorac Oncol* 2015;10(3):492–499.
82. Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, et al. High-density arrayCGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(47):13432–13437.
83. Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, et al. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, ve CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015;75(2):264–269.
84. Mansfield AS, Peikert T, Snadbeck JB, et al. Neoantigenic potential of complex chromosomal rearrangements in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):276–287.
85. Carbone M, Yang H, Gaudino G. Does chromothripsis make mesothelioma an immunogenic cancer? *J Thorac Oncol* 2019;14(2):157–159.
86. Forde PM, Anagnostou V, Sun Z, et al. Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: Survival, genomic ve immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial. *Nat Med* 2021;27(11): 1–11.
87. Finn RS, Brims FJH, Gandhi A, et al. Postmortem findings of malignant pleural mesothelioma: A two-center study of 318 patients. *Chest* 2012;142(5):1267–1273.
88. Pass HI, Alimi M, Carbone M, Yang H, Goparaju CM. Mesothelioma biomarkers: Discovery in search of validation. *Thorac Surg Clin* 2020;30(4):395–423.
89. Creaney J, Robinson BWS. Malignant mesothelioma biomarkers: From discovery to use in clinical practice for diagnosis, monitoring, screening, ve treatment. *Chest* 2017;152(1):143–149.
90. Burt BM, Lee HS, Lenge De Rosen V, et al. Soluble mesothelin-related peptides to monitor recurrence after resection of pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2017;104(5):1679–1687.
91. Pass HI, Alimi M, Carbone M, Yang H, Goparaju CM. Mesothelioma biomarkers: A review highlighting contributions from the early detection research network. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29(12):2524–2540.
92. Ying S, Jiang Z, He X, et al. Serum HMGB1 as a potential biomarker for patients with asbestos-related diseases. *Dis Markers* 2017;2017:5756102.
93. Napolitano A, Antoine DJ, Pellegrini L, et al. Expression of concern: HMGB1 ve its hyperacetylated isoform are sensitive ve specific serum biomarkers to detect asbestos exposure ve to identify mesothelioma patients. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1529.
94. Napolitano A, Antoine DJ, Pellegrini L, et al. HMGB1 ve its hyperacetylated isoform are sensitive ve specific serum biomarkers to detect asbestos exposure ve to identify mesothelioma patients. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):3087–3096.
95. Jimenez-Ramirez C, Casjens J, Juarez-Perez CA, et al. Mesothelin, calretinin, ve megakaryocyte potentiating factor as biomarkers of malignant pleural mesothelioma. *Lung* 2019;197(5):641–649.
96. Johnen G, Gawrych K, Raiko I, et al. Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma. *BMC Cancer* 2017;17(1):386.
97. Toreyin ZN, Ghosel M, Goksel O, Goksel T, Godderis L. Exhaled breath analysis in diagnosis of malignant pleural mesothelioma: Systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3):1110.
98. Lamote K, Vynck M, Thas O, Van Cleemput J, Nackaerts K, van Meerbeeck JP. Exhaled breath to screen for malignant pleural mesothelioma: A validation study. *Eur Respir J* 2017;50(6):1700919.
99. Carbone M, Bedrossian CW. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(1):56–60.
100. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical ve radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243–1260.
101. Woodard GA, Fels Elliott DR, Yap A, et al. Resectability, recurrence, ve risk stratification of giant solitary fibrous tumors in the thoracic cavity. *Ann Surg Oncol* 2021;28(9):4953–4959.
102. Liu WL, Wu W, Hong QC, Lv K. Recurrence rates of surgically resected solitary fibrous tumours of the pleura: A systematic review ve meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021;32(6):882–888.
103. Demay RM. The Art & Science of Cytopathology. Vol 1. Exfoliative Cytology, 2nd ed: Cbicago, IL: American Society of Clinical Pathologists; 2012.
104. Demay RM. The Art & Science of Cytopathology. Vol 3. Deep Aspiration Cytology, 2nd ed. Cbicago, IL: American Society of Clinical Pathologists; 2012.
105. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(1):89–108.
106. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: Towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol* 2020;15(1):29–49.
107. Chapel DB, Churg A, Santoni-Rugiu E, Tsujimura T, Hiroshima K, Husain AN. Molecular pathways ve diagnosis in malignant mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2019;127:69–75.
108. Chapel D, Schulte JJ, Husain A, Krausz T. Application of immunohistochemistry in diagnosis ve management of malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2019;9(Suppl 1):S3–S27.
109. Carbone M, Shimizu D, Napolitano A, et al. Positive nuclear BAP1 immunostaining helps differentiate non-small cell lung carcinomas from malignant mesothelioma. *Oncotarget* 2016;7(37):59314–59321.
110. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: Are we there yet? *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(4):318–321.
111. Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al. BAP1 immunohistochemistry ve p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):977–982.
112. Churg A, Hwang H, Tan L, et al. Malignant mesothelioma in situ. *Histopathology* 2018;72(6):1033–1038.
113. Righi L, Duregon E, Vatrano S, et al. BRCA1-associated protein 1 (BAP1) immunohistochemical expression as a diagnostic tool in malignant pleural mesothelioma classification: A large retrospective study. *J Thorac Oncol* 2016;11(11):2006–2017.
114. McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, Vigneswaran W, Husain AN, Krausz T. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, ve prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol* 2015;46(11):1670–1678.
115. Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, et al. BAP1 immunohistochemistry ve p16 FISH in the diagnosis of sarcomatous ve desmoplastic mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(5):714–718.
116. Fresco R. Malignant mesothelioma electron microscopy. In: Pass HI, Vogelzang NJ, Carbone M, eds. Malignant Mesothelioma Advances in Pathogenesis, Diagnosis, ve Translational Therapies. Springer; 2005:508–516.
117. Carbone M, Rizzo P, Powers A, Bocchetta M, Fresco R, Krausz T. Molecular analyses, morphology ve immunohistochemistry together differentiate pleural synovial sarcomas from mesotheliomas: Clinical implications. *Anti-cancer Res* 2002;22(6B):3443–3448.
118. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012;7(11):1631–1639.
119. Lauk O, Patella M, Neuer T, et al. Implementing CT tumor volume ve CT pleural thickness into future staging systems for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Imaging* 2021;21(1):48.
120. Tsim S, Cowell GW, Kidd A, et al. A comparison between MRI ve CT in the assessment of primary tumour volume in mesothelioma. *Lung Cancer* 2020;150:12–20.
121. Gill RR, Murphy DJ, Seethamraju RT, Mazzola E, Bueno R, Richards WG. Interobserver variability of quantitative ve qualitative assessment using MRI in malignant pleural mesothelioma. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(2):e190066.
122. Armato SG III, Francis RJ, Katz SI, et al. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2019;130:108–114.
123. Proto C, Signorelli D, Mallone S, et al. The prognostic role of TNM staging compared with tumor volume ve number of pleural sites in malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2019;20(6):e652–e660.
124. de Perrot M, Dong Z, Bradbury P, et al. Impact of tumour thickness on survival after radical radiation ve surgery in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2017;49(3):1601428.
125. Murphy DJ, Gill RR. Volumetric assessment in malignant pleural mesothelioma. *Ann Transl Med* 2017;5(11):241.
126. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, et al. A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2016;102(4):1059–1066.
127. Lococo F, Rena O, Torricelli F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in malignant pleural mesothelioma: Diagnostic ve prognostic performance ve its correlation to pathological results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30(4):593–596.
128. Lim JH, Choi JY, Im Y, et al. Prognostic value of SUVmax on 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT scan in patients with malignant pleural mesothelioma. *PLoS One* 2020;15(2):e0229299.
129. Incerti E, Broggi S, Fodor A, et al. FDG PET-derived parameters as prognostic tool in progressive malignant pleural mesothelioma treated patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(12):2071–2078.
130. Zucali PA, Lopci E, Ceresoli GL, et al. Prognostic ve predictive role of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) treated with upfront pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Med* 2017;6(10):2287–2296.
131. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K, et al. Prognostic value of pretreatment volume-based quantitative (18)F-FDG PET/CT parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2017;86:176–183.
132. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(4):763–768.

133. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, et al. Volume-based parameter of (18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: Prediction of therapeutic response ve prognostic implications. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2787–2794.
134. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(6):1364–1370.
135. Conlon KC, Rusch VW, Gillern S. Laparoscopy: An important tool in the staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1996;3(5):489–494.
136. Pilling JE, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Muller S, O'Byrne KJ, Waller DA. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *European J Cardio-Thoracic Surgery: Official J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg* 2004;25(4):497–501.
137. Tournoy KG, Burgers SA, Annema JT, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6259–6263.
138. Giesel FL, Bischoff H, von Tengg-Kobligh H, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: A feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, ve possible predictor of improved outcome. *Chest* 2006;129(6):1570–1576.
139. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P, et al. Malignant pleural disease: Diagnosis by using diffusion-weighted ve dynamic contrast-enhanced MR imaging—initial experience. *Radiology* 2012;263(3):884–892.
140. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: Comparison of CT ve MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(4):1039–1047.
141. Tsim S, Humphreys CA, Cowell GW, et al. Early contrast enhancement: A novel magnetic resonance imaging biomarker of pleural malignancy. *Lung Cancer* 2018;118:48–56.
142. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(12):2089–2099.
143. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;88(3):862–868; discussion 868–869.
144. Ripley RT, Palivela N, Groth SS, et al. Diagnostic laparoscopy improves staging of malignant pleural mesothelioma with routine positron emission tomography imaging. *Ann Thorac Surg* 2021;112(5):1568–1574.
145. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M descriptors ve for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(12):2112–2119.
146. Kadota K, Suzuki K, Sima CS, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Pleomorphic epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma: A clinicopathological review ve conceptual proposal to reclassify as biphasic or sarcomatoid mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):896–904.
147. Harling L, Kolokotroni SM, Nair A, et al. Differential survival characteristics of sarcomatoid subtype in biphasic pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2019;107(3):929–935.
148. Keshava HB, Tang A, Siddiqui HU, et al. Largely unchanged annual incidence ve overall survival of pleural mesothelioma in the USA. *World J Surg* 2019;43(12):3239–3247.
149. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, Van MJ, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research ve Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16(1):145–152.
150. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 ve 1994 by the Cancer ve Leukemia Group B. *Chest* 1998;113(3):723–731.
151. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11(4):573–582.
152. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: A report from the IASLC Staging Committee. *J Thorac Oncol* 2014;9(6):856–864.
153. Pass HI, Goparaju C, Espin-Garcia O, et al. Plasma biomarker enrichment of clinical prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(6):900–909.
154. Zauderer MG, Martin A, Egger J, et al. The use of a next-generation sequencing-derived machine-learning risk-prediction model (OncoCast-MPM) for malignant pleural mesothelioma: A retrospective study. *Lancet Digit Health* 2021;3(9):e565–e576.
155. Yeap BY, De Rienzo A, Gill RR, et al. Mesothelioma Risk Score: A new prognostic pretreatment, clinical-molecular algorithm for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2021;16(11):1925–1935.
156. Gunatilake S, Lodge D, Neville D, et al. Predicting survival in malignant pleural mesothelioma using routine clinical ve laboratory characteristics. *BMJ Open Res* 2021;8(1):e000506.
157. Harris EJA, Kao S, McCaughan B, et al. Prediction modelling using routine clinical parameters to stratify survival in malignant pleural mesothelioma patients undergoing cytoreductive surgery. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):288–293.
158. Forest F, Patoir A, Dal Col P, et al. Nuclear grading, BAP1, mesothelin ve PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma: Prognostic implications. *Pathology* 2018;50(6):635–641.
159. Chou A, Toon CW, Clarkson A, Sheen A, Sioson L, Gill AJ. The epithelioid BAP1-negative ve p16-positive phenotype predicts prolonged survival in pleural mesothelioma. *Histopathology* 2018;72(3):509–515.
160. De Rienzo A, Chirieac LR, Hung YP, et al. Large-scale analysis of BAP1 expression reveals novel associations with clinical ve molecular features of malignant pleural mesothelioma. *J Pathol* 2021;253(1):68–79.
161. De Rienzo A, Cook RW, Wilkinson J, et al. Validation of a gene expression test for mesothelioma prognosis in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *J Mol Diagn* 2017;19(1):65–71.
162. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation ve outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–180.
163. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:30–41.
164. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival ve clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014;111(6):1132–1138.
165. Pal T, Permeth-Wey J, Kapoor R, Cantor A, Sutphen R. Improved survival in BRCA2 carriers with ovarian cancer. *Fam Cancer* 2007;6(1):113–119.
166. Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2017;405:38–45.
167. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, III, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(13):1343–1373.
168. Tsao AS, Lindwasser OW, Adjei AA, et al. Current ve future management of malignant mesothelioma: A consensus report from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, ve Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol* 2018;13(11):1655–1667.
169. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO Guidelines for the Management of Malignant Pleural Mesothelioma. *Eur Respir J* 2020;55(6):1–24.
170. Woodard GA, Jablons DM. Surgery for pleural mesothelioma, when it is indicated ve why: Arguments against surgery for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(Suppl 1):S86–S91.
171. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: Clinical outcomes of the Mesothelioma ve Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):763–772.
172. Lim E, Darlison L, Edwards J, et al. MARS 2 Trialists. Mesothelioma ve radical surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma. *BMJ Open* 2020;10(9):e038892.
173. Matthews C, Freeman C, Sharples LD, et al. MesoTRAP: A feasibility study that includes a pilot clinical trial comparing video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy decortication with indwelling pleural catheter in patients with trapped lung due to malignant pleural mesothelioma designed to address recruitment ve randomisation uncertainties ve sample size requirements for a phase III trial. *BMJ Open Respir Res* 2019;6(1):e000368.
174. Wolf AS, Daniel J, Sugarbaker DJ. Surgical techniques for multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma: Extrapleural pneumonectomy ve pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21(2):132–148.
175. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee ve the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol* 2011;6(8):1304–1312.
176. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):620–626, 626 e621–623.
177. Friedberg JS, Culligan MJ, Tsao AS, et al. A proposed system toward standardizing surgical-based treatments for malignant pleural mesothelioma, from the Joint National Cancer Institute-International Association for the Study of Lung Cancer-Mesothelioma Applied Research Foundation Task-

- force. *J Thorac Oncol* 2019;14(8):1343–1353.
178. Waller DA, Opitz I, Bueno R, et al. Divided by an ocean of water but united in an ocean of uncertainty: A transatlantic review of mesothelioma surgery guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161(6):1922–1925.
 179. Waller DA, Bilancia R, Bille A, Tenconi S. Standardizing surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):e73–e74.
 180. Friedberg JS, Culligan MJ, Tsao AS, et al. Reply to Waller et al. standardizing surgical treatment for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):e75–e77.
 181. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: Novel prognostic implications of combined N1 ve N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* 2014;260(4):577–580; discussion 580–572.
 182. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2007;2(10):957–965.
 183. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review ve meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;83(2):240–245.
 184. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: Surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):257–264; discussion 264.
 185. McMillan RR, Berger A, Sima CS, et al. Thirty-day mortality underestimates the risk of early death after major resections for thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg* 2014;98(5):1769–1774; discussion 1774–1765.
 186. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Adoption of pleurectomy ve decortication for malignant mesothelioma leads to similar survival as extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(2):478–484.
 187. Friedberg JS, Simone CB, II, Culligan MJ, et al. Extended pleurectomy-decortication-based treatment for advanced stage epithelial mesothelioma yielding a median survival of nearly three years. *Ann Thorac Surg* 2017;103(3):912–919.
 188. Lapidot M, Gill RR, Mazzola E, et al. Pleurectomy decortication in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Encouraging results ve novel prognostic implications based on experience in 355 consecutive patients. *Ann Surg* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1097/SLA.0000000000004306.
 189. Ripley RT. Extended pleurectomy ve decortication for malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2020;30(4):451–460.
 190. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015;99(2):472–480.
 191. Kantor T, Wakeam E. Landmark trials in the surgical management of mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2021;28(4):2037–2047.
 192. van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(2):176–182.
 193. Burt BM, Richards WG, Lee HS, et al. A Phase I trial of surgical resection ve intraoperative hyperthermic cisplatin ve gemcitabine for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1400–1409.
 194. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence ve survival among lowrisk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(4):955–963.
 195. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery ve regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013;153(6):779–786.
 196. Pass HI, DeLaney TF, Tochner Z, et al. Intrapleural photodynamic therapy: Results of a phase I trial. *Ann Surg Oncol* 1994;1(1):28–37.
 197. Baas P, Murrer L, Zoetmulder FA, et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. *Br J Cancer* 1997;76(6):819–826.
 198. Friedberg JS, Mick R, Stevenson J, et al. A phase I study of Foscan-mediated photodynamic therapy ve surgery in patients with mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):952–959.
 199. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy ve postoperative immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997;4(8):628–633.
 200. Voigt SL, Raman V, Jawitz OK, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable malignant pleural mesothelioma—an institutional ve national analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(11):1118–1127.
 201. Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, et al. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: Results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy ve postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). *Int J Clin Oncol* 2016;21(3):523–530.
 202. Raskin J, Surmont V, Cornelissen R, Baas P, van Schil PEY, van Meerbeeck JP. A randomized phase II study of pleurectomy/decortication preceded or followed by (neo-)adjuvant chemotherapy in patients with early stage malignant pleural mesothelioma (EORTC 1205). *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(5):593–598.
 203. De La Maza L, Wu M, Wu L, et al. In situ vaccination after accelerated hypofractionated radiation ve surgery in a mesothelioma mouse model. *Clin Cancer Res* 2017;23(18):5502–5513.
 204. Murakami J, Wu L, Kohn M, et al. MA12.10 Long-term impact of radiotherapy before surgery for mesothelioma on the distribution of memory T cell subsets. *J Thorac Oncol* 2018;13(10):S399.
 205. de Perrot M, Wu L, Wu M, Cho BCJ. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2017;18(9):e532–e542.
 206. Botticella A, Defraene G, Nackaerts K, et al. Does selective pleural irradiation of malignant pleural mesothelioma allow radiation dose escalation?: A planning study. *Strahlenther Onkol* 2017;193(4):285–294.
 207. Cho BCJ, Donahoe L, Bradbury PA, et al. Surgery for malignant pleural mesothelioma after radiotherapy (SMART): Final results from a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):190–197.
 208. Zauderer MG, Tsao AS, Dao T, et al. A randomized phase ii trial of adjuvant galinpepimut-S, WT-1 analogue peptide vaccine, after multimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2017;23(24):7483–7489.
 209. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy ve immunotherapy on malignant mesothelioma: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;38(2):111–121.
 210. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin ve gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: A phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):25–30.
 211. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin ve gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87(5):491–496.
 212. van Haarst JM, Baas P, Manegold C, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine ve cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;86(3):342–345.
 213. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: A multicentric phase II study. *Cancer* 2003;97(11):2791–2797.
 214. Andreopoulou E, Ross PJ, O'Brien ME, et al. The palliative benefits of MVP (mitomycin C, vinblastine ve cisplatin) chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15(9):1406–1412.
 215. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3912–3917.
 216. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): A multicentre randomised trial. *Lancet* 2008;371(9625):1685–1694.
 217. Chattopadhyay S, Tamari R, Min SH, et al. Commentary: A case for minimizing folate supplementation in clinical regimens with pemetrexed based on the marked sensitivity of the drug to folate availability. *Oncologist* 2007;12(7):808–815.
 218. Bueno R, Appasani K, Mercer H, Lester S, Sugarbaker D. The alpha folate receptor is highly activated in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(2):225–233.
 219. Thodtmann R, Depenbrock H, Blatter J, Johnson RD, van Oosterom A, Hanauske AR. Preliminary results of a phase I study with MTA (LY231514) in combination with cisplatin in patients with solid tumors. *Semin Oncol* 1999;26(2 Suppl 6):89–93.
 220. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636–2644.
 221. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: An intergroup study of the European Organisation for Research ve Treatment of Cancer Lung Cancer Group ve the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6881–6889.
 222. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1443–1448.
 223. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008;19(2):370–373.
 224. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10026):1405–1414.
 225. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):447–456.
 226. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus active

- supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): An open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):543–551.
227. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: The European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 2020;31(12):1734–1745.
 228. Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: Results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):764–771.
 229. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: Combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008;99(1):51–56.
 230. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with or without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1556–1561.
 231. Dudek AZ, Wang X, Gu L, et al. Randomized study of maintenance pemetrexed versus observation for treatment of malignant pleural mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer* 2020;21(6):553–561 e551.
 232. Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, et al. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. *Br J Cancer* 1999;81(1):54–61.
 233. Masood R, Kundra A, Zhu S, et al. Malignant mesothelioma growth inhibition by agents that target the VEGF and VEGF-C autocrine loops. *Int J Cancer* 2003;104(5):603–610.
 234. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol* 2001;193(4):468–475.
 235. König J, Tolnay E, Wiethege T, Müller K. Co-expression of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in malignant pleural mesothelioma. *Respiration* 2000;67(1):36–40.
 236. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2509–2515.
 237. Dowell JE, Dunphy FR, Taub RN, et al. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2012;77(3):567–571.
 238. Langerak AW, van der Linden-van Beurden CA, Versnel MA. Regulation of differential expression of platelet-derived growth factor alpha and beta-receptor mRNA in normal and malignant human mesothelial cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1996;1305(1-2):63–70.
 239. Catalano A, Rodilossi S, Ripio MR, Caprari P, Procopio A. Induction of stem cell factor/c-Kit/slug signal transduction in multidrug-resistant malignant mesothelioma cells. *J Biol Chem* 2004;279(45):46706–46714.
 240. Dubey S, Janne PA, Krug L, et al. A phase II study of sorafenib in malignant mesothelioma: Results of Cancer and Leukemia Group B 30307. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):1655–1661.
 241. Tsao AS, Miao J, Wistuba II, et al. Phase II trial of cediranib in combination with cisplatin and pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (SWOG S0905). *J Clin Oncol* 2019;37(28):2537–2547.
 242. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7(7):569–580.
 243. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, et al. Tumour treating fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): A multicentre, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1702–1709.
 244. Fennell DA. Tumour treating fields for mesothelioma: Controversy versus opportunity. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1623–1625.
 245. Fennell DA, King A, Mohammed S, et al. Rucaparib in patients with BAP1-deficient or BRCA1-deficient mesothelioma (MiST1): An open-label, single-arm, phase 2a clinical trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(6):593–600.
 246. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10272):375–386.
 247. Kok PS, Forde PM, Hughes B, et al. Protocol of DREAM3R: Durvalumab with chemotherapy as first-line treatment in advanced pleural mesothelioma – a phase 3 randomised trial. Thoracic Oncology Group of Australasia (TOGA) and PRCOG, USA. *BMJ Open* 2022 Jan 25;12(1):e057663. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057663.
 248. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): A multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1213–1223.
 249. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): A multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):239–253.
 250. Pagano M, Ceresoli G, Zucali P, et al. Randomized phase II study on gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma (MPM): Results of Italian Rames Study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38:9004.
 251. Okada M, Kijima T, Aoe K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: Results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019;25(18):5485–5492.
 252. Maio M, Scherpereel A, Calabro L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): A multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1261–1273.
 253. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): A multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1530–1540.
 254. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13(10):1569–1576.
 255. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): Preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):623–630.
 256. Desai A, Theodore K, Rose B, et al. Phase II trial of pembrolizumab (NCT02399371) in previously treated malignant mesothelioma: Final analysis. In: 19th IASLC World Conference on Lung Cancer 2018; Toronto, Canada.
 257. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(3):351–357.
 258. Calabro L, Morra A, Giannarelli D, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): An open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2018;6(6):451–460.
 259. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): Results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7(3):260–270.
 260. Rüschoff JH, Gradhand E, Kahraman A, Rees H, et al. STRN-ALK rearranged malignant peritoneal mesothelioma with dramatic response following ceritinib treatment. *JCO Precis Oncol* 2019;11(3):PO.19.00048.
 261. Hassan R, Mian I, Wagner C, et al. Phase II study of olaparib in malignant mesothelioma (MM) to correlate efficacy with germline and somatic mutations in DNA repair genes. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):9054–9054.
 262. Hassan R, Ho M. Mesothelin targeted cancer immunotherapy. *Eur J Cancer* 2008;44(1):46–53.
 263. Ho M, Hassan R, Zhang J, et al. Humoral immune response to mesothelin in mesothelioma and ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3814–3820.
 264. Uehara N, Matsuoka Y, Tsubura A. Mesothelin promotes anchorage-independent growth and prevents anoikis via extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in human breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2008;6(2):186–193.
 265. Tang Z, Qian M, Ho M. The role of mesothelin in tumor progression and targeted therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(2):276–280.
 266. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus I.V. infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5144–5149.
 267. Pass HI, Wali A, Tang N, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):265–272; discussion 272.
 268. Palumbo C, Bei R, Procopio A, Modesti A. Molecular targets and targeted therapies for malignant mesothelioma. *Curr Med Chem* 2008;15(9):855–867.
 269. Roe OD, Creaney J, Lundgren S, et al. Mesothelin-related predictive and prognostic factors in malignant mesothelioma: A nested case-control study. *Lung Cancer* 2008;61(2):235–243.
 270. Rodriguez Portal JA, Rodriguez Becerra E, Rodriguez Rodriguez D, et al. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and non-malignant asbestos-related pleural disease: Relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):646–650.
 271. Beatty GL, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Im-*

- munol Res* 2014;2(2):112–120
272. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med* 2014;6(261):261ra151.
 273. Maus MV, Haas AR, Beatty GL, et al. T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans. *Cancer Immunol Res* 2013;1(1):26–31.
 274. Knochelmann HM, Smith AS, Dwyer CJ, Wyatt MM, Mehrotra S, Paulos CM. CAR T cells in solid tumors: Blueprints for building effective therapies. *Front Immunol* 2018;9:1740.
 275. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed ve cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):5927–5936.
 276. Hassan R, Miller AC, Sharon E, et al. Major cancer regressions in mesothelioma after treatment with an anti-mesothelin immunotoxin ve immune suppression. *Sci Transl Med* 2013;5(208):208ra147.
 277. Golfier S, Kopitz C, Kahnert A, et al. Anetumab ravtansine: A novel mesothelin-targeting antibody-drug conjugate cures tumors with heterogeneous target expression favored by bystander effect. *Mol Cancer Ther* 2014;13(6):1537–1548.
 278. Hassan R, Blumenschein GR, Jr, Moore KN, et al. First-in-human, multicenter, phase I dose-escalation ve expansion study of anti-mesothelin antibody-drug conjugate anetumab ravtansine in advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1824–1835.
 279. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: A surveillance, epidemiology, ve end results (SEER) study of 14,228 patients. *PLoS One* 2015;10(12): e0145039.
 280. Ohri N, Taioli E, Ehsani M, et al. Definitive radiation therapy is associated with improved survival in non-metastatic malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2):S132–S133.
 281. Nelson DB, Rice DC, Mitchell KG, et al. Defining the role of adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: A propensity-matched landmark analysis of the National Cancer Database. *J Thorac Dis* 2019;11(4):1269–1278.
 282. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario ve Quebec: A retrospective study of 332 patients. Ruffie, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario ve Quebec: A retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1157–1168.
 283. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection ve adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):788–795.
 284. Kraysenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. Combined photon ve electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1593–1599.
 285. Shaaban SG, Verma V, Choi JL, et al. Utilization of intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma in the United States. *Clin Lung Cancer* 2018;19(5):e685–e692.
 286. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):350–357.
 287. Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: Clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):606–616.
 288. Allen AM, Czerminka M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):640–645.
 289. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: The Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1143–1150.
 290. Kristensen CA, Notttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2009;92(1):96–99.
 291. Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, ve survival after extrapleural pneumonectomy ve hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013;8(2):238–245.
 292. Patel PR, Yoo S, Broadwater G, et al. Effect of increasing experience on dosimetric ve clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):362–368.
 293. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy ve extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): A randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1651–1658.
 294. Riesterer O, Ciernik IF, Stahel RA, et al. Pattern of failure after adjuvant radiotherapy following extrapleural pneumonectomy of pleural mesothelioma in the SAKK 17/04 trial. *Radiother Oncol* 2019;138:121–125.
 295. Rosenzweig KE, Fox JL, Zelefsky MJ, Raben A, Harrison LB, Rusch VW. A pilot trial of high-dose-rate intraoperative radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Brachytherapy* 2005;4(1):30–33.
 296. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1278–1283.
 297. Kuo L, Yorke ED, Dumane VA, et al. Geometric dose prediction model for hemithoracic intensity-modulated radiation therapy in mesothelioma patients with two intact lungs. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17(3):371–379.
 298. Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG, et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):394–401.
 299. Yorke ED, Jackson A, Kuo LC, et al. Heart dosimetry is correlated with risk of radiation pneumonitis after lung-sparing hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):61–69.
 300. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2761–2768.
 301. Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017;12(6):993–1000.
 302. Trovo M, Relevant A, Polesel J, et al. Radical hemithoracic radiotherapy versus palliative radiotherapy in non-metastatic malignant pleural mesothelioma: Results from a Phase 3 randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(5):1368–1376.
 303. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108(3):754–758.
 304. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, et al. Pleural mesothelioma: Sensitivity ve incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology* 2006;241(2):589–594.
 305. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, et al. Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: An open-label, multicenter, phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1200–1208.
 306. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura – a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):511–516.
 307. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: Review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13(1):4–9.
 308. Ruffie P, Lehmann M, Galateau-Salle F, Lagrange JL, Pairon JC, French National Federation of Cancer. Malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 2):49–50.
 309. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol* 1994;38(3):212–214.
 310. Kraysenbuehl J, Hartmann M, Lomax AJ, Kloeck S, Hug EB, Ciernik IF. Proton therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleural pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):628–634.
 311. Lorentini S, Amichetti M, Spiazzi L, et al. Adjuvant intensity-modulated proton therapy in malignant pleural mesothelioma. A comparison with intensity-modulated radiotherapy ve a spot size variation assessment. *Strahlenther Onkol* 2012;188(3):216–225.
 312. Pan HY, Jiang S, Sutton J, et al. Early experience with intensity modulated proton therapy for lung-intact mesothelioma: A case series. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(4):e345–e353.
 313. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1698–1704.

77 Periton Metastazları ve Periton Mezotelyoması

Paul H. Sugarbaker, Diane Goéré, Olivier Glehen, Alvaro Arjona-Sanchez, ve Marcello Deraco

Çevirenler : Selen Kantarcı Karataş, Tülay Eren

GİRİŞ

Kanserin karın ve pelvis içinde yayılmasının yüksek mortalite ile ilişkisi klinik çalışmalar ile gösterildi. Bu hastaların tanı sonrası sağ kalım oranları çok düşük olup ay cinsinden ifade edilmekteydi.¹⁻³ Son otuz yılda kanserin intraperitoneal yayılmasını önleyebilmek ve tedavi etmek için yeni stratejiler üzerinde durulmaktadır. İlk başarı, periton boşluklarına metastazı ifade eden, psödomiksoma peritonei olarak adlandırılan, yaygın peritoneal metastazları olan perfore apendiks müsinöz neoplazmında 10 yıllık survival değerinin 0%’dan 20 yılda 85%’e kadar çıkması ile görüldü⁴. Malign peritoneal mezotelyomada, 10 yıllık 0% olan survival oranları 20 yılda 80%’e kadar yükseldi⁵. Bu iki nadir hastalıkta belgelenen bu başarı ile kısa süre sonra kolorektal kanser, mide kanseri, over kanseri ve peritoneal metastazları olan intraabdominal kanserler için benzer agresif bir tedaviye olan ilgi arttı⁶⁻⁹.

PERİTON METASTAZLARININ DOĞAL GELİŞİM SÜRECİ

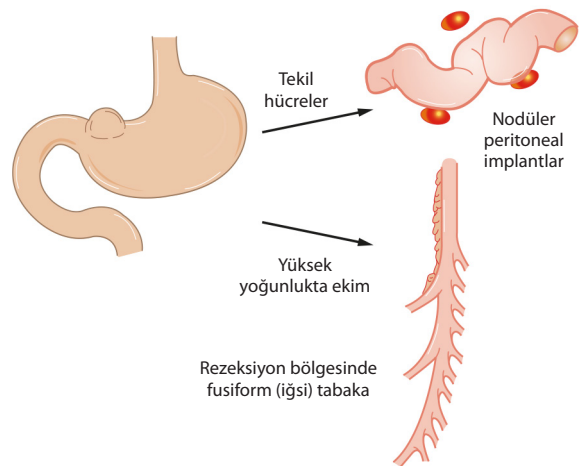
Peritoneal metastazların meydana gelmesi için, kanser hücrelerinin peritoneal boşluklara erişmesi ve ardından peritoneal boşluklarda yayılması gerekir. Malign hücreler peritona bağlandıktan sonra, periton sıvısından veya bir vaskülarizasyon sürecinden beslenir ve sonra büyüyerek ve görünür hale gelir. Kanser dokusundan bir kanser implantının yüzeyindeki hücrelerden ayrılabilceği, karın ve pelvis yüzeylerde uzak metastatik hastalığa yol açabileceği varsayılmaktadır. Peritonun geniş yüzey alanı ve zengin vaskülarizasyonu zayıf kan temini olan yerlerin aksine kanser hücrelerinin hızla büyümesini sağlar ve kanser nodülünün oluşumu gerçekleşir. Bu patofizyoloji kontrol edilmesi zor, çoğu zaman imkânsız olan hastalık progresyonuna yol açar. Laparoskopi veya açık karın cerrahisi ile peritoneal metastazların yaygınlığı daha iyi değerlendirilebilir. Minimal invaziv düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazmaları (LAMN) polipoid yapıdadır, periton yüzeyinden yükselir ve altındaki dokulara minimal invazivdir. Tümör nodülleri, alta yatan yapıları zarar vermeden peritoneal tabaka ile rezeke edilebilir. Peritonektomi ile yapılan bu başarılı temizleme hem parietal hem de visseral peritoneal yüzeylerde gerçekleşir¹⁰. Malign epitelyal peritoneal mezotelyoma veya kolorektal peritoneal metastazlar gibi orta dereceli maligniteler, pariyetal veya visseral periton yüzeyinde değişen yükseklikteki diskoid görünümlü nodüller olarak görünür ve bununla birlikte, peritoneal ve preperitoneal tabakalara vasküler invazyon meydana gelir. Bu hastalıklarda parietal peritonektomi işlemleri genellikle başarılı olmaktadır. Bununla birlikte, küçük peritoneal metastazlar, özellikle ince bağırsak yüzeylerinde görülen peritoneal metastazlar, muhtemelen ince bağırsak muskularis propriası gibi alta yatan dokuların rezeksiyonunu gerektirebilir. Üçüncü bir peritoneal metastaz kategorisi mide kanserinde ve yüksek dereceli seröz over kanserinde görüntülenen çok hızlı invaze olabilen periton metastazlarıdır. Bu hastalıklardan kaynaklanan peritoneal

metastazlar, polipoid veya diskoid değil, düz yapıdadır ve periton altı dokuya invazyonu vardır. Küçük hacimli hastalıkta parietal peritonektomi prosedürleri başarılı olabilir. Bunun aksine, visseral yüzeylerdeki peritoneal metastazlar belirli bir bölgedeki hastalığın eradikasyonu için organ rezeksiyonu gerektirir.

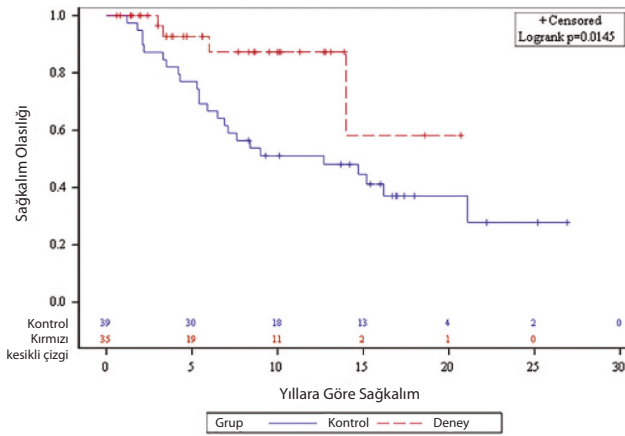
Peritoneal metastazlar organ rezeksiyonuna bağlı oluşan skar dokusu üzerinde gelişirse görünümleri farklılık gösterebilir. Bu durumda kolon kanseri, mide veya over kanseri LAMN nin peritoneal yayılımına benzer şekilde görülebilir. Sitoreduktif cerrahi (CRS) sırasında, fibrozisi kanserin infiltre ettiği skar dokusundan ayırt etmek zor, hatta imkânsız olabilir. Kanser hücrelerini kanser cerrahisi öncesinde veya sırasında peritona yerleşmesinin patofizyolojisi Tumor Cell Entrapment(TCE) hipotezi ile açıklanmaktadır. Periton cerrahi bir prosedürle bozulur bozulmaz, kanser hücrelerinin implantasyonuna karşı ilk savunma hattı yok edilir^{11,12}. TCE’nin bir sonucu olarak yalnızca peritoneal metastazlar değil kanser rezeksiyon bölgesindeki lokal nüks de meydana gelebilir¹³.

Şekil 77.1, Kanser implantlarının peritoneal boşluklardaki gelişimini göstermektedir. Düşük yoğunluklu kanser hücreleri, primer kanser rezeksiyon alanından uzakta peritoneal metastazlara neden olur. Daha yüksek yoğunluklu kanser hücreleri, primer rezeksiyon bölgesinde toplanma eğilimindedir. Yüksek dansiteli tümör yayılı-

Mide kanserinin intraoperatif yayılımı



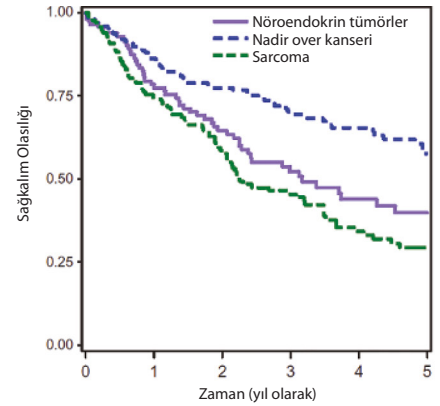
Şekil 77.1 Kanser hücrelerinin intraoperatif yayılması. Kanser hücreleri, rezeksiyon öncesinde veya sırasında peritoneal boşluğa erişim kazanırsa, iki yayılma modeli gözlenir. Düşük yoğunluklu kanser hücreleri, peritoneal plaklar veya nodüller oluşturur. Yüksek yoğunluklu kanser hücreleri ise düz bir tabaka oluşmasına neden olur.



Şekil 77.6: Yirmi dokuz hasta kontrol grubu (CRS+HIPEC+E-PIC) ve araştırma grubu (CRS+HIPEC+EPIC+NIPEC). Epitelial malign peritoneal mezotelyoma hastaları. CRS, sitoredüktif cerrahi; HIPEC, hipertermik intraperitoneal kemoterapi; EPIC, erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi; NIPEC, normo-termik intraperitoneal kemoterapi. (With permission from Sugarbaker PH, Chang D. Cytoreductive surgery plus HIPEC with ve without NIPEC for malignant peritoneal mesothelioma: A propensity-matched analysis. *Ann Surg Oncol* 2021 May 3. doi:10.1245/s10434-021-10048-4. Online ahead of print.)

Periton Metastazları Olan Alışılmadık Abdominal veya Pelvik Malignitelerin Yönetimi

Gastrointestinal ve jinekolojik maligniteler ile aynı patogeneze diğer primer kanserlerde nadir ve beklenmedik şekilde periton metastazlarına neden olabilir^{9,116}. Tedavi için hastaların seçimi, bu kitap bölümünün başında tarif edilen nicelendirilmiş prognostik göstergelerine göre yapılmalıdır. CRS ve HIPEC ile yapılan tedavinin sonuçları bu hastalıkların seyrek görülmesine rağmen tahmin edilebilir (Şekil 77.7). Bu hastalar genellikle peritoneal yüzey kanser tedavisi yapan merkezlere sevk edilmeden önce çoklu basamak kemo-



Yıl	0	1	2	3	4	5
Nöroendokrin Tümör						
Risk altındaki hasta sayısı	114	78	57	35	23	18
Kayıp (ölüm) sayısı	0	24	36	46	51	53
Nadir Over Kanser						
Risk altındaki hasta sayısı	199	148	105	79	61	40
Kayıp (ölüm) sayısı	0	25	39	48	53	59
Sarkom						
Risk altındaki hasta sayısı	166	102	66	43	29	23
Kayıp (ölüm) sayısı	0	40	59	73	83	87

Şekil 77.7: Periton metastazı kökenine göre sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulanan hastalarda genel sağkalım: Over kanseri, nöroendokrin tümörler ve sarkomdan kaynaklanan periton metastazlarına sahip hastaların tedavi sonucu genel sağkalımları.

terapi almışlardır. Bu nedenle hangi HIPEC rejiminin kullanılacağı net değildir. Ancak tüm hastalara yapılabiliriyorsa CRS yapılmalıdır.

Yapılabiliriyorsa cerrahi olarak komplet CRS yapılmalıdır, bu hastalar daha önce birden fazla sistemik kemoterapi aldığı için HIPEC için seçilecek rejimler net değildir.

KAYNAKLAR

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63(2):364–367.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88(2):358–363.
3. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(12):1545–1550.
4. Sugarbaker PH, Chang D. 2022 update on prognostic indicators for surgical management of low-grade appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal metastases. (submitted)
5. Sugarbaker PH, Chang D. Cytoreductive surgery plus HIPEC with ve without NIPEC for malignant peritoneal mesothelioma: A propensitymatched analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28(12):7109–7117.
6. Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: A meta-analysis. *Ann Surg* 2016;263(6):1102–1111.
7. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2370–2377.
8. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery ve Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1435–1443.
9. Goere D, Passot G, Gelli M, et al. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: Results from a worldwide analysis of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia* 2017;33(5):520–527.
10. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1):29–42.
11. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;95(2):93–96.
12. Sugarbaker PH. Patterns of recurrence in women with ovarian cancer having hysterectomy for treatment of primary disease. (*In press Chinese J Clin Oncol*)
13. Sugarbaker PH. Update on the prevention of local recurrence ve peritoneal metastases patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9286–9291.
14. Carmignani P, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination. Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22(4):465–472.
15. Misraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2003;27(8):1089–1103.
16. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis ve extraovarian origin of

- epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918–931.
17. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Endometrial cancer: Predictors of peritoneal failure. *Gynecologic Oncology* 2003;89:236–242.
 18. Sugarbaker PH, Chang D. Revised prognostic indicators for treatment of lymph node positive colorectal peritoneal metastases. *J Surg Oncol* 2022;125(5):889–900.
 19. Sloothaak DAM, Mirck B, Punt CJA, et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant treatment to prevent peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin: A systematic review. *Br J Cancer* 2014;111:1112–1121.
 20. Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence ve risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(5):699–705.
 21. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: Implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 1991;34(8):723–727.
 22. Ceelen WP, Bracke ME. Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: Mechanisms, prevention, ve treatment. *Lancet Oncol* 2009;10(1):72–79.
 23. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Cancer chemotherapy for peritoneal metastases. Pharmacology ve treatment. (In) Sugarbaker PH (Ed). *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. Textbook ve Video Atlas*. 2nd Edn. Cine-Med Publishing. 2017, pp. 47–82.
 24. Sugarbaker PH, van der Speeten K. An overview of peritonectomy, visceral resection, ve therapeutic laparoscopy for peritoneal surface malignancy. (In) Sugarbaker PH (Ed). *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. Textbook ve Video Atlas*. 2nd Edition. Cine-Med Publishing. 2017, pp. 17–46.
 25. Sugarbaker PH, van der Speeten K (Editors). *J Gastrointestinal Oncol Focused Issue. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases. HIPEC, EPIC, NIPAC, PIPAC ve more*. Vol 12, Supplement 1 (April 2021) <https://jgo.amegroups.com/issue/view/531>
 26. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage ve prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1460–1466.
 27. Sugarbaker PH, Deng T, Chang D. Peritoneal cytology as an indicator of peritoneal metastases in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2021;124(3):361–366.
 28. Sugarbaker PH. Preoperative assessment of cancer patients with peritoneal metastases for complete cytoreduction. *Indian J Surg Oncol* 2016;7(2):269–276.
 29. Sugarbaker PH, Chang D, Liang J. Similar survival of all subtypes of mucinous appendiceal adenocarcinoma except the intermediate subtype which shows an improved survival. (submitted)
 30. Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Clinicopathologic ve prognostic features in patients with peritoneal metastasis from mucinous adenocarcinoma, adenocarcinoma with signet ring cells, ve adenocarcinoid of the appendix treated with cytoreductive surgery ve perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1474–1480.
 31. Sugarbaker PH, Chang D. Peritoneal metastases from colorectal cancer in the absence of lymph node metastases show a high survival rate despite unfavorable prognostic indicators. *Eur J Surg Oncol* 2022;48(7):1619–1625.
 32. Mercier F, Bakrin N, Bartlett DL, et al. Peritoneal carcinomatosis of rare ovarian origin treated by cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A multi-institutional cohort from PSOGI ve BIG-RENAPE. *Ann Surg Oncol* 2018;25(6):1668–1675.
 33. Sugarbaker PH. Improving oncologic outcomes for colorectal cancer at high risk for local-regional recurrence with novel surgical techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(2):205–213.
 34. Baratti D, Kusamura S, Nigam M, et al. Prognostic impact of primary side ve RAS/RAF mutations in a surgical series of colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 2021;28(3):3332–3342.
 35. Sugarbaker PH. Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer J* 2009;15:225–235.
 36. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43(Suppl):S15–S25.
 37. Yan TD, Yoo D, Sugarbaker PH. Significance of lymph node metastasis in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):948–953.
 38. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15(1):49–58.
 39. Guaglio M, Baratti D, Kusamura S, et al. Impact of previous gynecologic surgical procedures on outcomes of non-gynecologic peritoneal malignancies mimicking ovarian cancer: Less is more? *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2899–2908.
 40. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced ve recurrent epithelial ovarian cancers ve papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):35–41.
 41. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575–1581.
 42. Sugarbaker PH, Low RN (Eds). *Pictorial Essays on Peritoneal Metastases Imaging: CT, MRI ve PET-CT*. Nova Science Publishers: Hauppauge, NY; 2020.
 43. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, et al. Role of CT ve MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):301–306.
 44. Sala E, Kataoka M, Pandit-Taskar N, et al. Recurrent ovarian cancer: Use of contrast-enhanced CT ve PET/CT to accurately localize tumor recurrence ve to predict patients' survival. *Radiology* 2010;257(1):125–134.
 45. Mohkam K, Passot G, Cotte E, et al. Resectability of peritoneal carcinomatosis: Learnings from a prospective cohort of 533 consecutive patients selected for cytoreductive surgery. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1261–1270.
 46. Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, et al. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg* 1995;181(6):530–538.
 47. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI ve CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1708–1715.
 48. Sugarbaker PH, Chang D, Jelinek JS. Concerning CT features predict outcome of treatment in patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(9):2212–2219.
 49. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computer tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993;72(5):1631–1636.
 50. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia–MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):462.e1–462.e11.
 51. Tabrizian P, Jayakrishnan TT, Zacharias A, et al. Incorporation of diagnostic laparoscopy in the management algorithm for patients with peritoneal metastases: A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol* 2015;111(8):1035–1040.
 52. Passot G, Dumont F, Arvieux C, et al. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *Br J Surg* 2018;105(6):663–667.
 53. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, et al. Surgical technique of parietal ve visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol* 2009;100(4):321–328.
 54. Sugarbaker PH, Bijelic L, Chang D, Yoo D. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy in 34 consecutive patients with mucinous peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. *J Surg Oncol* 2010;102(6):576–581.
 55. Bijelic L, Kumar AS, Stuart OA, Sugarbaker PH. Systemic chemotherapy prior to cytoreductive surgery ve HIPEC for carcinomatosis from appendix cancer: Impact on perioperative outcomes ve short-term survival. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:163284.
 56. Passot G, You B, Boschetti G, et al. Pathologic response to neoadjuvant chemotherapy: A new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2608–2614.
 57. Bhatt A, Benzerdjeb N, Passot G, et al. Implications of pathologic findings in cytoreductive surgery specimens on treatment of colorectal peritoneal metastases: Results of a prospective multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2021;64(5):534–544.
 58. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203(6):878–886.
 59. Goere D, Souadka A, Faron M, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: Attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: A comparative study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2958–2964.
 60. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal ve 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery ve intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221(2):124–132.
 61. Sugarbaker PH, Chang D, Liang J. Histologic variations of appendiceal mucinous neoplasms. (submitted)
 62. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525–532.
 63. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial malignancies ve pseudomyxoma peritonei syndrome. *Lancet Oncol* 2006;7(1):69–76.
 64. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery ve perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2289–2299.
 65. Moran BJ. Decision-making ve technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)* 2006;28(4):375–378.
 66. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Multicentre study of the learning curve ve surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2014;101(13):1758–1765.
 67. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: An analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis ve Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *The Lancet Oncology* 2016;17(12):1709–1719.
 68. Klaver YLB, Simkens LHJ, Lemmens VEPP, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with ve without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(7):617–623.
 69. Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013;107(6):566–573.

70. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(6):1761–1767.
71. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):256–266.
72. Cashin P, Sugarbaker PH. HIPEC for colorectal ve appendiceal peritoneal metastases. Lessons learned from PRODIGE 7. *J Gastrointestinal Oncol Focused Issue: Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases: HIPEC, EPIC, NIPAC, PIPAC ve more.* 2020. doi: 10.21037/jgo-2020-05
73. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: A multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116(24):5608–5618.
74. Honoré C, Goere D, Souadka A, et al. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: A systematic review. *Ann. Surg. Oncol* 2013;20(1):183–192.
75. Sugarbaker PH. Update on the prevention of local recurrence ve peritoneal metastases in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28):9286–9291.
76. Klaver CE, Wisselink DD, Punt C et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(10):761–770.
77. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008;247(7):445–450.
78. Goéré D, Glehen O, Quénet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): A randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1147–1154.
79. Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *World J Surg.* 2010;34(3):555–562.
80. Knodler M, Korfer J, Kunzmann V, et al. Randomised phase II trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer. *Br J Cancer.* 2018;119(3):296–302.
81. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):123–127.
82. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal ve Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1922–1929.
83. Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, et al. Effects of Neoadjuvant Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy ve Neoadjuvant Intraperitoneal/ Systemic Chemotherapy on Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(2):478–485.
84. Glehen O, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, et al. Cytoreductive surgery ve intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139(1):20–26.
85. Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, Sugarbaker P, Rau B. Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery ve HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):172–180.
86. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): A propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2028–2040.
87. Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Is cure a possibility? *Ann Surg Oncol* 2016;23(6):1971–1979.
88. Bonnot PE, Lintis A, Mercier F, et al. Prognosis of poorly cohesive gastric cancer after complete cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CYTO-CHIP study). *Br J Surg* 2021;108:1225–35.
89. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20.
90. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94(11):1408–1414.
91. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised ve high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017;79:1–14.
92. N. Colombo, C. Sessa, A. du Bois, et al. (ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology ve Molecular Biology, Early ve Advanced Stages, Borderline Tumours ve Recurrent Disease Published in 2019 *Ann Oncol* (2019); 30: 672–705.
93. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Ovarian Neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6):1780–1787.
94. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzelli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30:1657–64.
95. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230–240.
96. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, ve tubal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):5520.
97. Lei Z, Wang Y, Wang J, et al. Evaluation of cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for stage III epithelial ovarian cancer. *JAMA Network Open* 2020;3(8):e2013940.
98. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020;38 (15)_suppl:6000–6000.
99. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines ve selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933–1939.
100. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2017;35:5501.
101. Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, et al. The role of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28(6):3258–3263.
102. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery ve HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1570–1575.
103. Sethna K, Mohamed F, Marchettini P, Elias D, Sugarbaker PH. Peritoneal cystic mesothelioma. A case series. *Tumori* 2003;89(1):31–35.
104. Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: A multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010;21(2):348–353.
105. Yan TD, Haveric N, Carmignani P, et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery ve perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005;103(4):839–849.
106. Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):36–59.
107. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(3):605–621.
108. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma—results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64(2):211–218.
109. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(6): 676–681.
110. Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of malignant peritoneal mesothelioma using cytoreductive surgery ve perioperative chemotherapy. *J Oncol Pract* 2016;12(10):928–935.
111. Yan TD, Welch L, Black D, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18(5):827–834.
112. Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, et al. The role of Ki-67 ve pre-cytoreduction parameters in selecting diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) patients for cytoreductive surgery (CRS) ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2017;43(7):1128–1135.
113. Malgras B, Gayat E, Aoun O, et al. Impact of combination chemotherapy in peritoneal mesothelioma hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. *Ann Surg Oncol* 2018;25(11):3271–3279.
114. Deraco M, Baratti D, Hutani I, Bertuli R, Kusamura S. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1093–1100.
115. Sugarbaker PH, Bijelic L. Adjuvant bidirectional chemotherapy using an intraperitoneal port. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012:752643.
116. Canbay E (Ed). Unusual Cases in Peritoneal Surface Malignancies. Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-51523-6>

78 Intraoküler Melanom



Paul T. Finger, Anna C. Pavlick, ve Wolfgang A.G. Sauerwein
Çevirenler : Kadriye Başkurt, Tülay Eren

GİRİŞ

Metastatik Üveal Melanom (ÜM) tanılı hastalar nadiren 'distantü karın ve cam göz' ile prezente olmaktadır. Vakaların %50 sinde metastaz gelişmesine rağmen, çoğu vaka semptomu yol açmaz ve periyodik karaciğer görüntülemelerinde saptanır¹⁻³. Hastalığın erken saptanması; palyatif tedavi, klinik çalışmalara dahil edilme ve son dönem bakım planının yapılmasına izin vermektedir. Sonuç olarak, gelişmiş ülkelerde, gün geçtikçe daha az hasta primer olarak enükleasyon ile tedavi edilmektedir. Örnek olarak, New York Göz Kanseri Merkezi'nde, hali hazırda enükleasyon oranı %4 den azdır⁴.

Erken tanı ile göz ve görmeyi korumaya yönelik tedavilerdeki gelişmelerle gözün korunması oranları artmaktadır. Oküler melanom araştırma çalışmasında (COMS), orta büyüklükteki oküler melanomlarda metastazın engellenmesinde, radyoterapinin enükleasyona eşdeğer olduğunu göstermiştir⁵. Enükleasyon ile göz ve görme koruyucu radyoterapi arasında seçim yapma durumunda hastaların neredeyse tamamı gözlerini korumayı seçmektedirler⁴.

Göz ve görmeyi koruyucu radyoterapi teknikleri çoğunlukla bazı düşük, çoğu orta ve tüm yüksek gelirli ülkelerde kullanılabilir. Örnek olarak, 10 ülkeden 47 göz kanseri uzmanı (Amerikan Brakiterapi Topluluğu (ABS) – Oftalmik Onkoloji Araştırma Grubu (OOAG)), Koroidal melanom ve Retinoblastom'da plak radyoterapisi için ortak bir klavuz oluşturmak amacı ile bir araya gelmişlerdir⁶. Bu grubun önerisi enükleasyonun Amerikan Kanser Derneğinin evrelemesine (AJCC) göre T4e ÜM'larda, bazal çapı ışınlama sınırını aşan tümörlerde, tam görme kaybı olan ağır gözlerde ve ışık algısı tamamen kaybolmuş gözlerde sınırlı kalması yönünde olmuştur⁶. Bu grup hastalar dışındaki tüm hastalara enükleasyon yerine göz ve görmeyi koruyucu seçenek sunulmalıdır. Ayrıca gözün korunmasına doğru olan bu yönelim, Finger tarafından keşfedilen anti-VEGF ilaçların hem radyasyon makülopatisi hem de optik nöropati ilişkili görme kayıplarını engellenip geciktirebildiğinin ortaya konulması ile artmıştır⁷⁻⁹. Bu nedenle geçmişin aksine metastatik ÜM tanılı hastalar günümüzde görme yetisi bozulmadan radyoterapi ile tedavi edilebilen hastalardır.

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Üveal melanomlar, erişkinde en sık karşımıza çıkan primer intraoküler malignansidir. Üveal Melanom Kafkas ırkı ile karşılaştırıldığında, Hispanikler, Asyalılarda ve Afrikalılarda daha az sıklıkla görülmektedir. Amerika Birleşik Devlet'lerindeki beyaz ırktaki oküler melanomun insidansı (Sürveyans ve Epidemiyoloji grubunun verilerine göre) erkekler için her 100.000 kişide 0.69, kadınlar içinse 0.54'dür¹⁰. Oküler Melanom Araştırma Grubunun (COMS) çalışmasına göre araştırmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 60 idi¹¹. Net bir ailesel geçiş ortaya konulamamış olsa da displastik nevüs Sendromu, oküler melanozis ve Ota Nevüsü olan hastalar daha yüksek risk altındadırlar¹². GNA, BAP1 onkogenleri ÜM hastalarında sıklıkla görülmektedirler¹³⁻¹⁵.

ANATOMİ VE PATOLOJİ

Melanositin zengin üvea, gözün primer vasküler yatağını oluşturmaktadır. Üvea dışarda beyaz sklera ile iç tarafta ise retina arasında uzanır. Üvea, iris, silier cisim ve koroid ile gözün ön kısmında devamlılık göstermektedir. Melanomlar bahsedilen bu lokalizasyonlarda ortaya çıkarlar, spesifik bölge ve tümör boyutu, tedavi sonrası görme keskinliği sonuçları ve metastaz riskine göre ile karakterize edilirler.

Genetik çalışmalar yapılmadan önce bilim insanları ÜM metastaz risk faktörleri için tümör büyüklüğü ve intraoküler lokasyonlar üzerine yoğunlaşmışlardır¹⁶⁻¹⁹. İris melanomları, en kolay görülebilir, tanıda en küçük büyüklükte ve metastaz ihtimali en az olan tiptir¹⁸.

Silier cisim melanomları, tipik olarak iris arkasında saklıdır, tanıda genellikle büyük boyutlarda saptanır ve rölatif olarak da daha yüksek ihtimalle metastaz yapmaya eğilimlidirler^{16,17}. Arka koroidal melanomlar ise semptomu yol açmaları halinde tanı alabilmektedirler. Batı ülkelerinde çoğu arka koroidal melanomlar asemptomatik olup oftalmik göz muayenesinde saptanmaktadır. Semptomatik ÜM'lar genellikle eksüdatif retinal dekolmana neden olmakta, hastalarda 'ışık çakmaları' ya da görme kaybı semptomlarına yol açmaktadır. Arka ÜM'ların bir alt tipi olan 'Subfoveal koroidal melanomlar', görme alanının merkezinin alt kısmında lokalize olmaktadır¹⁹. Bu tümörler erken görme semptomları ile ilişkilendirilir, bu nedenle de daha küçük boyutlarda tanı konulur ve dolayısı ile de daha az metastaz yapmaya eğilimlidirler¹⁹. Genellikle çoğu melanom vakası görme aksına uzanım gösterecek kadar büyük boyutlarda değilse, lensin konumunda değişikliği, semptomatik eksüdatif retinal dekolmana, retinal- makular foveanın yerinde değişikliğe veya sekonder glokoma neden oluyorsa asemptomatikdir^{19,20}.

Histoloji

ÜM'lar var olan koroidal nevüden veya de novo olarak da ortaya çıkabilmektedirler. Callender, çoğunlukla benign spindle A, daha az benign spindle B ve en az benign epiteloïd tip melanom olmak üzere farklı hücresel subtipler tanımlamıştır²¹.

İris Melanoma

İris melanomları, iris stromasından köken almaktadırlar. Çoğunlukla irisin alt iki kadranında oluşurlar ve hastalar tarafından fark edilirler. Büyüme evresinde sıklıkla altında uzanan iris pigment epitelinin yerini değiştirirler, aşınmasına yol açabilir ya da tamamen ortadan kaldırılabilmektedir²². Tümörün posterior kenarı boyunca, iris melanomları trabekuler ağa invaze olabilir ve bu sayede episkleral aköz humörün venöz drenajına ulaşabilir ve/veya komşu silier cisme doğrubüyüyebilirler. Ayrıca, diskohezif iris melanomları tümör hücresi ve melanin pigment dağılımının indüklediği sekonder glokoma neden olurlar²⁰. Pigmente iris tümörü melanomunu işaret eden diğer semptomlar; neovaskülarizasyon ile birlikte irregüler sınırlı 'oval' pupil (corectopia) veya altında uzanan iris pigment epitelini iris stromasına doğru çekilmesidir (ectopion uveae) (Şekil 78.1, Sol). Dilate, episkleral besleyici damarlar 'sentinal damarlar' olarak adlandırılır ve tümörün konumlandığı kadranın oküler yüzeyinde görülebilmektedirler.

Yüksek Risk ve Metastatik Üveal Melanomlar için Klinik Çalışmalar

Yeni veriler ışığında biyomarkerlar, genetik hedefler, immünoterapiler, anti anjiyogenik ilaçlar, metabolik inhibitörler ve intrahepatik enjekte edilen virüsler günümüz klinik çalışmalarda başlıca tedavi stratejileri olarak karşımıza çıkmaktadır.

ÜM'ların immün mikroçevresi ile ilgili bilinenler arttıkça araştırmalar için potansiyel teröpatik stratejiler de çoğalmıştır. Primer ve metastatik ÜM dokularında çoğunlukla CD8 pozitif T hücrelerde eksprese edilen immün kontrol noktası LAG3, ÜM hastalarında immün kontrol noktası inhibitörleri için potansiyel teröpatik hedef olarak öne çıkmaktadır⁸⁸. Tümör infiltrate edici T hücrelerin transferi gibi immün bazı tedaviler ile değerlendirilen 20 hastanın 7'sinde yanıt elde edilmiş (genel yanıt oranı %35) olup yeni araştırmaların kapılarını aralamıştır⁸⁹.

Genetik tümör tiplendirmesi, subklinik metastaz riskli yüksek hastaların belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Diğer yandan düşük riskli hastalarda derinlemesine periyodik sürveliyansa genellikle ihtiyaç duyulmamaktadır. Fonksiyonel bir genetik yolağın tanımlanması ve farmakolojik blokajın başlanması ile metastatik ÜM yönetilebilir hale gelebilir. Metastatik ÜM' lar ile ilgili yürütülen çalışmalara ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) adresinden ulaşılabilir.

BIYOMARKIRLAR: PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

ÜM boyutu veya en geniş tümör çapı, ÜM metastazı için en uygun biyomarker olmuştur. AJCC nin 8. baskısında prognostik evreleme tablosu olup, günümüzde üç ayrı çalışma ile ve yaklaşık 19.000 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışma ile desteklenmiştir^{17,90,91}. Tanı anında noninvaziv tümörlerde ölçüm yapılabilmesi nedeniyle kullanışlı bulunmaktadır¹⁶.

Diener-West ve arkadaşlarının yapmış oldukları COMS meta analizinde tümör büyüklüğü ile metastaz riskinin korele olduğu gösterilmiş, enükleasyon yapılan hastalarda 5 yıllık mortaliteye bakıldığında, küçük tümörlerde mortalite %16, orta büyüklükteki tümörlerde mortalite %32 ve büyük tümörlerde mortalite %53 bulunmuştur⁹⁰.

İris melanomları daha küçük boyuttadırlar ve bu nedenle de daha düşük bir mortalite oranına sahiptirler (5 yıllık KaplaN-Meier 3% ile 10.7%)¹⁸. Biyopsi ile kanıtlanmış iris melanomları için diğer risk faktörleri tümörün en geniş çapının >5mm olması ve tümörün silier cisim ile ilişkili olması sayılabilir.

Silier cisim melanomları tipik olarak irisin arkasında saklıdır, bunlar "ring melanom" şeklinde ve geniş çaplı olup 5 yıllık mortalite %53 oranındadır. Diğer metastatik risk faktörleri ileri yaş, lokal nüks ve sklera dışına yayılım olarak sayılabilir^{16,92}.

Sitogenetik Abnormallikler

ÜM vakalarının yaklaşık %50-60'ında monozomi 3 mevcuttur⁹³. Heterozigositinin kaybı 3p25-26, 3q ve 3p11-14 çevresinde deles-

yonlara işaret etmektedir⁹⁴⁻⁹⁶. Kromozom 6'da uzun kolda kayıp ile kısa kolda uzama ise diğer sık rastlanan anomalilerdir⁹⁶. Monozomi 3 ve 8q ilave kopyaları azalmış yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir⁹⁷. Kromozom 1 de delesyon ile eş zamanlı monozomi 3 olması hastaliksız sağkalım için bağımsız bir prediktördür⁹⁷. Kromozom 3 ile hücre tipi analizi veya tümör çapının prognoza etkisinin yalnızca monozomi 3 e göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Moleküler disrregülasyonlar ile ilgili çalışmalar ÜM'un moleküler patogenezi ile ilgili önemli bilgiler sağlamıştır. Örneğin neredeyse tüm melanomlarda Rb proteinini eksprese edilir ve bu da Rb gen mutasyon yokluğunu işaret etmektedir⁹⁸. Mikroarray gen ekspresyonu profillemesi ile genomik hibridizasyon kombinasyonu kromozom 8q'nin 8q24 geninde lokalize DDEF1 ekspresyonu ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ortaya koymuştur⁹⁹. Bu nedenle agresiv ÜM'lerde DDEF1 overekspresyonu patojenik olarak kromozom 8q amplifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur⁹⁹.

Genetik Mutasyonlar

Keşfedilen her bir gen mutasyonu ÜM'un etiyolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır. G protein alfa subunit mutasyonlarından GNAQ ve GNA11, MAPK yolağını uyarırlar ve ÜM'de yaklaşık %85 hastada kodlamaktadır¹⁰⁰. Diğer yandan BAP1, splicing faktör 3b subunit 1 (SF3B1), ve ökaryotik transkripsiyon başlatıcı faktör 1A X-linked (EIF1AX) bu tümörlere özel olup, genellikle tümör prognozundan sorumludur. BAP1 mutasyonu metastaz ile ilişkilili olup, SF3B1 ve EIF1AX mutasyonları daha iyi prognoz ile ilişkilidir. Ek olarak Lake ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada monozomi 3 hastalarında kinaz süpresyonu sorumlusu ras 3 (CNK-SR3) geni (kromozom 6q) amplifikasyonu daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir¹⁰¹.

BAP1 mutasyonu germline olarak ortaya çıkabilmektedir. Az sayıda ailesel ÜM vakaları bildirilmekte olup ÜM ve mezotelyomayı barındıran BAP1 ailesel kanser yatkınlık sendromu tanımlanmıştır. Bu keşifler yeni klinik çalışmaların önünü açmış ve ÜM'larda sinyal yollarındaki değişikliklerin ortaya konması ile MEK, protein kinaz C, histon deasetilaz inhibitörleri dahil yeni hedefler belirlenmiştir²⁷.

ÖZET

ÜM'ların çevresel, klinik, fizyolojik, sitopatolojik, histopatolojik, immünotopatolojik ve son dönemlerde genetik ve moleküler karakteristik özellikleri aydınlatıldıkça hastalığın karmaşıklığı klinisyenleri şaşırtmaktadır. Bu bölümde ÜM'ların büyümesi ve metastaz yapmasına neden olan demografik, fizyolojik, tedavi ilişkili, genetik ve moleküler faktörler gözden geçirilmiştir. Tanı ve tedavide var olan yöntemleri karşılatılmış aynı zamanda göz kanseri uzmanlarının beraberce çalışıp terminolojiyi ve tedavi klavuzlarını nasıl daha iyi bir biçimde belirlediklerine değinilmiştir¹⁰². Sonuç olarak bu bölümde, göz kanseri yönetiminin ne kadar multidisipliner olduğu ve intraoküler melanomu olan hastalarda mümkün olduğunca iyi sonuçlar elde edilebilmesi için uluslararası çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir¹⁰³.

KAYNAKLAR

1. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, et al. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer* 1999;85(5):1151-1159.
2. Garg G, Kivela T, Finger PT. Patients presenting with stage IV uveal melanoma: Lessons learned. *Indian J Ophthalmol* 2022;70(1):271-274
3. Pavlick AC, Finger PT. Systemic evaluation and management of patients with metastatic uveal melanoma. In: Ryan SJ, Schachat A, Wilkinson C, et al., eds. *Retina*. 6th Ed. Part 2, Section 153, Elsevier Science; 2018.
4. Maheshwari A, Finger PT, Malpani A, et al. Doctor reported outcomes: Real-world data from a tertiary eye cancer center. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(1):135-139.
5. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12):1684-1693.
6. American Brachytherapy Society Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque

- brachytherapy of uveal melanoma ve retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1–14.
7. Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: Secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):789–798.
 8. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: A 10-year study. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(1):60–66.
 9. Powell PE, Finger PT. Anti-VEGF Therapy immediately after plaque radiation therapy prevents or delays radiation maculopathy. *Ophthalmology Retina* 2020;4(5):547–550.
 10. Inskip PD, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974–1998. *Cancer Causes Control* 2003;14(3):251–257.
 11. Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings ve prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6): 936–951.
 12. Roy PE, Schaeffer EM. Nevus of Ota ve choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1967;12(2):130–140.
 13. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: An emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25(2):171–181.
 14. De Lange MJ, Razaq L, Versluis M, et al. Distribution of GNAQ ve GNA11 mutation signatures in uveal melanoma points to a light dependent mutation mechanism. *Plos One* 2015;10(9):e0138002
 15. van Essen TH, van Pelt SJ, Versluis M, et al. Prognostic parameters in uveal melanoma ve their association with BAP1 expression. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(12):1738–1743.
 16. Kivela T, Simpson E, Grossniklaus HE, et al. Uveal melanoma. In: Amin MB, Edge SB; American Joint Committee on Cancer, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Wolters Kluwer; 2017:805–817.
 17. Kivela T, Kujala E. Prognostication in eye cancer: The latest tumor, node, metastasis classification ve beyond. *Eye (Lond)* 2013;27(2):243–252.
 18. Khan S, Finger PT, Yu GP, et al. Clinical ve pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: A multicenter international study. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):57–64.
 19. Newman H, Chin KJ, Finger PT. Subfoveal choroidal melanoma: Pretreatment characteristics ve response to plaque radiation therapy. *Arch Ophthalmol* 2011;129(7):892–898.
 20. Radcliffe NM, Finger PT. Eye cancer related glaucoma: Current concepts. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):47–73.
 21. Seddon JM, Polivogianis L, Hsieh CC, et al. Death from uveal melanoma. Number of epithelioid cells ve inverse SD of nucleolar area as prognostic factors. *Arch Ophthalmol* 1987;105(6):801–806.
 22. Marigo FA, Finger PT, McCormick SA, et al. Iris ve ciliary body melanomas: Ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1515–1521.
 23. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, Boldt HC, Byrne SE, et al. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the collaborative ocular melanoma study: COMS report no. 29. *Ophthalmology* 2008;115(8):1390–1397, 1397.e1–1397.e2.
 24. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990;108(9): 1268–1273.
 25. Lavinsky D, Belfort RN, Navajas E, et al. Fundus autofluorescence of choroidal nevus ve melanoma. *Br J Ophthalmol* 2007;91(10):1299–1302.
 26. Finger PT, Reddy S, Chin K. High-frequency ultrasound characteristics of 24 iris ve iridociliary melanomas: Before ve after plaque brachytherapy. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1051–1058.
 27. Harbour JW. Genomic, prognostic, ve cell-signaling advances in uveal melanoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2013: 388–391.
 28. Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors: Indications, instrumentation ve techniques. *Ophthalmic Surg* 1984;15(1):34–40.
 29. Finger PT, Milman T. Microincision, aspiration cutter-assisted multifocal iris biopsy for melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2017;27(1):62–66.
 30. Finger PT, Chua MR, Jacob CE. Micro-incision, trans-iridal aspiration cutter biopsy for ciliary body tumors. *Can J Ophthalmol* 2021;56(2):124–129.
 31. Fastenberg DM, Finger PT, Chess Q, et al. Vitrectomy retinotomy aspiration biopsy of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 1990;110(4):361–365.
 32. Finger PT. Choroidal melanoma, retinoblastoma, ocular adnexal lymphoma ve eyelid cancers. In: O'Sullivan B (Editor in Chief), Brierley J, D'Cruz A, Fey M, Pollack R, Vermorken J, Huang SH eds. *Union For International Cancer Control (UICC) UICC Manual of Clinical Oncology*, 9th Edition, John Wiley ve Sons, LTD. Chapter 54, September 15th, 2015, pp. 726–744.
 33. Jouhi S, Jager MJ, de Geus SJR, et al. The small fatal choroidal melanoma study. A survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol* 2019;202:100–108.
 34. Semenova E, Finger PT. Palladium-103 radiation therapy for small choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2013;120(11):2353–2357.
 35. Chiu-Tsao ST, Astrahan MA, Finger PT, et al. Dosimetry of 125I ve 103Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: Report of task group 129 by the AAPM ve ABS. *Med Phys* 2012;39(10):6161–6184.
 36. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, et al. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987;94(4):349–353.
 37. Finger PT, Chin KJ, Duvall G, et al. Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated patients. *Ophthalmology* 2009;116(4):790–796.
 38. Semenova E, Finger PT. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on Cancer T3- ve T4-staged choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):205–213.
 39. Rivard MJ, Chiu-Tsao ST, Finger PT, et al. Comparison of dose calculation methods for brachytherapy of intraocular tumors. *Med Phys* 2010;38(1):306–316.
 40. Finger PT, Chin KJ, Yu GP, et al. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):608–615.
 41. Finger PT, Chin KJ, Yu GP, et al. Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):800–806.
 42. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1997;42(3):215–232.
 43. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque ve proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999;106(8):1579–1587.
 44. Finger PT. Plaque radiation therapy for malignant melanoma of the iris ve ciliary body. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):328–335.
 45. Finger PT, Tomar AS, Chin KJ. Palladium-103 plaque therapy for multifocal iris melanoma: Radiation of the entire anterior segment of the eye. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(3):1375–1383.
 46. Chaugule SS, Finger PT. Regression patterns of iris melanoma after palladium-103 (103Pd) plaque brachytherapy. *Ophthalmology* 2017;124(7):1023–1030.
 47. Yousef YA, Finger PT. Lack of radiation maculopathy after palladium-103 plaque radiotherapy for iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4):1107–1112.
 48. Finger PT, Chin KJ, Tena LB. A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: Near, touching, or surrounding the optic nerve. *Ophthalmology* 2012;119(2):415–422.
 49. Maheshwari A, Finger PT. A 12-year study of slotted palladium-103 plaque radiation therapy for choroidal melanoma: Near, touching, or surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2018;188:60–69.
 50. Finger PT. Radiation therapy for orbital tumors: Concepts, current use, ve ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol* 2009;54(5):545–568.
 51. Finger PT, Tena LB, Semenova E, et al. Extracanal extension of choroidal melanoma: Post-enucleation high-dose-rate interstitial brachytherapy of the orbit. *Brachytherapy* 2014;13(3):275–280.
 52. Freton A, Chin KJ, Raut R, et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation ve second nonocular primaries in 333 patients. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(2):236–243.
 53. Chin K, Finger PT, Kurli M, et al. Second cancers discovered by 18FDG PET/CT imaging for choroidal melanoma. *Optometry* 2007;78(8):396–401.
 54. Choudhary MM, Triozzi PL, Singh AD. Uveal melanoma: Evidence for adjuvant therapy. *Int Ophthalmol Clin* 2015;55(1):45–51.
 55. Valsecchi ME, Orloff M, Sato R, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk patients with uveal melanoma: Comparison with institutional controls. *Ophthalmology* 2018;125(2):210–217.
 56. Surriaga O, Rajasakhar VK, Ambrosini G, et al. Crizotinib, a c-MET inhibitor, prevents metastasis in a metastatic uveal melanoma model. *Mol Cancer Ther* 2013;12(12):2817.
 57. Fountain E, Bassett RL, Cain S, et al. Adjuvant ipilimumab in high-risk uveal melanoma. *Cancers (Basel)* 2019;11(2):152–161.
 58. Donati M, Basile F. New trends in the multidisciplinary treatment of liver tumors. *Future Oncol* 2013;9(8):1093–1096.
 59. Helton WS. Ocular melanoma metastatic to the liver: The role of surgery in multimodality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):242–244.
 60. Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1042–1046.
 61. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary

- uveal melanoma. *Semin Oncol* 2010;37(2):127–138.
62. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, et al. Radio-embolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(1):158–165.
 63. Bedekian AY, Papadopoulos N, Plager C, et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(3):303–306.
 64. Bhatia S, Moon J, Margolin KA, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin ve paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One* 2012;7(11):e48787
 65. Schinzari G, Rossi E, Cassano A, et al. Cisplatin, dacarbazine ve vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: A single institution phase II study. *Melanoma Res* 2017;27(6):591–595.
 66. Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;60:44–52.
 67. Danielle R, Rudolfi R, Chiarion-Silini V, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: Safety ve clinical efficacy. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(1):41–48.
 68. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated ve treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One* 2015;10(3):e0118564.
 69. Joshua AM, Monzon JG, Mihalciou C, et al. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma. *Melanoma Res* 2015;25(4):342–347.
 70. Borst J, Busselaar J, Bosma DMT, et al. Mechanism of action of PD-1 receptor/ligand targeted cancer immunotherapy. *Eur J Immunol* 2021;51(8):1911–1920
 71. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2016;26(3):300–303.
 72. Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(7):1179–1185.
 73. Tacar SY, Selcukai M, Yilmaz M, et al. Nivolumab for metastatic uveal melanoma: A multicenter, retrospective study. *Melanoma Res* 2021;31(5):449–455.
 74. Namikawa K, Takahashi A, Mori T, et al. Nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma previously untreated with ipilimumab: A single-institution retrospective study. *Melanoma Res* 2020;30(1):76–84.
 75. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari A, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 ve PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016;122(21):3344–3353.
 76. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety ve efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer* 2019;119:168–178.
 77. Najjar YG, Navarazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: A multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000331.
 78. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: An open-label, multicenter, phase II trial by the spanish multidisciplinary melanoma mroup (GEM-1402). *J Clin Oncol* 2021;39(6):586–598.
 79. Pelster MS, Grischuk SK, Bassett R, et al. Nivolumab ve ipilimumab in metastatic uveal melanoma: Results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 2021;39(6):599–607.
 80. Heppt MV, Amarel T, Kahler KC, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: A retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer* 2019;7:299.
 81. Ny L, Jaspersen H, Karlsson J, et al. The PEMDAC phase-2 study of pembrolizumab ve entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. *Nat Commun* 2021;12(1):5155.
 82. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock JK, et al. Tebentafusp, A TCR/ Anti-CD3 bispecific Fusion Protein Targeting gp100, potentially activated antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(22):5869–5878.
 83. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with Tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):1196–1206.
 84. Piperno-Neumann S, Larkin J, Carvajal RD, et al. Genomic profiling of metastatic uveal melanoma ve clinical results of a phase I study of the protein kinase C inhibitor AEB071. *Mol Cancer Ther* 2020;19(4):1031–1039.
 85. Shoushtary AN, Khan S, Komatsubara K, et al. A phase Ib study of sotrastaurin, a PKC inhibitor, ve Alpelisib, a PI3Ka inhibitor, in patients with metastatic uveal melanoma. *Cancers* 2021;13(21):5504.
 86. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(23):2397–2405.
 87. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: A phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol* 2018;36(12): 1232–1239.
 88. Durante MA, Rodriguez DA, Kurtenbach S, et al. Single-cell analysis reveals new evolutionary complexity in uveal melanoma. *Nat Commun* 2020;11(1):496.
 89. Chandran SS, Somerville PPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: A single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(6): 792–802.
 90. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. for Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: Initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):969–982.
 91. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(4):376–383.
 92. Ophthalmic Oncology Task Force. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2016;123(1):86–91.
 93. Prescher G, Bornfeld N, Hirsch H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347(9010):1222–1225.
 94. Coupland SE, Vorum H, Mandal N, et al. Proteomics of uveal melanomas suggests HSP-27 as a possible surrogate marker of chromosome 3 loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):12–20.
 95. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, et al. Abnormalities of chromosomes 3 ve 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;19(1):22–28.
 96. van Gils W, Lodder EM, Mensink HW, et al. Gene expression profiling in uveal melanoma: Two regions on 3p related to prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(10):4254–4262.
 97. Lohmann DR, Zeschknig M, Stang THA, et al. Loss of heterozygosity of 1p in uveal melanomas with monosomy 3. *Int J Cancer* 2005;116(6):909–913.
 98. Brantley MA Jr, Harbour JW. Inactivation of retinoblastoma protein in uveal melanoma by phosphorylation of sites in the COOH-terminal region. *Cancer Res* 2000;60(16):4320–4323.
 99. Ehlers JP, Worley L, Onken MD, et al. DDEF1 is located in an amplified region of chromosome 8q ve is overexpressed in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3609–3613.
 100. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic ve predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(3):234–239.
 101. Lake SL, Damato BE, Kalirai H, et al. Single nucleotide polymorphism array analysis of uveal melanomas reveals that amplification of CNKSR3 is correlated with improved patient survival. *Am J Pathol* 2013;182(3):678–687.
 102. Finger PT. Do you speak ocular tumor? *Ophthalmology* 2003;110(1):13–14.
 103. Finger PT. Foundational elements for collaboration in ophthalmic oncology. *Ophthalmol Retina* 2017;1(4):263–265.

Bölüm 15 ONKOLOJİK ACİL DURUMLAR

79 Superior Vena Cava Sendromu



Andreas Rimner ve Joachim Yahalom
Çevirenler : Sertaç Vurgun, Mustafa Karaca

GİRİŞ

Superior vena cava sendromu (SVCS), superior vena cava (SVC) boyunca kan akışının tıkanmasının klinik prezentasyonudur. Bu ince duvarlı damar süperior mediastendeki süreçler ile sıkıştırıldığında, istila edildiğinde veya tromboze edildiğinde karakteristik semptom ve bulgular hızlı veya kademeli olarak gelişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 15.000 kişide SVCS geliştiği tahmin edilmektedir.¹ Günümüzde SVCS'li hastalarda alta yatan en yaygın süreç malignitedir. Kateterler ve kalp pilleri gibi intravasküler cihazların neden olduğu SVC trombozu giderek artmaktadır.^{2,3} Ulusal acil durum veri tabanında yapılan bir analizde, 2010 ila 2018 yılları arasında acil servise SVCS ile başvuran 37.807 hasta tespit edilmiştir.³ En yaygın neden SVCS ile ilişkili malignite (%10,6); en yaygın malign olmayan etiolojiler arasında kalp pili/implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör ile ilişkili (%7,5) ve SVC'nin vasküler kateter ile ilişkili trombozu (%4,6) yer almaktadır. Acil servise SVCS ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında (%49,7) eşlik eden pulmoner emboli vardı. Genel olarak, SVCS için yıllık insidans 100.000 acil servis ziyareti başına 2,2'den 6,0'a sürekli olarak artmıştır; malignite ile ilişkili SVCS sabit kalırken, kateter/kurşun ile ilişkili SVCS %11,4'ten %15,1'e yükselmiştir.³

ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ

SVC baş, boyun, üst ekstremiteler ve üst torakstan venöz kanın drenajı için başlıca düşük basınçlı damardır. Sağ üst mediastende yer alır ve sternum, trakea, sağ ana bronş, aort, pulmoner arter ve perihiler ve paratrakeal lenf nodları ile çevrilidir. SVC, sağ ve sol innominate venlerin birleştiği yerden sağ atriya kadar 6 cm ile 8 cm'lik bir mesafe boyunca uzanır. SVC'nin distal 2 cm'si perikardiyal kese içindedir ve vena kavanın perikardiyal yansımasında göreceli olarak sabitlendiği bir nokta vardır. Sol ve sağ brakiosefalik venler aortik ark seviyesinde birleşerek SVC'yi oluşturur. Brakiosefalik venler internal ve eksternal juguler venler, subklavyan venler, internal meme venleri, perikardiyofrenik venler, süperior interkostal venler ve inferior tiroid venden katkı alır.⁴ Ana yardımcı damar olan azigos veni SVC'ye posteriora, perikardiyal yansımanın hemen üzerinde girer. SVC'nin fizyolojik genişliği 1,5 cm ile 2 cm'dir. SVC ince duvarlı, uyumlu, kolayca sıkıştırılabilir ve bu nedenle çevresinde yer kaplayan herhangi bir prosese karşı hassastır. SVC, sağ torasik boşluğu drene eden lenf düğümü zincirleri tarafından tamamen çevrelenmiştir. Yardımcı azigos veni, ana bronşlar, özofagus ve omurilik gibi mediastendeki diğer kritik yapılar, SVC'nin tıkanmasına yol açan aynı süreç tarafından etkilenebilir.

SVC tamamen veya kısmen tıkanığında, SVCS zaman içinde kademeli olarak gelişirse venöz kollateral dolaşım gelişebilir, böyle-

ce kollaterallerin oluşması için zaman tanınır. Azigos venöz sistemi en önemli alternatif yolaktır. Diğer kollateral sistemler arasında iç meme venleri, lateral torasik venler, paraspinal venler ve özofageal venöz ağ yer alır.⁵ Boyun ve torakstaki kollateral subkutan venlerin klinik olarak görülebilir şekilde tıkanması SVCS'de tipik bir fiziksel bulgudur. Bu kollateral yollara rağmen, SVC tıkalıysa venöz basınç neredeyse her zaman üst kompartmanda yükselir (Şekil 79.1).

KLİNİK PREZENTASYON VE ETİYOLOJİ

Başta subjektif dolgunluk hissi veya objektif yüzde şişlik ve nefes darlığı sık görülen semptomlardır. Karakteristik fiziksel bulgular boyun ve göğüs duvarında venöz distansiyon, yüz ödemi, pletora, siyanoz ve üst ekstremitelerde ödemdir.⁶ Bu semptom ve bulgular öne eğilme, kambur durma veya yatma ile şiddetlenebilir. SVCS, bronşlar gibi toraks içindeki diğer kritik yapıların invaziv tutulumunun en erken belirtisi olabilir. Plevral efüzyonlar SVCS'de yaygındır ve hem malign hem de malign olmayan etiolojiye sahip hastaların %60'ına kadarında görülür. Çoğu eksüdatif ve sıkılaşmış şilözür. Nadiren hastalar konfüzyon, obtundasyon, stridor veya presipitan faktörler, hipotansiyon veya böbrek yetmezliği olmaksızın senkop gibi hayatı tehdit eden semptomlarla doktora başvurmaktadır.

Malign hastalık şu anda SVCS'nin en yaygın nedenidir. Malignite tanısı doğrulanmış hastaların oranı %60 ila %86 arasında değişmektedir (Tablo 79.1).⁶⁻⁹ Buna karşılık, akciğer kanseri hastalarında, hastaların %8,6'sına kadar SVCS mevcuttu.¹⁰ Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve skuamöz hücreli karsinom, hila ve mediasteni kapsayan merkezi yerleşimli hacimli kiteller ile ortak prezentasyonları nedeniyle SVCS'den sorumlu en yaygın histolojik akciğer kanseri alt tipleridir.¹¹ Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastalarda, SVCS varlığının daha kısa sağkalımın göstergesi olan önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir.¹²

Mediasteni içeren lenfoma, hastaların %2 ila %21'inde SVCS'nin nedenidir (bkz. Tablo 79.1). Lenfoma hastalarından oluşan geniş bir seride, SVCS'li hastaların çoğunda ya diffüz büyük hücreli lenfoma ya da lenfoblastik lenfoma görülmüştür.¹³ Hodgkin lenfoma yaygın olarak mediasteni tutmasına rağmen, nadiren SVCS'ye neden olur. Meme kanseri, vakaların %11'ine kadar SVCS'ye neden olan en yaygın metastatik hastalıktır.^{8,9} Timik maligniteler, plevral mezotelyoma, sarkomlar ve primer mediastinal germ hücreli tümörler gibi diğer nadir primer veya metastatik mediastinal maligniteler SVCS'ye neden olabilir. SVCS'li hastaların prognozu, alta yatan hastalığın prognozu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Yoğun bakım ünitesindeki kritik kanser hastalarında, SVCS'nin nedeni 180 günlük mortalite ile ilişkili tek faktördür ve solid tümörler SVCS'nin altında yatan hematolojik malignitelerden çok daha yüksek mortaliteye sahiptir.¹⁴ Lenfoma hastalarında, disfaji, ses kı-

En yaygın cerrahi yaklaşım sternotomi veya torakotomi ile tümörün geniş rezeksiyonu ve SVC'nin rekonstrüksiyonudur. Vaka serileri, yaklaşık %5'lik bir operatif mortalite ve %80 ila %90'lık açıklık oranları göstermektedir.¹

İyi huylu SVCS'li hastaların çoğu cerrahi müdahale olmaksızın uzun sağkalım oranlarına sahiptir. Ancak süreç hızla ilerlese veya retrosternal guatr ya da aort anevrizması varsa, tıkanıklığı gidermek için cerrahi müdahale endike olabilir.^{39,40}

Genişletilmiş politetrafloroetilen gibi greftler kullanılarak SVC rekonstrüksiyonu modern cerrahi tekniklerle mümkün hale gelmiştir.⁴¹ SVC tıkanıklığı için doğrudan baypas greftleriyle ilgili deneyim de artmaktadır. Tıkalı SVC'lerin başarılı baypaslarında Dacron (DuPont, Wilmington, DE) ve politetrafloroetilen protezler kullanılmıştır.⁴² Tercih edilen baypas yolu, sol taraftaki innominat veya juguler ven ile sağ atriyal apendiks arasında uçtan uca anastomoz kullanmaktır. Doty ve arkadaşları tarafından hastanın safen veninden yapılan kompozit bir spiral greft önerilmiştir.⁴³ SVC'nin benign obstrüksiyonu olan 16 hastada bu prosedürle 23 yıllık deneyim bildirmişlerdir; 14 hasta açıklığı korumuş ve 15 hasta SVCS semptomlarından kurtulmuştur.

BELİRSİZLİK ALANLARI

SVCS'deki semptomların şiddetini derecelendirmek için standartlaştırılmış kriterler hala eksiktir. Eşlik eden bir tedavi algoritması ile birlikte bir derecelendirme sistemi önerilmiştir.⁴⁴ Bu sistem, SVCS'li hastaların çoğunda (>85) semptomların şiddetli olmadığını (0, 1 ve 2. dereceler) ve kansere özgü tedavinin uygun tanı ve evrelemeyi takip edebileceğini vurgulamaktadır. Hafif veya orta derecede serebral ödem, hafif veya orta derecede laringeal ödem veya azalmış kardiyak rezerv ile başvuran 3. derece (şiddetli) hastalar acil stent müdahalesi veya erken RT için düşünülebilir; aksi takdirde hastalığa özgü tedavi almalıdırlar. Yalnızca önemli serebral ödem veya stridorlu laringeal ödem gelişen veya önemli hemodinamik tehlikesi olan nadir (<5%) derece 4 (hayatı tehdit eden) hastalara derhal stent takılmalıdır.

Vena cava trombozu olan hastalarda trombolitik ajanlar etkili bir şekilde kullanılmış olsa da, SVCS için kısa veya uzun süreli anti-koagülasyon tedavisinin yararı belirsizdir.¹

Çoğu uzman, trombolizden sonra antikoagülasyon (hastalığın ilerlemesini ve nüksetmesini önlemek için) ve tromboz yoksa stent yerleştirilmesinden sonra aspirin önermektedir, ancak veriler sınırlıdır.

Stent yerleştirilerek tedavi edilen iyi huylu SVCS'li hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, antikoagüle edilen ve edilmeyen hastalar arasında semptomların geri dönüşü, restenoz ve primer açıklık açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁴⁵

SVC'nin tekrarlayan tıkanıklığının optimal tedavisi de tartışmalıdır. Stent yerleştirilmesi genellikle sınırlı fayda veya tekrarlanan kemoterapi veya radyasyondan kaynaklanan aşırı toksik etki riski nedeniyle düşünülmektedir, ancak karar vermeyi yönlendirecek veriler sınırlıdır.

TAVSİYELER

SVCS'nin nedeni olarak altta yatan maligniteden şüphelenilen ve hayatı tehdit etmeyen semptomlarla başvuran hastalarda, herhangi bir onkolojik tedavi verilmeden önce etkili bir tanı çabası uygulanmalıdır. SVCS'nin nedeni belirlendikten sonra, birincil sürecin tedavisi derhal takip edilmelidir.

Sistemik tedavi ve RT kombinasyonu çoğu KHDAK, KHAK ve lenfomalar için tercih edilen tedavidir. Lezyonun ve komşu nodal alanların RT'si optimal lokal kontrol ile sonuçlanır. Güncellenmiş BT taraması ve [18F]-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi görüntülemesi, dikkatle tasarlanmış herhangi bir kesin RT tedavisi planına dahil edilmelidir. Perkütan endovasküler girişim, tanıyı maskeleyen semptomları hızla giderdiği için ciddi vakalarda düşünülmelidir. Endovasküler stent yerleştirilmesinde, yüksek teknik başarı oranları ve düşük restenoz ve komplikasyon oranları ile önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu endovasküler teknikler, kalıcı lokal kontrol için histolojiye özgü onkolojik tedavilerle en uygun şekilde birleştirilir.

KAYNAKLAR

- Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007;356(18):1862–1869.
- Schindler N, Vogelzang RL. Superior vena cava syndrome. Experience with endovascular stents ve surgical therapy. *Surg Clin North Am* 1999;79(3):683–694, xi.
- Mir T, Uddin M, Shafi O, et al. Thrombotic superior vena cava syndrome: A national emergency department database study. *J Thromb Thrombolysis* 2022;53(2):372–379.
- Sonavane SK, Milner DM, Singh SP, et al. Comprehensive imaging review of the superior vena cava. *Radiographics* 2015;35(7):1873–1892.
- Kapur S, Paik E, Rezaei A, et al. Where there is blood, there is a way: Unusual collateral vessels in superior ve inferior vena cava obstruction. *Radiographics* 2010;30(1):67–78.
- Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics ve evolving etiology. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(1): 37–42.
- Bell DR, Woods RL, Levi JA. Superior vena cava obstruction: A 10-year experience. *Med J Aust* 1986;145(11-12):566–568.
- Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, et al. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981;56(7):407–413.
- Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, et al. Superior vena cava obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981;70(6):1169–1174.
- Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al. Superior vena cava obstruction syndrome in small cell lung cancer. *Cancer* 1986;57(4):847–851.
- Würschmidt F, Bünenmann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with ve without superior vena cava syndrome: A multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(1):77–82.
- Ampil FL, Caldito G, Devarakonda S, et al. Longevity after radiotherapy of stage III lung cancer: Superior vena cava obstruction is associated with early mortality. *Ann Palliat Med* 2018;7(2):242–248.
- Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, et al. Clinical features ve results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984;2(4):260–266.
- Morin S, Grateau A, Reuter D, et al. Management of superior vena cava syndrome in critically ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2018;26(2): 521–528.
- Bertrand M, Presant CA, Klein L, et al. Iatrogenic superior vena cava syndrome. A new entity. *Cancer* 1984;54(2):376–378.
- Janin Y, Becker J, Wise L, et al. Superior vena cava syndrome in childhood ve adolescence: A review of the literature ve report of three cases. *J Pediatr Surg* 1982;17(3):290–295.
- Aldoss O, Arain NI, Vinocur JM, et al. Frequency of superior vena cava obstruction in pediatric heart transplant recipients ve its relation to previous superior cavopulmonary anastomosis. *Am J Cardiol* 2013;112(2):286–291.
- Loeffler JS, Leopold KA, Recht A, et al. Emergency prebiopsy radiation for mediastinal masses: Impact on subsequent pathologic diagnosis ve outcome. *J Clin Oncol* 1986;4(5):716–721.
- Sheth S, Ebert MD, Fishman EK. Superior vena cava obstruction evaluation with MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(4):W336–W346.
- Tamir S, Friehmann T, Ratson R, et al. Computed tomography findings associated with 30-day mortality in patients with malignant superior vena cava syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2019;43(6):912–918.
- Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediasti-

- nal lymph nodes. *Thorax* 2006;61(9):795–798.
22. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy ve anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest* 2005;128(3):1551–1556.
 23. Rice TW, Rodriguez RM, Barnette R, et al. Prevalence ve characteristics of pleural effusions in superior vena cava syndrome. *Respirology* 2006;11(3):299–305.
 24. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy ve stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14(5):338–351.
 25. Mei T, Xiu W, Yang X, et al. Development ve validation of a nomogram for assessing survival in extensive-stage small-cell lung cancer patients with superior vena cava syndrome referred for thoracic radiotherapy: A comparison of upfront vs. consolidative approaches. *Strahlenther Onkol* 2021;197(12):1072–1083.
 26. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–2229.
 27. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929–1939.
 28. Gray BH, Olin JW, Graor RA, et al. Safety ve efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest* 1991;99(1):54–59.
 29. Kee ST, Kinoshita L, Razavi MK, et al. Superior vena cava syndrome: Treatment with catheter-directed thrombolysis ve endovascular stent placement. *Radiology* 1998;206(1):187–193.
 30. Lonardi F, Gioga G, Agus G, et al. Double-flash, large-fraction radiation therapy as palliative treatment of malignant superior vena cava syndrome in the elderly. *Support Care Cancer* 2002;10(2):156–160.
 31. Rodrigues CI, Njo KH, Karim AB. Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer* 1993;10(3-4):221–228.
 32. Fagedet D, Thony F, Timsit JF, et al. Endovascular treatment of malignant superior vena cava syndrome: Results ve predictive factors of clinical efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(1):140–149.
 33. Takeuchi Y, Arai Y, Sone M, et al. Evaluation of stent placement for vena cava syndrome: Phase II trial ve phase III randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2019;27(3):1081–1088.
 34. Azizi AH, Shafi I, Zhao M, et al. Endovascular therapy for superior vena cava syndrome: A systematic review ve meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;37:100970.
 35. Sun M, Chen X, Li H, et al. Clinical analysis of 48 cases of malignant superior vena cava syndrome. *World J Surg Oncol* 2021;19(1):185.
 36. Sfyroeras GS, Antonopoulos CN, Mantas G, et al. A review of open ve endovascular treatment of superior vena cava syndrome of benign aetiology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53(2):238–254.
 37. Gwon DI, Ko GY, Kim JH, et al. Malignant superior vena cava syndrome: A comparative cohort study of treatment with covered stents versus uncovered stents. *Radiology* 2013;266(3):979–987.
 38. Haddad MM, Simmons B, McPhail IR, et al. Comparison of covered versus uncovered stents for benign superior vena cava (SVC) obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41(5):712–717.
 39. Picquet J, Blin V, Dussaussoy C, et al. Surgical reconstruction of the superior vena cava system: Indications ve results. *Surgery* 2009;145(1):93–99.
 40. Lanuti M, De Delva PE, Gaissert HA, et al. Review of superior vena cava resection in the management of benign disease ve pulmonary or mediastinal malignancies. *Ann Thorac Surg* 2009;88(2):392–397.
 41. Nakano T, Endo S, Kanai Y, et al. Surgical outcomes after superior vena cava reconstruction with expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20(4):310–315.
 42. Leo F, Bellini R, Conti B, et al. Superior vena cava resection in thoracic malignancies: Does prosthetic replacement pose a higher risk? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(4):764–769.
 43. Doty JR, Flores JH, Doty DB. Superior vena cava obstruction: Bypass using spiral vein graft. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):1111–1116.
 44. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome—A proposed classification system ve algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008;3(8):811–814.
 45. Haddad MM, Thompson SM, McPhail IR, et al. Is long-term anticoagulation required after stent placement for benign superior vena cava syndrome? *J Vasc Interv Radiol* 2018;29(12):1741–1747.



Philipp Karschnia ve Joachim M. Baehring
Çevirenler : Ayşe Tan Doğruel, Mustafa Karaca

GİRİŞ

İntrakraniyal basınçta (ICP) artış, merkezi sinir sistemini tutan kanserli hastalarda sık görülen nörolojik bir komplikasyondur. Bu hasta popülasyonunda çeşitli patomekanizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Büyük serebral metastazlar en yaygın nedendir ve intrakraniyal hemorajiye yol açabilir. Monro forameni veya Sylvius akuaduktusu gibi spinal sıvı yollarının “darboğazlarında” bulunan parankim içi, subependimal veya leptomeningeal kitleler spinal sıvı akışını engelleyerek basıncı artırır. Kanser hastalarının genellikle bağışıklık sistemi zayıftır ve bu nedenle mantar veya bakteriyel menenjit ya da bakteriyel apse gibi sinir sistemi enfeksiyonları açısından özel risk altındadırlar ve bunların hepsi ICP’de artışa neden olabilir. Aseptik menenjit, intratekal kemoterapi uygulamasının olası bir advers etkisidir. Komünikan hidrosefali, leptomeningeal karsinomatozda veya bir enfeksiyondan sonra karşılaşılan omurilik sıvısının azalmış geri emilimini yansıtır. Kanserle ilişkili hiperkoagülabilité durumu dural sinüs trombozu veya ekstrakraniyal venöz çıkış tıkanıklığı ile sonuçlanabilir ve koagülopatiler subdural kanamaya zemin hazırlar. Dural metastazlardan kaynaklanan dural venöz sinüs stenoza, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyona benzeyen bir sendroma neden olur. Bu bölüm, artmış ICP’nin çeşitli mekanizmalarına, klinik belirtilerine, tanı ve tedavi yaklaşımlarına genel bir bakış sunmaktadır.

PATOFİZYOLOJİK HUSUSLAR

İntrakraniyal hacim, kafatası ve dura tarafından çevrelendiği için bir yetişkinde genişleyemez. Beynin kendisi ortalama 1.400 mL hacme sahiptir ve 52 mL ila 160 mL serebral spinal sıvı (BOS) ve 150 mL kan içerir.¹ Bir kompartmanın hacmindeki artış, diğer ikisinin aleyhine gerçekleşir ve bu durum Monro-Kellie hipotezi olarak adlandırılır.²⁻⁴ Beyin tümörü veya başka kaynaklı kitleler nedeniyle beyin hacmi artarsa, telafi edici bir mekanizma olarak spinal sıvı hacmi azalır. BOS akışı engellenmediği, BOS üretimi ve geri emilimi arasındaki hız sabit kaldığı ve dural venöz sinüsler açık kaldığı sürece, 200 ila 250 mm BOS’luk bir ICP’ye kadar, kompartman hacmi artışı ICP’de sadece küçük artışlara neden olur. Bununla birlikte, intrakraniyal kompians ICP yükseldikçe azalır (yani, basınç yükseldikçe hacimdeki artış basınçta orantısız bir artışa yol açar). Bu, 5 dakika ila 20 dakika süren 1.300 mm BOS’a kadar akut ICP yükselmeleri olan plato dalgalarının oluşumunda yansıtılır. Bu geçici yükselmeler patojenik öneme sahiptir çünkü ICP artışı olan hastalarda serebral perfüzyonu daha da tehlikeye atarlar.⁵ Plato dalgalarının beyin tümörlü hastalarda ortostaz ile birlikte aralıklı semptomlara neden olduğundan şüphelenilmiştir.⁶

Kanser hastalarında ICP artışına yol açan beyin parankimindeki hacim değişiklikleri, birincil veya ikincil beyin tümörlerinin doğrudan kitle etkisinden, peritümöral ödemden veya kanserin dolaylı nörolojik komplikasyonlarından kaynaklanır. Vazojenik ödem, bir beyin tümörü içindeki veya bir beyin apsesi veya beyin kanamasını çevreleyen olgunlaşmamış kapillerler yoluyla plazma filtratının beyin dokusuna artan sızıntısından kaynaklanır.

Sitotoksik ödem, adenozin trifosfata bağlı transmembranöz iyon taşıma sisteminin bozulmasıyla meydana gelir ve bu da suyun hücre içine hapsolmasına yol açar. Bu durum iskemik hasar, sitotoksik kemoterapi ajanları veya toksik metabolitlerin birikmesi (örneğin karaciğer yetmezliğinde görüldüğü gibi) ile görülebilir. Ekstra aksiyel kitle lezyonları neoplastik büyüme (metastazlar, menenjiyom veya lenfoma gibi dural tümörler), enfeksiyon (subdural ampiyem) veya hemorajiden (koagülopatik veya trombositopenik hastada subdural hematoma) kaynaklanır.

Artmış ICP, BOS üretimi, akışı ve geri emilimi arasındaki dengeyi bir sonucu da olabilir. Spinal sıvı ortalama 21 mL/saat ila 22 mL/saat veya yaklaşık 500 mL/gün hızında üretilir.⁷ BOS, lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin koroid pleksusundan pasif olarak difüze olan bir plazma filtratını temsil eder. Serebral hemisferleri kaplayan araknoid granülasyonlar içinde yeniden emilir. Monro forameni, serebral akuaduktus, medüller foramina veya bazal subaraknoid sistemler gibi BOS akışının darboğazlarına yakın kitle lezyonları obstrüktif (veya komünikan olmayan) hidrosefaliye neden olur. Karsinomatozis veya menenjit, araknoid granülasyonlarda BOS geri emilimini doğrudan engelleyerek komünikan hidrosefali ile sonuçlanır. Kronik koşullar altında, spinal sıvı basıncı yüksek normal aralıkta yeni bir dengeye ulaşır ve yaşa bağlı kortikal atrofi ile orantısız ventriküler genişleme ile karakterize *normal basınçlı hidrosefali* (NPH) adı verilen bir duruma yol açar. Artmış BOS üretimi, koroid pleksus tümörü olan bireylerde ICP yükselmesinin nadir bir nedenidir. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (IIH) veya psödötümör serebri, görüntülemeye kitle lezyonları veya ventriküller genişleme yokluğunda artmış ICP belirtileri ile karakterize bir sendromu ifade eder. Patofizyolojik açıdan tam olarak tanımlanmamış olsa da, giderek artan sayıda IIH hastasında dural venöz sinüslerde kısmi tıkanıklık olduğu tespit edilmiştir. IIH’nin iyatrojenik nedenleri arasında all-trans retinoik asit, tetrasiklin antibiyotikler ve sülfonamidler yer alır.

Arteriyel ve venöz basınçtaki akut artışlar ICP’de artışa neden olur. Serebral perfüzyon, 50 mm Hg ila 160 mm Hg arasındaki geniş bir arteriyel basınç aralığında sabit tutulur. Bu otoregülatör mekanizma başarısız olduğunda, arteriyel kan basıncındaki daha fazla artış pasif olarak ICP’yi artırır. Dural venöz sinüs basıncı, intratorasik basınç değişiklikleri ile dalgalanır. Bu nedenle, öksürme, hapşırmaya ve ıkınma (Valsalva manevraları) ICP’de bir artışa eşlik eder. Artmış ICP ve azalmış intrakraniyal kompiyansı olan bir hastada öğürme veya öksürme geçici dekompanseasyona ve semptomların akut başlangıcına yol açabilir (örn. üçüncü ventrikülün kolloid kisti olan hastalarda senkop, plato dalgaları). Teşhis amacıyla, her iki internal juguler vene manuel kompresyon uygulanarak venöz obstrüksiyon oluşturulabilir (Queckenstedt manevrası).

Serebral parankimal veya ekstra aksiyel hacim artışının etiolojisine ve yerine bağlı olarak, hastalarda herniasyon ortaya çıkana kadar nispeten az semptom görülebilir. Patolojik süreç ne kadar hızlı gelişirse, ilişkili nörolojik sendrom da o kadar dramatik olur. Singulat veya transfalkiyan herniasyon, bir hemisferin falks serebri altında laterale kaymasını ifade eder.

cü ventrikülostominin endoskopik olarak yerleştirilmesi, spinal sıvı akışı tıkanıklığının nedeni kesin olarak tedavi edilemediğinde gerekli olabilir. Leptomeningeal tümörlü hastalarda ventriküloperitoneal şant uygulandığında, semptomlarda genellikle iyileşme sağlanabilir, ancak tümör hücrelerinin kümelenmesi nedeniyle peritoneal ekim ve şant disfonksiyonu meydana gelebilir. Filtre sistemleri mevcuttur, ancak klinik uygulamada çarpıcı bir fayda gösterilmeyi beklemektedir.

Normal basınçlı hidrosefali ventriküloperitoneal şantlamaya olumlu yanıt verir. Bu prosedürden faydalanabilecek hastaları dikkatlice seçmek klinisyenin görevidir. Yürüme apraksisi, ani idrar yapma ve bilişsel gerilemeden oluşan klasik klinik üçlünün kısa bir öyküsü olan hastaların yanıt verme olasılığı daha yüksektir. Genişletilmiş lomber drenaj, büyük hacimli spinal sıvı salımları veya sintigrafik sisternografi, bir şant prosedürünün sonucunu tahmin etmek için objektif araçlar olarak kullanılmıştır.⁴⁷ VP şant, medikal tedaviye yanıt vermeyen leptomeningeal tümör yayılımına bağlı ICP artışı olan hastalarda palyasyon için düşünülebilir.^{48,49}

Dekompresif (hemi-)kraniyektomi veya suboksipital dekompresyon dahil olmak üzere daha agresif cerrahi, hemorajik dönüşüm veya beyin kitlesinin hızlı büyümesi nedeniyle beyin herniasyonunun yakın olduğu acil durumlarda bir role sahip olabilir. Özellikle, bu tür hastalarda sistemik ve MSS hastalığı genellikle kontrol altına alınamaz ve bu kapsamlı cerrahi yaklaşımlar gerçekten de mortaliyeti azaltabilir, ancak genellikle önemli morbiditelerle paraleldir.^{50,51} Bu nedenle, hastalar genellikle haftalarca daha fazla tıbbi tedavi göremezler. Bu nedenle, bu tür ameliyatların endike olup olmadığı destekleyici bakım önlemlerine karşı dikkatlice tartışılmalıdır ve hasta ve bakıcılarıyla bakım hedefleri ve bu tür müdahalelerin potansiyel sonuçları hakkında bir tartışma yapılması çok önemlidir.

Vakaların çoğunda kortikosteroidler veya ozmotik diürez ile semptomatik tedaviye ek olarak artmış ICP'nin hastalığa özgü tedavisi endikedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar antimikrobiyal tedavi ile tedavi edilir. Beyin apsesi olan hastalarda cerrahi drenaj ve uzun süreli intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanır. Metastatik bir odak içindeki semptomatik hematoma, beynin noneloquent bir bölgesinde yer alıyorsa ve yaygın metastatik hastalık yoksa rezeke edilir. Subdural hematoma veya ampiyem genellikle acil cerrahi dekompresyon gerektirir.

Lösemik hastalıklarda lökostatiz hidrasyon, lökaferez, sistemik kemoterapi ve düşük doz tüm beyin ışınlamasına yanıt verir.^{12,52} Dural sinüs trombozunda heparin veya fraksiyone heparinoid ile sistemik intravenöz antikoagülasyon kullanılır. L-asparajinaz tedavisi protrombotik evrenin patogenezinde rol oynadığında, antikoagulan kullanımından önce genellikle taze dondurulmuş plazma ve antitrombin III ile ikame uygulanır. Trombositopeniye bağlı peteşiyal kanamalar trombosit transfüzyonu gerektirir. Koagülopati, taze dondurulmuş plazma transfüzyonu ve K vitamini ikamesi kullanılarak düzeltilir. İlaç tedavisine bağlı ICP artışı, doz azaltımı veya neden olan ilacın kesilmesini gerektirir. All-trans retinoik asit ile ilişkili IIH asetazolamid ile hafifletilebilir.^{53,54} Malign dural sinüs kompresyonunun neden olduğu IIH lokal cerrahi tedaviye veya ışınlamaya yanıt verir. Leptomeningeal karsinomatozis tedavisi performans durumuna ve sistemik tedavi seçeneklerine göre yapılmalıdır. Sistemik hastalık durumu ve klinik performans durumu izin verdiğinde radyoterapi, intratekal kemoterapi ve sistemik tedavinin bir kombinasyonu uygulanabilir.⁵⁵ Ancak, BOS akış tıkanıklığı ciddi, geri dönüşümsüz toksik ensefalopatiye yol açabileceğinden sitotoksik ajanların intraventriküler enjeksiyonunu engeller.

KAYNAKLAR

1. Fishman RA. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. W.B. Saunders Company; 1992.
2. Kellie G. An Account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, ve whose bodies were discovered in the Vicinity of Leith on the morning of the 4th, November 1821; with some reflections on the pathology of the brain: Part I. Trans Med Chir Sci Edinb 1824;1:84–169.
3. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. Neurology 2001;56(12):1746–1748.
4. Monro A. Observations on the Structure ve Function of the Nervous System. Creech ve Johnson; 1783.
5. Lundberg N. Continuous recording ve control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatrica Scand 1960;36(suppl.149):1–193
6. Watling CJ, Cairncross JG. Acetazolamide therapy for symptomatic plateau waves in patients with brain tumors. Report of three cases. J Neurosurg 2002;97(1):224–226.
7. Steffensen AB, Oernbo EK, Stoica A, et al. Cotransporter-mediated water transport underlying cerebrospinal fluid formation. Nat Commun 2018;9(1):2167.
8. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, et al. Systemic therapy of brain metastases: Non-small cell lung cancer, breast cancer, ve melanoma. Neuro Oncol 2017;19(1):i1–i24.
9. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. Blood 2015;126(4):494–499.
10. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, Furman WL, et al. Imaging aspects of neurologic emergencies in children treated for non-CNS malignancies. Pediatr Radiol 2000;30(8):558–565.
11. Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. Sem-inOncol 2000;27(3):311–321.
12. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood 2015;125(21):3246–3252.
13. Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management, ve biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. Blood 2019;133(20):2212–2221.
14. Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies. Cell 2020;183(1):126–142.e117.
15. Kazui H, Miyajima M, Mori E, et al. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): An open-label randomised trial. Lancet Neurol 2015;14(6):585–594.
16. Montano N, D'Alessandris QG, Bianchi F, et al. Communicating hydrocephalus following surgery ve adjuvant radiochemotherapy for glioblastoma. J Neurosurg 2011;115(6):1126–1130.
17. Al Hinai Q, Zeitouni A, Sirhan D, et al. Communicating hydrocephalus ve vestibular schwannomas: Etiology, treatment, ve long-term follow-up. J Neurol Surg B Skull Base 2013;74(2):68–74.
18. Hu W, Wang C, Wu Q, et al. Intracranial hypertension due to spinal cord tumor misdiagnosed as pseudotumor cerebri syndrome: Case report. BMC Neurol 2020;20(1):420.
19. Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, et al. Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description ve Recommendations for New Diagnostic Criteria. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16(3):146–151.
20. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, et al. GIMEMA-AIEO/PAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. Blood 2005;106(2):447–453.
21. Naeini RM, Yoo JH, Hunter JV. Spectrum of choroid plexus lesions in children. AJR Am J Roentgenol 2009;192(1):32–40.
22. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis ve Management of Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2011;42(4):1158–1192.
23. Mazur MD, Cutler A, Couldwell WT, et al. Management of meningiomas involving the transverse or sigmoid sinus. Neurosurg Focus 2013;35(6):E9.
24. Bateman GA, Yap SL, Subramanian GM, et al. The incidence of significant venous sinus stenosis ve cerebral hyperemia in childhood hydrocephalus: Prognostic value with regards to differentiating active from compensated disease. Fluids Barriers CNS 2020;17(1):33.
25. Morris PP, Black DF, Port J, et al. Transverse Sinus Stenosis Is the Most Sensitive MR Imaging Correlate of Idiopathic Intracranial Hypertension. AJNR Am J Neuroradiol 2017;38(3):471–477.
26. Cestari DM, Cunnane ME, Rizzo JF III, et al. Case 2–2018. A 41-Year-

- Old Woman with Vision Disturbances ve Headache. *N Engl J Med* 2018;378:282–289.
27. Massey EW, Schoenberg B. Foster Kennedy Syndrome. *Arch Neurol* 1984; 41(9):658–659.
 28. Rojas P, Maeder P, Borruat FX. Teaching Video NeuroImages: Minimal anomalies of dorsal midbrain syndrome (Parinaud syndrome). *Neurology* 2017; 88(1):e8.
 29. Kernohan JW, Woltman HW. Incisura of the Crus Due to Contralateral Brain Tumor. *Arch Neuropsych.* 1929;21(2):274–287.
 30. Tubbs RS, Kirkpatrick CM, Rizk E, et al. Do the cerebellar tonsils move during flexion ve extension of the neck in patients with Chiari I malformation? A radio- logical study with clinical implications. *Childs Nerv Syst* 2016;32(3):527–530.
 31. Plum F, Posner JB. The Diagnosis of Stupor ve Coma. FA Davis; 1980.
 32. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomenigeal metastasis. *Cancer Invest* 2005; 23(6):145–154.
 33. Cushing HW. Some experimental ve clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci* 1902;124(3):375–400.
 34. Beaumont TL, Limbrick DD Jr, Rich KM, et al. Natural history of colloid cysts of the third ventricle. *J Neurosurg* 2016;125(6):1420–1430.
 35. ter Meulen BC, Kros JM, Jacobs BC. Sudden death after air travel in a patient with colloid cyst. *Neurology* 2006;67(6):1005.
 36. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults ve children. *Neurology* 2013;81(13):1159–1165.
 37. Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbance of gait in the elderly. *Neurology* 1982;32(12):1358–1363.
 38. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Sci* 1965;2(4):307–327.
 39. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, et al. Current imaging modal- ities for diagnosing cerebral vein thrombosis – A critical review. *Thromb Res* 2020;189:132–139.
 40. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review ve meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37(7):1059–1068.
 42. Rajajee V, Fletcher JJ, Rochlen LR, et al. Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: Post-hoc analysis of data from a prospective, blinded single center study. *Critical Care* 2012;16(3):R79.
 43. Raboel PH, Bartek J Jr, Andresen M, et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Critical care research ve practice* 2012;2012:950393.
 44. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:167–173.
 45. Khan MN, Shallwani H, Khan MU, et al. Noninvasive monitoring intracra- nial pressure–A review of available modalities. *Surgical neurology international* 2017;8:51.
 46. Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16(6):593–600.
 47. Roth P, Regli L, Tonder M, et al. Tumor-associated edema in brain cancer patients: Pathogenesis ve management. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13(11):1319–1325.
 48. Batra S, Rigamonti D. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: The benefits ve problems of shunting. *Nature clinical practice Neurology* 2009;5:80–81.
 49. Karschnia P, Barbiero FJ, Schwaiblmair MH, et al. Leptomenigeal dissemina- tion of low-grade neuroepithelial CNS tumors in adults: A 15-year experience. *Neurooncol Pract* 2020;7(1):118–126.
 50. Karschnia P, Le Rhun E, Vogelbaum MA, et al. The evolving role of neuro- surgery for central nervous system metastases in the era of personalized cancer therapy. *Eur J Cancer* 2021;156:93–108.
 51. Hadanny A, Rozovski U, Nossek E, et al. Craniectomy versus craniotomy for posterior fossa metastases: Complication profile. *World Neurosurg* 2016;89: 193–198.
 52. Lin J, Frontera JA. Decompressive hemicraniectomy for large hemispheric strokes. *Stroke* 2021;52(4):1500–1510.
 53. Ferro A, Jabbour SK, Taunk NK, et al. Cranial irradiation in adults diagnosed with acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis ve neu- rologic dysfunction. *Leuk Lymphoma* 2014;55(1):105–109.
 54. Machner B, Neppert B, Paulsen M, et al. Pseudotumor cerebri as a reversible side effect of all-trans retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukae- mia. *Eur J Neurol* 2008;15(7):e68–e69.
 55. Smith MB, Griffiths EA, Thompson JE, et al. High pseudotumor cerebri incidence in tretinoin ve arsenic treated acute promyelocytic leukemia ve the role of topiramate after acetazolamide failure. *Leuk Res Rep* 2014;3(2): 62–66.
 56. Le Rhun E, Wallet J, Mailliez A, et al. Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomenigeal metastasis from breast cancer. *Neuro Oncol* 2020;22(4): 524–538.



Michael J. Strong, Joseph R. Evans, Nicholas J. Szerlip, ve William C. Jackson

Çevirenler : Gülhan Özçelik Köker, Mustafa Karaca

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 300.000 yetişkin kemikleri etkileyen metastatik hastalığa sahiptir. Omurga, kemik metastazlarının en sık görüldüğü yerdir ve kemik metastazlarının tahmini %60'ı omurgada ortaya çıkmaktadır. Omurga metastazı olan hastaların yaklaşık %10'unda malign spinal kord kompresyonu (MSKK) gelişir; Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tahmini 18.000 hastaya MSKK tanısı konmaktadır.¹ Otopsi serileri, ilerlemiş metastatik hastalığı olan hastaların %70 kadarında omurga metastazı olduğunu göstermiştir; bu nedenle MSKK'nın gerçek insidansı muhtemelen eksik bildirilmektedir.²

MSKK'lı hastaların çoğunluğu 50 yaşın üzerindedir ve MSKK'nın kümülatif insidansı yaşla birlikte artmaktadır.³ MSKK gelişen hastalar arasında en yaygın kanser türleri arasında akciğer kanseri (%25), prostat kanseri (%16), multipl miyelom (%11) ve meme kanseri (%7) bulunmaktadır. Kansere özgü insidansın en yüksek olduğu kanserler arasında multipl miyelom (%15), lenfoma (%14) ve prostat kanseri (%6) yer almaktadır.⁴ Pediatrik popülasyonda MSKK'ya neden olan tümör spektrumu, büyük ölçüde çeşitli tümör histolojilerinin prevalansındaki farklılıklar nedeniyle yetişkinlerden farklıdır. Pediatrik popülasyonda, Ewing sarkomu, nöroblastom, primer vertebral osteosarkom, germ hücreli tümörler ve lenfoma MSKK'nın potansiyel nedenleridir.⁵

ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ

Spinal kord, merkezi gri madde ve periferik beyaz maddeden oluşur. Beyaz madde içinde yükselen ve alçalan traktlar bulunurken, gri madde çeşitli somatik, viseral, duyuşal ve motor çekirdekleri içerir. Spinal kord sırasıyla pia mater, subaraknoid boşluk, araknoid dura, subdural boşluk, dura mater, epidural boşluk (yağ içerir) ve vertebral kemikler ile çevrilidir. Ayrıca, başta posterior longitudinal ligament olmak üzere spinal kolonu güçlendiren önemli ligamentöz yapılar da vardır.

Toraksik omurga, MSKK'nın en sık görüldüğü yerdir (vakaların yaklaşık %60'ı) ve bunun daha fazla sayıda vertebraya sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Omurilik basısının en yaygın mekanizması, genellikle hematogen yayılımın bir sonucu olarak ortaya çıkan osseöz vertebral kolondan doğrudan tümör yayılımıdır. MSKK'nın ikinci bir yöntemi, kemik, disk ve/veya tümörün epidural boşluğa retropulsiyonuna yol açan ve MSKK ve sıklıkla spinal instabilite ile sonuçlanan patolojik bir kırıktır. MSKK en sık vertebra gövdesi metastazlarının posteriora invazyonu sonucu ortaya çıkar ve vakaların %80'i vertebra gövdesini tutar.⁶ Bununla birlikte, posterior elemanların izole tutulumu da görülebilir.⁷ Paravertebral yumuşak dokularda ortaya çıkan seçilmiş tümörler (örn. Pankreas tümörleri) vertebral kolon veya nöral foramina yoluyla invazyona uğrayabilir ve anatomik bariyerleri yok ederek MSKK ile sonuçlanabilir. Teorik olarak mümkün olsa da epidural boşluğa primer hematogen yayılım nadirdir.⁸ Leptomeningeal yayılım daha yaygındır ve tipik olarak beyin omurilik sıvısı yoluyla yayılan intrakraniyal tümörlerden kaynaklanır.

Spinal kord kompresyonu intradural tümörlerden de kaynaklanabilir (örn. meningioma).

MSKK nörolojik tehlikeye ve nihayetinde lezyon seviyesinin distalinde felce neden olabilir. Kompresyonun derecesi arttıkça epidural venöz plexus giderek daha fazla tıkanır ve beyaz maddede vazojenik ödeme yol açar.⁹ Tedavi edilmezse bu durum sonunda gri cevheri de etkileyebilir. Histopatolojik incelemede, kord basısı seviyesinde beyaz maddede demiyelinizasyon veya nekroz baskın bulgu iken, gri madde nispeten iyi korunmuştur.¹⁰ Sınırlı kan akımı nedeniyle, spinal kord enfarktüsü meydana gelebilir ve genellikle kalıcı nörolojik hasarla sonuçlanabilir.

KLİNİK SUNUM

Malignitenin birincil belirtisi olarak MSKK hastaların %20'sinde görülür ve non-Hodgkin lenfoma, miyelom ve akciğer kanseri, özellikle de küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda daha yaygındır.¹¹⁻¹³ Hastaların çoğunda altta yatan metastatik kanser tanısı veya yakın zamanda birincil kanser tedavisi öyküsü vardır. MSKK'nın en yaygın klinik belirtileri ağrı (%70-96), duyuşal eksiklik (%46-90), güçsüzlük (%61-91) ve otonomik disfonksiyondur (%40-57).³ Kanserli hastalarda, nörolojik eksiklik olsun ya da olmasın yeni başlayan sırt ağrısı, aksi kanıtlanana kadar omurga metastazı ve potansiyel MSKK olarak düşünülmelidir.

Ağrı, MSKK'nın en yaygın başvuru semptomudur ve genellikle multifaktöriyeldir (Tablo 81.1). Dört baskın ağrı tipi biyolojik, mekanik, radiküler ve fünüklüler ağrıları içerir. Sırt ağrısı genellikle MSKK tanısından önce medyan 8 hafta veya daha uzun süredir mevcuttur. Tipik olarak osseöz vertebral kolonun tutulumu ile başlar ve epidural venöz plexus tıkanığında hızla ilerler. Ağrı tedavisi olmaksızın kaybolursa, duyuşal yollarda kalıcı nörolojik hasara neden olan kronik MSKK'nın bir belirtisi olabilir.

TABLO 81.1

Omurga Metastazlarında Dört Ağrı Türü

Ağrı Türü	Nedeni	Ayırıcı Özellikler
Biyolojik	Vertebral periosteum, posterior longitudinal ligament veya faset eklemlerin sinovyasında tahriş/tahribat	Gece ve sabah ağrısı; yataktan bile mevcut
Mekanik	Omurga instabilitesi	Harekete bağlı ağrı
Radiküler	Sinir kökünün kompresyonu veya infiltrasyonu	Sinir dağılımı boyunca lokalize yayılan ağrı; genellikle pozisyonel nitelikte
Fünüklüler	Spinal kordun uzun traktlarının tahrişi	Pozisyonundan bağımsız olarak sürekli ve yaygın ağrı

rine kıyasla üç kat daha fazla yeniden tedavi olasılığı ve daha yüksek MSKK gelişme oranı ile ilişkilidir.^{36,37}

Randomize çalışmalarda iyi ele alınmayan bir husus, çok az sayıda çalışmanın seri MRG spinal görüntülemeyi zorunlu kılması nedeniyle lokal kontrol kavramıdır.

MSKK durumunda, tek fraksiyonlu radyasyonun rahatlığı, yeniden tedavi, MSKK'nın aralıklı gelişimi ve zayıf lokal kontrol risklerine karşı tartışmalıdır. Spinal Kord Kompresyonu Rekürrens Değerlendirmesi (SCORE-1) çalışmasından, çok fraksiyonlu cEBRT'nin (30-40 Gy) tek fraksiyonlu cEBRT'ye kıyasla 1 yıllık lokal kontrolü iyileştirdiğine dair ileriye dönük kanıtlar vardır ve doz yükseltme çabaları (örn, 20 fraksiyonda 60 Gy) mükemmel lokal kontrolle sonuçlanmıştır.^{38,39} Dozları spinal kord toleransının (45-50 Gy) ötesine yükseltirken karmaşık planlama teknikleri, immobilizasyon ve görüntü rehberliği genellikle gereklidir ve sSBRT'nin ortaya çıkmasıyla, uzun doz yükseltilmiş cEBRT türleri nadiren kullanılmaktadır.

Buna karşılık, performans durumu çok kötü ve yaşam beklentisi sınırlı olan hastalar, artan lokal kontrolden fayda sağlayamayacaktır. İki noninferiority çalışması bunu iyi bir şekilde göstermektedir. Bunlardan ilki, 10 fraksiyonda 30 Gy ile 5 fraksiyonda 20 Gy'nin karşılaştırıldığı randomize bir çalışma olan SCORE-2'dir.⁴⁰ Yanıt oranları, nörolojik iyileşme, ambulator durum veya 6 aylık lokal kontrol açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, analiz edilen kohortun yaklaşık %45'i tedaviden sonraki 2 ay içinde ölmüştür. Ayrıca, randomize kohortun %10'u 1 aylık takipten önce ölmüş ve analiz dışı bırakılmıştır. Ek olarak, hastaların yalnızca %10'u dekompresyon ameliyatı için yeterince uygun bulunmuştur. Bu nedenle, ≤2 ay sınırlı yaşam beklentisi olan hastalarda, 10 fraksiyonda 30 Gy yerine 5 fraksiyonda 20 Gy önerilmektedir.

İkinci bir noninferiority randomize çalışma, hastaları 5 fraksiyonda 20 Gy veya 1 fraksiyonda 8 Gy olacak şekilde randomize ederek SCORE-2 çalışmasının üzerine inşa edilmiştir.⁴¹ Bu çalışmada ambulator durum veya genel sağlık durum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yine bu çalışma, performans durumu çok kötü ve yaşam beklentisi kısa olan hastalarla sınırlıydı. Aslında, hastaların dekompresyon ameliyatı için yeterince sağlıklı olmalarına izin verilmiyordu. Ayrıca, çalışma kohortunun yaklaşık üçte biri 8 haftalık takip süresine ulaşacak kadar uzun yaşamamıştır. Ayrıca, %11'lik bir noninferiorite marjıyla ve daha önce zayıf lokal kontrolle sonuçlandırılmış olan iki düşük doz etkisiz stratejinin karşılaştırılmasıyla, yazarların iki kol arasında anlamlı bir fark göstermemesi şaşırtıcı değildir. Bu çalışmanın sonuçlarının orta ila iyi

performans durumuna veya >2 aylık yaşam beklentisine sahip hastalara ekstrapole edilmemesi zorunludur.

Lokal kontrol, tümör radyosensitivitesi ve verilen doz tarafından yönetilir. Germinom, lenfoma veya multipl miyelom gibi radyosensitif histolojiler için cEBRT sonrası 1 yıllık lokal kontrol oranları %80'i aşmaktadır. Meme veya prostat kanseri gibi elverişli ara histolojiler de genellikle cerrahiye gerek kalmadan cEBRT ile başarılı bir şekilde yönetilebilir. Ancak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi elverişsiz ara histolojiler veya sarkom, melanom ve renal karsinom gibi radyorezistan tümörler için, yaygın fraksiyasyon programları ile cEBRT ile tedavi edildiğinde uzun vadeli lokal kontrol oranları sürekli olarak <%50'dir.^{42,43}

3. **sSBRT:** 2009 yılında Spine Onkoloji Çalışma Grubu, solid tümörlü spinal metastazları olan hastalar için cEBRT yerine sSBRT'nin dikkate alınmasına yönelik "güçlü" bir tavsiye yayınlamıştır.⁴⁴ sSBRT, komşu normal dokuları korurken tümöre yüksek dozlar veren bir yöntemdir ve tipik olarak bir ila beş tedavide uygulanır. Biyolojik olarak etkili doz, cEBRT'ye göre yaklaşık üç ila beş kat daha yüksektir ve bu da daha kalıcı lokal kontrol ile sonuçlanır. Bu durum, >%85 oranında uzun süreli lokal kontrol sağlanabilen renal hücreli karsinom ve sarkom gibi radyorezistan tümörler için bile geçerlidir.⁴⁵⁻⁵²

Daha da önemlisi, sSBRT için yaygın olarak kullanılan dozlar spinal kord toleransını aşar ve doğrudan spinal korda verilirse, radyasyona bağlı miyelopatiye neden olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle, etkili sSBRT dozları vermek için tipik olarak spinal kord ile tümör arasında 1 ila 3 mm boşluk gerekir. Bu nedenle, derece 2 ve 3 MSKK tam doz sSBRT ile tedavi edilmemelidir. Seçilmiş derece 1 MSKK vakaları sSBRT ile tedavi edilebilir, ancak ideal vaka derece 0 MSKK'dır. Bu nedenle, sSBRT MSKK'nın ön tedavisinde küçük bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, sSBRT'nin adjuvan veya postoperatif kullanımı MSKK yönetiminin kritik bir bileşenidir.^{53,54}

2. **Diğer Tedaviler:** Kemoterapi (Hodgkin dışı lenfoma için), hedefe yönelik tedavi (epidermal büyüme faktörü reseptörü [EGFR] inhibitörleri) veya hormonal tedavi (meme veya prostat kanseri) gibi sistemik tedavilerin kullanımı, düşük dereceli, minimal semptomatik MSKK'lı seçilmiş hastalar için uygun bir tedavi yaklaşımı olabilir. Radyonüklid tedavisinin (en son olarak radyum-223 diklorür) ağırlı kemik metastazlarını tedavi ettiği ve önlendiği gösterilmiştir. Ancak, alfa parçacıklarının yol uzunluğu o kadar kısadır ki (~0,1 mm) epidural hastalığı etkili bir şekilde tedavi edemezler.⁵⁵

KAYNAKLAR

- Jacobs WB, Perrin RG. Evaluation and treatment of spinal metastases: An overview. *Neurosurgical Focus* 2001;11(6):1-11.
- Jaffe HL. Tumors ve Tumor Conditions of the Bones ve Joints. Lea & Febiger; 1958.
- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6(1):15-24.
- Jacobsy DJ, Frassica DA, Frassica FJ. Metastatic disease to bone. *Hosp Physician* 2004;39:21-28.
- Bouffet E, Marec-Berard P, Thiesse P, et al. Spinal cord compression by secondary epiand intradural metastases in childhood. *Childs Nerv Syst* 1997;13(7):383-387.
- Lada R, Kaminski HJ, Ruff R. Metastatic spinal cord compression. In: Veht C, ed. *Neuro-oncology, Part III: Neurological Disorders in Systemic Cancer*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Publishers; 1997:167-189.
- Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases. *Cancer* 2000;88 (12 Suppl):2940-2951.
- Posner JB. Back pain ve epidural spinal cord compression. *Med Clin North Am* 1987;71(2):185-205.
- Siegel T. Spinal cord compression: From laboratory to clinic. *Eur J Cancer* 1995;31A(11):1748-1753.
- Barron KD, Hirano A, Araki S, et al. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord. *Neurology* 1959;9(2):91-106.
- Bach F, Larsen B, Rohde K, et al. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations ve prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;107(1-2):37-43.
- McDonald AC, Nicoll JA, Rampling RP. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal cord compression; a clinicopathological review of 25 cases. *Eur J Cancer* 2000;36(2):207-213.
- Bach F, Agerlin N, Sørensen JB, et al. Metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1781-1787.
- Levack P, Graham J, Collie D, et al. Don't wait for a sensory level—listen to the symptoms: A prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol* 2002;14(6):472-480.
- Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, et al. Neuroimaging ve treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer* 1998;83(8):1593-1601.
- Hardy JR, Huddart R. Spinal cord compression: What are the treatment standards? *Clin Oncol* 2002;14(2):132-134.
- Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR, et al. Reliability analysis of the Epidural Spinal Cord Compression Scale. *J Neurosurg Spine* 2010;13(3):324-328.
- Sørensen P, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord com-

- pression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22–27.
19. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39(9):1255–1257.
 20. Goodwin CR, Schoenfeld AJ, Abu-Bonsrah NA, et al. Reliability of a spinal metastasis prognostic score to model 1-year survival. *Spine J* 2016;16(9):1102–1108.
 21. Tan JH, Tan KA, Zaw AS, et al. Evaluation of scoring systems ve prognostic factors in patients with spinal metastases from lung cancer. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(7):638–644.
 22. Dardic M, Wibmer C, Berghold A, et al. Evaluation of prognostic scoring systems for spinal metastases in 196 patients treated during 2005–2010. *Eur Spine J* 2015;24(10):2133–2141.
 23. Lei M, Liu Y, Tang C, et al. Prediction of survival prognosis after surgery in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression from non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2015;15:853.
 24. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: An International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e720–e730.
 25. Fournay DR, Frangou EM, Ryken TC, et al. Spinal instability neoplastic score: An analysis of reliability ve validity from the Spine Oncology Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3072–3077.
 26. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643–648.
 27. Lee CH, Kwon JW, Lee J, et al. Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: A meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(9):E587–E592.
 28. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy ve radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3597–3604.
 29. Tancioni F, Navarria P, Lorenzetti MA, et al., Multimodal approach to the management of metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) due to solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1467–1473.
 30. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(6):1307–1317.
 31. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, et al. Diagnosis ve management of metastatic spine disease. A review. *J Neurosurg Spine* 2010;13(1):94–108.
 32. Luksanaprukpa P, Buchowski JM, Zebala LP, et al. Perioperative complications of spinal metastases surgery. *Clin Spine Surg* 2017;30(1):4–13.
 33. Fournay DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty ve kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):21–30.
 34. Ishida Y, Shigematsu H, Tsukamoto S, et al. Impairment-driven cancer rehabilitation in patients with neoplastic spinal cord compression using minimally invasive spine stabilization. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):187.
 35. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4–12.
 36. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112–124.
 37. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases—equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: A subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013;119(4):888–896.
 38. Guckenberger M, Goebel J, Wilbert J, et al. Clinical outcome of dose-esca-
lated image-guided radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):828–835.
 39. Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course ve long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):524–530.
 40. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy with 4 Gy × 5 versus 3 Gy × 10 for metastatic epidural spinal cord compression: Final results of the SCORE-2 trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 2016;34(6):597–602.
 41. Hoskin P, Misra V, Hopkins K, et al. SCORAD III: Randomized non-inferiority phase III trial of single-dose radiotherapy (RT) compared to multifraction RT in patients (pts) with metastatic spinal canal compression (SCC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):LBA10004.
 42. Amini A, Altoos B, Bourlon MT, et al. Local control rates of metastatic renal cell carcinoma (RCC) to the bone using stereotactic body radiation therapy: Is RCC truly radioresistant? *Pract Radiat Oncol* 2015;6(6):e589–e596.
 43. De Amorim Bernstein K, DeLaney T. Chordomas ve chondrosarcomas: The role of radiation therapy. *J Surg Oncol* 2016;114(5):564–569.
 44. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy ve radiosurgery for metastatic spine disease: What are the options, indications, ve outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(22 Suppl):S78–S92.
 45. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis ve its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007;7(2):151–160.
 46. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(2):193–199.
 47. Ahmed KA, Stauder MC, Miller RC, et al. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):e803–e809.
 48. Chang UK, Youn SM, Park SQ, et al. Clinical results of Cyberknife® radiosurgery for spinal metastases. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46(6):538–544.
 49. Chang UK, Cho WI, Kim MS, et al. Local tumor control after retreatment of spinal metastasis using stereotactic body radiotherapy; comparison with initial treatment group. *Acta Oncol* 2012;51(5):589–595.
 50. Folkert MR, Bilsky MH, Tom AK, et al. Outcomes ve toxicity for hypofractionated ve single-fraction image-guided stereotactic radiosurgery for sarcomas metastasizing to the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1085–1091.
 51. Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, et al. The impact of histology ve delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2017;42(1):E6.
 52. Leeman JE, Bilsky M, Laufer I, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic spinal sarcoma: A detailed patterns-of-failure study. *J Neurosurg Spine* 2016;25(1):52–58.
 53. Redmond KJ, Sciubba D, Khan M, et al. A Phase 2 study of post-operative stereotactic body radiation therapy (SBRT) for solid tumor spine metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(2):261–268.
 54. Redmond KJ, Lo SS, Soltys SG, et al. Consensus guidelines for post-operative stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: Results of an international survey. *J Neurosurg Spine* 2017;26(3):299–306.
 55. Spratt DE, Osborne JR, Zumsteg ZS, et al. Radium-223 outcomes after multiple lines of metastatic castration-resistant prostate cancer therapy in clinical practice: Implication of pre-treatment spinal epidural disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(3):271–276.



Hari A. Deshpande, Aarti Bhatia, ve Stacey Stein
Çevirenler : Ayşegül Merç Çetinkaya, Mustafa Karaca

GİRİŞ

Metabolik aciller, onkologlar için önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Bunların birçoğu tedavilerin ve bireysel kanserlerin iyi bilinen yan etkileri olsa da, diğerleri yeni ve yenilikçi tedaviler nedeniyle ortaya çıkmıştır. Ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için erken belirtileri öngörmek ve tanımak ve uygun tedaviyi başlatmak çok önemlidir.

TÜMÖR LİZİS SENDROMU VE HİPERÜRİSEMİ

Tanım, Teşhis ve Evreleme

Tümör lizis sendromu (TLS), kanser hücrelerinin hızlı parçalanması veya lizisi sonucu ortaya çıkan elektrolitler, böbrek fonksiyonu ve ciddi vakalarda kalp ve merkezi sinir sistemi anormalliklerini içeren bir bozukluktur. Laboratuvar ve klinik olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır.^{1,2} Laboratuvar anormallikleri aşağıdaki gibidir:

1. Ürik asitte artış
2. Potasyum artışı
3. Fosfor seviyelerinde artış
4. Kalsiyum seviyelerinde azalma

Cairo-Bishop laboratuvar tanımını karşılamak için tedavinin başlamasından önceki 3 gün içinde veya tedavinin başlamasından sonraki 7 güne kadar bu elektrolitlerden iki veya daha fazlasında başlangıç değerine göre %25'lik bir değişiklik olması gerekir.² Klinik tümör lizisi, laboratuvar değişikliklerine aşağıdakilerin eşlik etmesini gerektirir:

1. Kreatinin seviyesinde artış
2. Nöbetler
3. Kardiyak disritmi
4. Ölüm

Herhangi bir semptomatik hipokalsemi bulgusu da dahil olmak üzere yapılacak iyileştirmelerin kriterleri klinik olarak daha kullanışlı hale getirebileceği öne sürülmüştür.¹

İnsidans ve Etiyoloji

TLS'nin ilk raporları, Burkitt lenfoma ve akut lösemiler de dahil olmak üzere yüksek tümör yüküne sahip, hızla büyüyen kemoresistif hematolojik maligniteleri olan hastalarda görülmüştür,³⁻⁵ ancak daha sonra benzer özelliklere sahip solid tümörler de tanımlanmıştır.^{6,7} Yüksek dereceli non-Hodgkin lenfomalı hastalarda laboratuvar ve klinik TLS insidansı sırasıyla %42 ve %6 iken,⁸ retrospektif bir Avrupa çalışmasında akut miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi ve non-Hodgkin lenfomalı hastaların sırasıyla %3,4, %5,2 ve %6,1'inde TLS görülmüş ve mortalite oranı %0,9 olmuştur.⁹

Patogenez

Ardından da anlaşılabileceği üzere TLS, lizis sonrası hücre içeriğinin serbest kalmasının vücudun elektrolit seviyelerindeki değişiklikleri düzenleme yeteneğini aşması nedeniyle ortaya çıkar. Hücrelerden elektrolit salınımına ek olarak, azalan adenozin trifosfat seviyeleri de potasyum sızıntısına yol açabilir, bu da serum potasyumundaki artışın neden genellikle TLS'nin ilk belirtisi olduğunu açıklar.

Fosfatın hücrelerden salınması, başlangıçta idrarla atılımın artması ve fosfatın tübüler geri emiliminin azalması gibi telafi önlemlerine neden olur. Ancak taşıma doygun hale geldikçe fosfat seviyeleri yükselir ve dokularda kalsiyum fosfatın çökmesiyle hipokalsemi ortaya çıkar. Bu durum, artmış paratiroid hormon seviyeleri, azalmış proksimal tübül fosfat geri emilimi, hiperfosfatüri ve tübüler obstrüksiyona neden olan kalsiyum fosfat kristal birikimi riskinden oluşan bir kısır döngü başlatır.

Hiperürisemi de böbrek yetmezliğine katkıda bulunabilir. Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve hücre parçalanma hızlandığında ürat ve ürik asit kristalleri böbrek tübüllerini, toplama kanallarını, pelvisleri ve üreterleri tıkayabilir. Çökme, pH daha asidik hale geldiğinde daha kolay gerçekleşir.

Tarama

Hızla büyüyen herhangi bir kanser veya tedaviye hızla yanıt vermesi beklenen yüksek tümör yüküne sahip bir kanser, tümör lizisi için bir aday olarak düşünülmelidir. Rutin kan testlerinin yanı sıra potasyum, ürik asit, fosfor ve kreatinin laboratuvar değerleri, tümör lizis komplikasyonları riski geçene kadar günde iki kez izlenmelidir. Laktat dehidrogenaz seviyeleri tümörün parçalanma hızını belirlemeye yardımcı olabilir.

Tedavi

Önleyici tedbirler durumun yönetilmesinde son derece önemlidir ve mümkünse kemoterapi uygulamasından 24 saat önce başlatılmalıdır. Günde en az 3.000 mL/m²'lik agresif hidrasyon gereklidir, ancak idrar alkalinizasyonu tartışmalıdır çünkü ürik asidi daha çözünür hale getirmesine rağmen, kalsiyum fosfat kompleksleri alkali pH'da daha az çözünür.

Hiperkalemi, katyon değişim reçineleri, insülinli dekstroz, kalsiyum glukonat ve bazen sodyum bikarbonat ve loop diüretiklerle agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bahsedilen önlemlere yanıt vermeyen böbrek yetmezliği ve hiperkalemi hemodiyaliz kullanılmalıdır.

Hiperfosfatemi hidrasyon, oral fosfat bağlayıcılar ve bazen diyaliz ile tedavi edilir. Oral kalsiyum bağlayıcılar, kalsiyum fosfat kristallerinin çökmesine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Allopurinol (böbrek yetmezliğine göre dozu ayarlanmış) hiperürisemi riskini azaltmak için hemen başlanmalıdır. Allopurinol ve metaboliti oksipurinol ksantin oksidazı inhibe ettiğinden, önceden var olan ürik asit seviyeleri tedaviden sonra 2 gün ila 3 gün boyunca düşmeyecektir.

TABLO 82.3

Laktik Asidozun Etiyolojisi, Patogenezi ve Tedavisi

Potansiyel Neden	Mekanizma	Tedavi
Kanser	Warburg etkisi, karaciğer metastazlarına bağlı hepatik disfonksiyon	Altta yatan kanser tedavisi
Şok, kalp yetmezliği	Hipoperfüzyon	Sıvı resüsitasyonu, monitörize ortamda yaşamsal bulguların tedavisi
Sepsis	Hipoperfüzyon, laktat klirensinde azalma	Antibiyotikler, belirtildiği gibi sıvı resüsitasyonu
Hipoksi <30 mm Hg	Dokulardaki oksijen seviyelerinde azalma	Artmış oksijen girişi, ventilasyon gerektirebilir
Karaciğer yetmezliği	Laktat klirensinde azalma	Altta yatan kanseri tedavi edin; elektrolit dengesizliklerini düzeltin
İlaçlar (örn. metformin, metanol, propofol)	Örneğin, hepatik glukoneogenezin baskılanması, oksidatif fosforilasyon ile etkileşim	Sebebi olan maddeyi çıkarın, ciddi vakalarda diyaliz gerekebilir

TABLO 82.4

Kanser Hastalarında Şiddetli Semptomatik Hiperammoneminin Tedavisi

Tedavi	Yorumlar
Destekleyici bakım	Ajitasyonun kontrolü; sakinleştirici ilaçların aşırı kullanımından kaçının Düşme riskini azaltın Ciddi derecede yetersiz beslenmedikçe protein alımını kısıtlamayı düşünün
Altta yatan nedeni belirleyin ve tedavi edin	Örneğin, gastrointestinal kanama, enfeksiyon, kabızlık, hipokalemi, yeni hepatik metastazlar
Düşük amonyak seviyeleri	Laktuloz (günde 4 kez 45 mL'ye kadar) ağızdan veya lavman olarak verilebilir Laktuloz ile 2 gün sonra iyileşme görülmezse Rifaksimin Neomisini düşünün Amonyakın renal üretimini azaltacak olan hipokalemiyi düzeltin

Tedavi

Tedavi; destekleyici bakım, altta yatan nedenlerin belirlenmesi ve tedavi edilmesi ve amonyak üretiminin azaltılması olarak ikiye ayrılır (Tablo 82.4). Bazı nedenler (örn. gastrointestinal kanama) endoskopik değerlendirme gibi prosedürler gerektirebilirken, hızlı büyüyen hepatik metastazlar da dahil olmak üzere diğerleri kemoterapi gibi uygun tedavinin erken başlatılmasına yanıt verebilir. Amonyak seviyelerini düşürmeye yönelik spesifik tedavi, genellikle her 6 saatte bir 30 mL ila 45 mL dozunda laktuloz verilmesiyle sağlanır. Bu ağızdan veya lavman olarak verilebilir. Hızlı yanıt vermeyen hastaların daha yoğun bir bakım ortamına taşınması ve hepatologların veya nakil ekiplerinin yardımına ihtiyaç duyması gerekebilir. Dirençli vakalarda rifaksimin ve neomisin gibi ilaçlar düşünülebilir. Hipokaleminin agresif tedavisi önemlidir çünkü bu amonyakın renal üretimini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

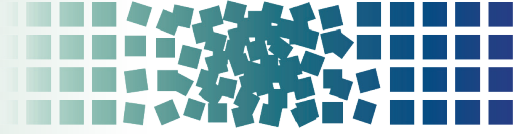
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364(19):1844–1854.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127(1):3–11.
- Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia ve hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1973; 289(25):1335–1340.
- Cohen LE, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med 1980;68(4):486–491.
- Fennelly JJ, Smyth H, Muldowney FP. Letter: Extreme hyperkalemia due to rapid lysis of leukaemic cells. Lancet 1974;1(7845):27.
- Vogelzang NJ, Nelmark RA, Nath KA. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. JAMA 1983;249(4):513–514.
- Stark ME, Dyer MC, Coonley CJ. Fatal acute tumor lysis syndrome with metastatic breast carcinoma. Cancer 1987;60(4):762–764.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1993;94(2):133–139.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. Support Care Cancer 2003;11(4):249–257.
- Spina M, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: A randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Ann Oncol 2015;26(10):2155–2161.
- Pui CH, Relling MV, Lascombes F, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. Leukemia 1997;11(11):1813–1816.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001;97(10):2998–3003.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approval for rasburicase. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103946s5083lbl.pdf. Accessed May 20, 2018.
- Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. Ann Oncol 2012;23(6):1640–1645.
- Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, et al. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(3):173–178.
- Holland-Bill L, Christiansen CF, Farkas DK, et al. Diagnosis of hyponatremia and increased risk of a subsequent cancer diagnosis: Results from a nationwide population-based cohort study. Acta Oncol 2018;57(4):522–527.
- Kremeike K, Wetter RML, Burst V, et al. Prevalence of hyponatremia

- in inpatients with incurable ve life-limiting diseases ve its association with physical symptoms—A retrospective descriptive study. *Support Care Cancer* 2018;26(1):213–222.
18. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis ve management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist* 2012;17(6):756–765.
 19. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, et al. Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: An observational multicenter international study. *Support Care Cancer* 2017;25(7):2275–2283.
 20. Raftopoulos H. Diagnosis ve management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15(12):1341–1347.
 21. Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med* 2015;372(23):2207–2216.
 22. Salahudeen AK, Ali N, George M, et al. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy ve safety. *Cancer* 2014;120:744–751.
 23. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatremia ve hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17(1):206.
 24. Sterns RH, Silver SM. Complications ve management of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(2):114–119.
 25. Kerns E, Patel S, Cohen DM. Hourly oral sodium chloride for the rapid ve predictable treatment of hyponatremia. *Clin Nephrol* 2014;82(6):397–401.
 26. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352(4):373–379.
 27. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity ve mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112(7):499–504.
 28. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: Results of the international clinical development program. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 6):17–24.
 29. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, et al. Lactic acidosis: A metabolic complication of hematologic malignancies: Case report ve review of the literature. *Cancer* 2001;92(9):2237–2246.
 30. Nair R, Shah U. Lactic acidosis: A rare oncological emergency in solid tumors at presentation. *Am J Med Sci* 2017;353(4):402–406.
 31. Oliva PB. Lactic acidosis. *Am J Med* 1970;48(2):209–225.
 32. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371(24):2309–2319.
 33. Elf SE, Chen J. Targeting glucose metabolism in patients with cancer. *Cancer* 2014;120(6):774–780.
 34. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123(3191):309–314.
 35. Fields AL, Wolman SL, Halperin ML. Chronic lactic acidosis in a patient with cancer therapy ve metabolic consequences. *Cancer* 1981;47(8):2026–2029.
 36. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16(3):329–338.
 37. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012;16(2): 301–320.
 38. Quirino M, Rossi S, Schinzari G, et al. Unexpected side effect in mCRC: A care-compliant case report of regorafenib-induced hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(16):e6522.
 39. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis ve management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(9):515–525

Bölüm 16 METASTATİK KANSERLERİN TEDAVİSİ

83

Beyin Metastazları



John H. Suh, Rupesh Kotecha, Manmeet S. Ahluwalia, ve Michael A. Vogelbaum
Çeviren : İbrahim Bilen

GİRİŞ

Beyin metastazları kanserin en yaygın nörolojik komplikasyonudur. Tarihsel olarak, beyin metastazı olan hastalara, tedavi stratejisinden bağımsız olarak bunun kötü sonuçlara sahip tek bir hastalık varlığı olduğu inancıyla nihilistçe yaklaşıldı. Beyin metastazlarının moleküler ve biyolojik temellerine ilişkin artan anlayışımız göz önüne alındığında, beyin cerrahisi, tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi içinde daha komplike tedavi yaklaşımlarıyla birleştiğinde, bu hastalarda sağ kalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmek için multidisipliner bir yaklaşım esastır. Beyin metastazlarının heterojenliği ve gelişen tedavi yaklaşımları göz önüne alındığında, tedavi yaklaşımlarını daha fazla karşılaştırmayı amaçlayan devam eden birkaç klinik çalışma ile yönetim karmaşık ve tartışmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Kanser hastalarının yaklaşık %30'unda gelişen beyin metastazlarının gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte, otopsi tahminleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 170.000 vaka kadar yüksektir.¹ Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) veri tabanına göre, tanı anında en yüksek beyin metastaz oranına sahip olanlar; küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücre dışı akciğer kanseriyken (NSCLC) metastatik hastalığı olanlarda melanom en yüksek insidans oranına sahiptir.²

KLİNİK

Klinik, beyin metastazlarının yerine, boyutuna ve sayısına bağlı olarak değişebilir. 1970'lerden 1990'ların başlarına kadar olan tarihsel veriler, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile teşhis edilen hastaların % 10'unun asemptomatik olduğunu göstermiştir.³ Taramalar daha sık yapıldığından, modern çağdaki çalışmalarının bir parçası olarak klinik olarak asemptomatik hastalar daha yüksek bir oranda başvurmaktadır.

Beyin metastazı olan hastaların çoğunluğu (% >90), tüm beyin radyasyon tedavisinin (WBRT) başlamasından önce nörobilişsel fonksiyonda (NCF) saptanabilir bir düşüşe sahiptir.^{4,5} NCF tipik olarak bir dizi test ile değerlendirilir, Revize Edilmiş-Hopkins Sözel Öğrenme Testi (HVL-R) çalışma tasarımı bitiş noktası için en yaygın kullanılanıdır. WBRT sonrası tümör regresyonunun artmış NCF ile ilişkili olduğu görülmektedir.⁶

GÖRÜNTÜLEME VE TANI

MRG, lezyonların sayısını, dağılımını ve boyutunu belirlemede BT'den daha duyarlı olması nedeniyle tercih edilen görüntüleme yöntemidir.⁷ Beyin metastazları en sık serebral hemisferlerde

(%80), ardından beyincik (%15) ve beyin sapında (<%5) bulunur; leptomeninksler de tutulabilir. Tipik olarak katı veya halka şeklinde lezyon(lar)dır, şekil olarak psödosferiktir ve sayıca çoktur. Son topografik modeller, akciğer kanseri için bilateral temporal loblar ve meme kanseri için serebellum gibi birincil tümörlerden farklı beyin bölgelerine yayılma eğilimi göstermiştir.⁸ Tanı konusunda belirsizlik varsa, histolojik doğrulama için cerrahi müdahale yapılmalıdır. Bilinen kanseri olan hastalar için, primeri ve ekstrakraniyal hastalık durumunu değerlendirmek için tipik olarak göğüs, karın ve pelvisin kontrastlı ve kontrastsız BT taramalarını veya pozitron emisyon tomografisini (PET)-CT'yi içeren yeniden evreleme taramaları yapılmalıdır. Florodeoksiglukoz (FDG) PET'in tek başına kullanımı, yalnızca görüntüleme, beyin tarafından glikozun yüksek metabolik kullanımını hesaba katacak şekilde ayarlandığında yapılabilir.⁹ Ameliyattan sonra, rezidüel tümörün kandan ayırt edilmesine yardımcı olmak için postoperatif MRG'ler 48 saat içinde yapılmalıdır. Primer tedavi olarak stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygulanan hastalar için, MRG değişiklikleri değişken olabilir ve lezyonların yaklaşık üçte birinde tümör hacminde geçici bir artış görülür.¹⁰

Bağımsız, uluslararası, işbirlikçi bir çaba olan Nöro-Onkolojide Yanıt Değerlendirmesi (RANO) Çalışma Grubu, radyografik yanıtı vurgu yaparak, beyin metastazı olan hastalarda çalışmaların tasarımı için kılavuzlar sağlamıştır.¹¹ Ayrıca RANO, beyin metastazı olan hastalar için nörobilişsel, nörolojik ve yaşam kalitesi sonuçlarının kullanımına yönelik kılavuzlar geliştirmiştir. İmmünoterapiye özgü kriterler de sağlanmıştır.^{12,13}

PROGNOZ

Beyin metastazı olan hastalar için değişken sonuçlar göz önüne alındığında, prognostik sınıflandırma sistemlerinin kullanımı, hasta yönetimine, tedavi seçimine ve klinik çalışma sınıflandırmasına rehberlik etmeye yardımcı olduğu için değerlidir. Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu'nun (RTOG) en erken prognostik ölçeği yaş, Karnofsky performans durumu (KPS), ekstrakraniyal metastazların yokluğu veya varlığı, primer tümör durumu ve beyin metastazı sayısı gibi faktörlere dayanıyordu.^{14,15} Tümör tipine bağlı hastalar için sonuçların heterojenliği göz önüne alındığında, akciğer kanseri (hem NSCLC hem de SCLC), meme kanseri, gastrointestinal kanserler, renal hücreli karsinom (RCC) ve melanom için güncellenmiş bir tanıya özgü (DS) Kademeli Prognostik Değerlendirme (GPA) geliştirilmiştir.¹⁶ Prognoz, moleküler özelliklerin aracılık ettiği tümör heterojenitesine dayandığından (örneğin, melanomda BRAF mutasyonları;¹⁷ NSCLC'de epidermal büyüme faktör reseptör [EGFR] mutasyonları ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) yeniden düzenlenmesi;¹⁸ meme kanserinde HER-2, östrojen reseptör [ER] ve progesteron reseptör [PR] durumu), melanom, meme ve akciğer

bir anormal hücrenin varlığı incelenir. Ne yazık ki, BOS'un sitolojik değerlendirmesi duyarlı bir testtir—hastaların %40 ila %50'sinde negatif BOS sitolojisi vardır.¹⁶⁹ BOS'un ilk incelemesi negatifse, tanısal duyarlılığı artırmak için en fazla iki BOS incelemesi tekrarlanmalıdır.

EANO-ESMO kılavuzlarına göre LM sınıflandırması klinik, görüntüleme ve BOS analizini dikkate alır. Bu özelliklere dayalı olarak tanı doğrulanmış (sitolojik veya histolojik olarak), olası (klinik ve radyolojik kanıt) veya olması muhtemel (klinik veya nöroradyolojik kanıt) olarak sınıflandırılır. Sonuçlar, LM için kanıt düzeyine göre, doğrulanmış LM'si olanlar için 2,3 aydan, olası LM'si olanlar için 5,1 aya kadar değişir.¹⁷⁰

Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, semptomatik alanlar ve bölgelerde, kraniyal nöropatiler ve kauda ekina sendromu olan birçok LM vakasında etkili palyasyon sağlar.¹⁷¹ Yaygın nodüler hastalığı, lineer LM hastalığı veya eşzamanlı beyin metastazları olan hastalarda WBRT düşünülmelidir. Tedaviler tamamlayıcı olduğundan, intratekal kemoterapinin ardından tutulmuş alan radyasyon tedavisinin kullanılması genellikle önerilir. Çeşitli primerlerin dahil edildiği bir Faz 2 çalışmada intratekal metotreksat ve deksametazonun tutulmuş alan radyasyoterapisi ile kombinasyonunda medyan genel sağkalım 6,5 ay ve %20,3 derece 3-4 advers olay görülmüştür.¹⁷² Kemik iliği supresyonu da dahil olmak üzere tedaviyle ilişkili potansiyel toksisite nedeniyle daha önce kraniyospinal ışınlama (CSI) rutin olarak önerilme de, son raporlar bu görüşün aksini gösterdi. Proton CSI ile tedavi edilen LM'li 24 hastanın cesaret verici prospektif bir çalışması, 7 aylık bir medyan CNS PFS'si ve 4 hastanın (%19) CNS'de 1 yıldan fazla bir süre boyunca progresyonsuz olduğunu ve tedaviyle ilişkili kabul edilebilir yan etkiler olduğunu göstermiştir.¹⁷³

Beyin Omurilik Sıvısı içine Kemoterapi

BOS göz önüne alındığında, leptomeningeal boşluk içinde hacimli hastalık olmadan kemoterapi uygulamak için en iyi yaklaşım, implant subkutanöz rezervuar ve ventriküler kateter (Ommaya rezervuarı) gibi bir intraventriküler erişim cihazıdır. Lomber ponksiyon yoluyla intratekal uygulama bir alternatiftir. Bu yaklaşımın bir sınırlaması, BOS akışını bozan veya engelleyen hacimli meningeal hastalıktan kaynaklanan BOS akışının bozulması veya engellenmesidir. Genel olarak radyoterapi, artan nörotoksosite endişelerinden dolayı sınırlı ve daha eski verilere dayalı olarak BOS içi tedaviden önce verilir.¹⁷⁴

Yaygın olarak kullanılan intratekal kemoterapi ajanları arasında metotreksat, sitarabin, sitarabin (lipozomal) ve tiotepa bulunur. HER2 pozitif tümörleri olan LM'li meme kanserli hastalar için, trastuzumab bir faz I çalışmasında değerlendirilmiştir.¹⁷⁵ Benzer şekilde, prospektif bir faz I / II klinik çalışması, EGFR-mutant LM için intratekal pemetreksed ile klinik yanıt oranı% 84.6 ve medyan genel sağkalım 9 ay ile etkinlik göstermiştir.¹⁷⁶ Kraniyal ışınlamayı takiben intratekal metotreksat alan hastaların küçük bir yüzdesi daha yaygın olarak kemoterapiye bağlı lökoensefalopati yaşayabilir.

Sistemik Kemoterapi

Hiçbir randomize çalışma sistemik ajanları araştırmadığından ve kullanımlarına ilişkin sınırlı veri bulunduğundan, sistemik kemoterapinin rolü birincil tümöre, önceki tedavilere ve tümörün moleküler özelliklerine dayanmalıdır. AURA programı genelinde çalışmaların retrospektif analizinin bir parçası olarak osimertinib ile tedavi edilen T790M-pozitif mutasyonu ile EGFR-mutant KHDAK'lı yoğun şekilde önceden tedavi edilmiş LM'de bazı cesaret verici sonuçlar görülmüştür.¹⁷⁷ Bir paklitaksel/Anjioprep-2 ilaç konjugatı olan ANG1005 ile meme kanseri LM'de de cesaret verici sonuçlar görülmüştür, hastaların %79'unda kafa içi hastalık kontrolü vardır ve tahmini medyan genel sağkalım 8,0 aydır (%95 güven aralığı [CI], 5.4 ila 9.4).¹⁷⁸

TAKİP VE GÖRÜNTÜLEME

Düzenli takip, tedaviye, özellikle destekleyici bakıma rehberlik etmeye yardımcı olur. Tekrar BOS sitolojisinin rolü tartışmalı olduğundan ilk 6 ay 2 ayda bir, sonrasında hastalık stabil ise 3 ayda bir MRG yapılmalıdır.¹⁶¹ Yanıt değerlendirmesini standardize etmeye yardımcı olmak için bir RANO çalışma grubu, standart bir nörolojik muayene, BOS sitolojisi veya flow sitometrisi ve radyografik değerlendirmeye dayalı olarak LM hastalarını değerlendirmek için bir fikir birliği önerisi geliştirdi.¹⁷⁹ LM'deki lezyonların çoğu ölçülebilir olmadığından - bu nedenle değerlendirme subjektif olmalıdır - nöro görüntülemenin bir radyolojik LM yanıt skor kartı kullanılarak stabil, progresif veya iyileştirilmiş olarak derecelendirilmesini önerdiler. Bazıları RANO kriterlerinin klinik uygulamada yararlı olmadığına inandığından, MRG ile LM'nin yanıt değerlendirmesi zor olduğundan, kriterlerin revizyonu ve yeniden değerlendirilmesi devam etmektedir.¹⁸⁰ Analiz, alfa uyum katsayısının beyin lineer leptomeningeal güçlendirme ve kraniyal sinir güçlendirme için en kötü olduğunu gösterdi.

KAYNAKLAR

- Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7(3):337-344.
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence ve prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro-oncol* 2017;19(11):1511-1521.
- Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, ve survival. *Cancer* 1996;78(8):1781-1788.
- Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival ve neurologic outcomes in a randomized trial of metexafin gadolinium ve whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2529-2536.
- Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function ve progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation ve metexafin gadolinium: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22(1):157-165.
- Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival ve improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1260-1266.
- Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999;44(3):275-281.
- Neman J, Franklin M, Madaj Z, et al. Use of predictive spatial modeling to reveal that primary cancers have distinct central nervous system topography patterns of brain metastasis. *J Neurosurg* 2021;136(1):88-96.
- Kruger S, Mottaghay FM, Buck AK, et al. Brain metastasis in lung cancer. Comparison of cerebral MRI ve 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. *Nuklearmedizin Nucl Med* 2011;50(3):101-106.
- Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, et al. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(10):1885-1892.
- Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 1: Patient population, response, ve progression. A report from the RANO group. *Lancet Oncol* 2013;14(10):e396-e406.
- Lin NU, Wefel JS, Lee EQ, et al. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 2: Neurocognitive, neurological, ve quality-of-life outcomes. A report from the RANO group. *Lancet Oncol* 2013;14(10):e407-e416.
- Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assess-

- ment in neuro-oncology: A report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 2015; 16(15):e534–e542.
14. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745–751.
 15. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index ve comparison to three other indices for patients with brain metastases: An analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2):510–514.
 16. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate ve facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(4): 419–425.
 17. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. Estimating survival in melanoma patients with brain metastases: An update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(4):812–816.
 18. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: An update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 2017; 3(6):827–831.
 19. Sperduto PW, Mesko S, Li J, et al. Survival in patients with brain metastases: Summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment ve definition of the eligibility quotient. *J Clin Oncol* 2020;38(32): 3773–3784.
 20. Suh JH, Kotecha R, Chao ST, et al. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(5):279–299.
 21. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, ve treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):655–661.
 22. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival ve the graded prognostic assessment for patients with breast cancer ve brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):2111–2117.
 23. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, ve lung ve melanoma. *Cancer* 2002;94(10):2698–2705.
 24. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–2872.
 25. Sperduto PW, Fang P, Li J, et al. Estimating survival in patients with gastrointestinal cancers ve brain metastases: An update of the graded prognostic assessment for gastrointestinal cancers (GI-GPA). *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;18:39–45.
 26. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: A randomized study of doses of 4, 8, ve 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675–680.
 27. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma ve brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):459–465.
 28. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 ve programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28): 2872–2878.
 29. Gaspar LE, Gutin PH, Rogers L, et al. Pre-irradiation evaluation ve management of brain metastases. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. *Radiology* 2000;215(Suppl):1105–1110.
 30. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases ve primary brain tumors: Do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002;10(4):322–328.
 31. Soffietti R, Cornu P, Delattre JJ, et al. EFNS Guidelines on diagnosis ve treatment of brain metastases: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13(7):674–681.
 32. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces–revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11(9):577–581.
 33. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review ve evidence-based guidelines on the role of steroids in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019;84(3): E189–E191.
 34. Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis ve management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15(6):1085–1107, vii.
 35. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: A systematic review ve evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):97–102.
 36. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004;79(12): 1489–1494.
 37. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):Cd004424.
 38. Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review ve evidence-based guidelines on the role of prophylactic anticonvulsants in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019;84(3):E195–E197.
 39. Wu AS, Trinh VT, Suki D, et al. A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors. *J Neurosurg* 2013;118(4):873–883.
 40. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, et al. SNO ve EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurooncol* 2021;23(11):1835–1844.
 41. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first ve recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemostasis* 2017;117(1):57–65.
 42. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis ve treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2015;11(3):e442–e444.
 43. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416–422.
 44. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362(12):1119–1127.
 45. Suh JH, Videtic GM, Aref AM, et al. ACR Appropriateness Criteria: Single brain metastasis. *Curr Probl Cancer* 2010;34(3):162–174.
 46. Videtic GM, Gaspar LE, Aref AM, et al. American College of Radiology appropriateness criteria on multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):961–965.
 47. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;40(5): 492–516.
 48. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954;7(4):682–689.
 49. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(1):1–9.
 50. Borgelt B, Gelber R, Larson M, et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(12):1633–1638.
 51. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(7):891–895.
 52. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):571–574.
 53. Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):Cd003869.
 54. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD, et al. Optimizing whole brain radiation therapy dose ve fractionation: Results from a prospective phase 3 trial (NCCTG107C[Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(2): 255–260.
 55. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone ve supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): Results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2016;388(10055):2004–2014.
 56. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3810–3816.
 57. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncol* 2013;15(10):1429–1437.
 58. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1019–1029.
 59. Auferin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.

- Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7): 476–484.
60. Zhang W, Jiang W, Luan L, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:793.
 61. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy ve thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, ve IFCT 99-01): A randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):467–474.
 62. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: Short-term health-related quality of life ve patient reported symptoms: Results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC radiation oncology ve lung cancer groups. *J Clin Oncol* 2009;27(1):78–84.
 63. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5): 663–671.
 64. Belderbos JSA, De Ruysscher DKM, De Jaeger K, et al. Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 2021;16(5):840–849.
 65. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia-Mejia M, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR study. *J Clin Oncol* 2021;39(28):3118–3127.
 66. Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: Primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011;29(3):272–278.
 67. Gondi V, Paulus R, Bruner DW, et al. Decline in tested ve self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: Pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 ve 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(4):656–664.
 68. Arrieta O, Maldonado F, Turcott JG, et al. Prophylactic cranial irradiation reduces brain metastases ve improves overall survival in high-risk metastatic non-small cell lung cancer patients: A randomized phase 2 study (PROT-BM trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(5):1442–1450.
 69. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1289–1294.
 70. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2010; 113(2):181–189.
 71. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: A singlecentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1040–1048.
 72. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg* 2008;108(2):248–257.
 73. Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery* 2009;64(4):664–674; discussion 674–676.
 74. Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, et al. Posterior fossa metastases: Risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. *J Neurooncol* 2004;67(1–2):115–121.
 75. Sanmillan JL, Fernandez-Coello A, Fernandez-Conejero I, et al. Functional approach using intraoperative brain mapping ve neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg* 2017;126(3):698–707.
 76. Hong CS, Kundishora AJ, Elsamadicy AA, et al. Laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology applications. *Surg Neurol Int* 2020;11:231.
 77. Mehta AM, Sonabend AM, Bruce JN. *Convection-enhanced delivery*. Neurotherapeutics: J Amer Soc Exp NeuroTherapeutics 2017;14(2):358–371.
 78. Arvanitis CD, Askoxylakis V, Guo Y, et al. Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *Proc Nat Acad Sci USA* 2018;115(37):E8717–E8726.
 79. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500.
 80. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity ve age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):711–717.
 81. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7):1470–1476.
 82. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485–1489.
 83. Patchell RA, Regine WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(2):111–115.
 84. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134–141.
 85. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research ve Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: Quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013;31(1):65–72.
 86. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(4):797–802.
 87. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, et al. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):656–661.
 88. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, et al. Thirty years' experience with gamma knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg* 2009;111(3):449–457.
 89. Serizawa T, Hirai T, Nagano O, et al. Gamma knife surgery for 1–10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: Analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLGK0901) inclusion criteria. *J Neurooncol* 2010;98(2):163–167.
 90. Miller JA, Bennett EE, Xiao R, et al. Association between radiation necrosis ve tumor biology after stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):1060–1069.
 91. Goodman KA, Sneed PK, McDermott MW, et al. Relationship between pattern of enhancement ve local control of brain metastases after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):139–146.
 92. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, et al. Radiosurgery for brain metastases: Relationship of dose ve pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):375–383.
 93. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery* 2008;62(Suppl 2):790–801.
 94. Chang EL, Sele U, Hassenbusch SJ, III, et al. Outcome variation among “radioresistant” brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2005;56(5):936–945; discussion 936–945.
 95. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, et al. Evaluation of first-time radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases: The FIRE-SCLC cohort study. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1028–1037.
 96. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: A case-matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 2014; 121(Suppl):16–25.
 97. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM, et al. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5):1394–1398.
 98. Marcrom SR, McDonald AM, Thompson JW, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for intact brain metastases. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2(4):564–571.
 99. Minniti G, D’Angelillo RM, Scaringi C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117(2): 295–301.
 100. Traylor JJ, Habib A, Patel R, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol* 2019;144(2): 343–350.
 101. Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg* 2018; 129(2):366–382.
 102. Yomo S, Hayashi M, Nicholson C. A prospective pilot study of two-session gamma knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2012;109(1):159–165.
 103. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1543–1548.
 104. Minniti G, Esposito V, Clarke E, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy $\times$ 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(4):623–629.

105. Prabhu RS, Dhakaan A, Hall WA, et al. Clinical outcomes for a novel 6 degrees of freedom image guided localization method for frameless radiosurgery for intracranial brain metastases. *J Neurooncol* 2013;113(1):93–99.
106. Pan H, Cervino LI, Pawlicki T, et al. Frameless, real-time, surface imaging-guided radiosurgery: Clinical outcomes for brain metastases. *Neurosurgery* 2012;71(4):844–851.
107. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis ve treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):449–457.
108. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis ve treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol* 2013;115(3):469–475.
109. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2010;99(1): 81–88.
110. Parent EE, Patel D, Nye JA, et al. [(18)F]-Fluciclovine PET discrimination of recurrent intracranial metastatic disease from radiation necrosis. *EJNMMI Res* 2020;10(1):148.
111. Tom MCD, Smile T, et al. 18F-Fluciclovine PET/CT to distinguish radiation necrosis from tumor progression in brain metastases treated with stereotactic radiosurgery: Results of a prospective pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(3):S27.
112. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1487–1495.
113. Sharma M, Balasubramanian S, Silva D, et al. Laser interstitial thermal therapy in the management of brain metastasis ve radiation necrosis after radiosurgery: An overview. *Expert Rev Neurother* 2016;16(2):223–232.
114. Sujjantarant N, Hong CS, Owusu KA, et al. Laser interstitial thermal therapy (LITT) vs. bevacizumab for radiation necrosis in previously irradiated brain metastases. *J Neurooncol* 2020;148(3):641–649.
115. Loeffler JS, Shrieve DC. What is appropriate therapy for a patient with a single brain metastasis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):915–917; discussion 920.
116. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus gamma knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: A randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299–307.
117. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):427–434.
118. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet (London, England)* 2004;363(9422):1665–1672.
119. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus wholebrain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483–2491.
120. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1388–1395.
121. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1037–1044.
122. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(4):401–409.
123. Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: Who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2): 486–493.
124. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1049–1060.
125. Cagney DN, Lamba N, Sinha S, et al. Association of Neurosurgical Resection With Development of Pachymeningeal Seeding in Patients With Brain Metastases. *JAMA Oncol* 2019;5(5):703–709.
126. Patel KR, Burri SH, Asher AL, et al. Comparing preoperative with post-operative stereotactic radiosurgery for resectable brain metastases: A multi-institutional analysis. *Neurosurgery* 2016;79(2):279–285.
127. Atalar B, Modlin LA, Choi CY, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4): 713–718.
128. Asher AL, Burri SH, Wiggins WF, et al. A new treatment paradigm: Neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):899–906.
129. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008;113(8):2198–2204.
130. Abdel-Wahab MM, Wolfson AH, Raub W, et al. The role of hyperfractionated re-irradiation in metastatic brain disease: A single institutional trial. *Am J Clin Oncol* 1997;20(2):158–160.
131. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, Shaw EG. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(3):585–590.
132. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995;83(4):600–604.
133. Kotecha R, Damico N, Miller JA, et al. Three or more courses of stereotactic radiosurgery for patients with multiply recurrent brain metastases. *Neurosurgery* 2017;80(6):871–879.
134. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: A reality check. *J Clin Oncol* 2007;25(16): 2295–2305.
135. Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy ve stereotactic radiosurgery alone versus WBRT ve SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer ve 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1312–1318.
136. Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):895–902.
137. Pirker R. Third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2016; 28(2):115–121.
138. Ahn MJ, Tsai CM, Yang JCH, et al. 3083 AZD9291 activity in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) ve brain metastases: Data from Phase II studies. *Eur J Cancer* 2015;51(3):S625–S626.
139. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629–640.
140. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41–50.
141. Yamaguchi H, Wakuda K, Fukuda M, et al. A Phase II study of osimertinib for radiotherapy-naïve central nervous system metastasis from NSCLC: Results for the T790M cohort of the OCEAN study (LOGIK1603/WJOG9116L). *J Thorac Oncol* 2021;16(12):2121–2132.
142. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer ve brain metastases. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1881–1888.
143. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(34):4079–4085.
144. Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter Phase II study of whole-body ve intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy ve crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2866–2873.
145. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter Phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2490–2498.
146. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov* 2017;7(2):137–155.
147. Lin NU, Amiri-Kordestani L, Palmieri D, et al. CNS metastases in breast cancer: Old challenge, new frontiers. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6404–6418.
148. Lin NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1452–1459.
149. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):64–71.
150. Freedman RA, Gelman RS, Melisko ME, et al. TBCRC 022: Phase II trial of neratinib + capecitabine for patients (Pts) with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+) breast cancer brain metastases (BCBM). *J Clin Oncol* 2017;35(15_Suppl):1005–1005.

151. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy ve survival with tucatinib plus trastuzumab ve capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2610–2619.
152. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer ve brain metastases: Exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial(). *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol* 2020;31(10):1350–1358.
153. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val-600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): A multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087–1095.
154. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: An open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(3):634–641.
155. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): A multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7): 863–873.
156. Drago JZ, Lawrence D, Livingstone E, et al. Clinical experience with combination BRAF/MEK inhibitors for melanoma with brain metastases: A real-life multicenter study. *Melanoma Res* 2019;29(1):65–69.
157. Holbrook K, Lutzky J, Davies MA, et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer* 2020;126(3):523–530.
158. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer ve untreated brain metastases: Early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):976–983.
159. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Safety ve efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma ve asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro-oncol* 2021;23(11):1961–1973.
160. Long GVAV, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo + ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):9508–9508.
161. Le Rhun E, Preusser M, van den Bent M, et al. How we treat patients with leptomeningeal metastases. *ESMO Open* 2019;4(Suppl 2):e000507.
162. Van Horn A, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Support Oncol* 2012;10(2):45–53.
163. Oechsle K, Lange-Brock V, Kruell A, et al. Prognostic factors ve treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: A retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(11):1729–1735.
164. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis: A guide to diagnosis ve treatment. *Curr Opin Neurol* 2000;13(6):641–648.
165. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010;74(18):1449–1454.
166. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: Usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50(4):1173–1175.
167. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment ve follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(suppl_4):iv84–iv99.
168. Turner BE, Prabhu RS, Burri SH, et al. Nodular leptomeningeal disease—a distinct pattern of recurrence after postresection stereotactic radiosurgery for brain metastases: A multi-institutional study of interobserver reliability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(3):579–586.
169. Ahluwalia MS, Wallace PK, Peereboom DM. Flow cytometry as a diagnostic tool in lymphomatous or leukemic meningitis: Ready for prime time? *Cancer* 2012;118(7):1747–1753.
170. Le Rhun E, Devos P, Weller J, et al. Prognostic validation ve clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors. *Neuro Oncol* 2021;23(7):1100–1112.
171. Bleyer WA, Fallavollita J, Robison L, et al. Influence of age, sex, ve concurrent intrathecal methotrexate therapy on intellectual function after cranial irradiation during childhood: A report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7(4):329–338.
172. Pan Z, Yang G, He H, et al. Concurrent radiotherapy ve intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: A prospective ve single-arm study. *Int J Cancer* 2016;139(8): 1864–1872.
173. Yang TJ, Wijetunga NA, Yamada J, et al. Clinical trial of proton craniospinal irradiation for leptomeningeal metastases. *Neuro Oncol* 2021;23(1):134–143.
174. Motl S, Zhuang Y, Waters CM, et al. Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS tumours. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(9):871–903.
175. Bonneau C, Paintaud G, Trédan O, et al. Phase I feasibility study for intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2 positive breast carcinomatous meningitis. *Eur J Cancer* 2018;95:75–84.
176. Fan C, Zhao Q, Li L, et al. Efficacy ve safety of intrathecal pemetrexed combined with dexamethasone for treating tyrosine kinase inhibitor-failed leptomeningeal metastases from EGFR-mutant NSCLC-a prospective, open-label, single-arm phase 1/2 clinical trial (unique identifier: ChiCTR1800016615). *J Thorac Oncol* 2021;16(8):1359–1368.
177. Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, et al. Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases associated with EGFR T790M-positive advanced NSCLC: The AURA leptomeningeal metastases analysis. *J Thorac Oncol* 2020;15(4):637–648.
178. Kumthekar P, Tang SC, Brenner AJ, et al. ANG1005, a brain-penetrating peptide-drug conjugate, shows activity in patients with breast cancer with leptomeningeal carcinomatosis ve recurrent brain metastases. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2789–2799.
179. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases: A RANO proposal for response criteria. *Neuro-oncol* 2017;19(4):484–492.
180. Le Rhun E, Devos P, Boulanger T, et al. The RANO Leptomeningeal Metastasis Group proposal to assess response to treatment: Lack of feasibility ve clinical utility ve a revised proposal. *Neuro-oncol* 2019;21(5):648–658.



Tanvi Subramanian ve Jessica S. Donington

Çeviren : Ekin Konca Karabuğa

GİRİŞ

Nihayetinde kontrolsüz metastatik hastalık kanser ilişkili ölümlerin en sık sebebidir. Akciğerler kanserin en sık metastaz yaptığı bölgedir.¹ Her ne kadar yaygın hastalık sıklıkla lokalize tedavilere uygun olmasa da sadece akciğere sınırlı metastatik yayılım çoğunlukla lokalize tedaviler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Metastatik pulmoner hastalığın cerrahi rezeksiyonu 1960 ve 1970'lerde Memorial Sloan Kettering'deki hasta serisinde metastatik osteosarkomlu hastalarda metastatik akciğer hastalığı için tekrarlayan akciğer rezeksiyonları yapılmasıyla 5 yıllık sağ kalımının eski kontrollerdeki %17'ye kıyasla %30'ların üzerinde olduğunun gösterilmesi ile popülerite kazandı. O zamandan beri yüzlerce çalışmada birçok tümör tipinde daha iyi sonuçlar gösterildi.² Ancak ne yazık ki pulmoner metastazektomi çalışmalarının çoğu küçük tek-merkezli retrospektif değerlendirmeler olup kontrol grubu içermemekte ve klinik kararları yönlendirecek geniş prospektif veri setleri mevcut değildir. Dahası "hedefe yönelik" moleküler tedavilerin ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin seçili histolojilerdeki artan etkinliği ile artık cerrahinin "tek" faydalı tedavi seçeneği olmaması karar verme sürecinin sürekli gelişimini zorunlu kılmaktadır. Bu bölümde akciğer metastazları olan hastaların değerlendirme ve yönetimi tartışılacaktır. Değinilecek genel sorunlar tanısal görüntüleme, cerrahi yaklaşım (minimal invazive karşılık açık torakotomi), rezeksiyonun genişliği, lenf nodu diseksiyonunun rolü ve görüntüleme kılavuzluğunda yapılan ablatif tedavilerin genişleyen rolünü içermektedir. Bölüm primer tümör tipine göre metastazektomiye yönelik kanıtların değerlendirilmesi ile sonlanacak ve tümöre özgü çoklu yöntem tedavi tartışmasını içerecektir.

AKCİĞER METASTAZLARININ PREZENTASYONU VE TANISI

Akciğer dokusunun metastatik ekim için ideal hale getiren birçok benzersiz özelliği mevcuttur; her dakika tüm kardiyak outputu alır, vücuttaki en sıkı kapiller ağa ev sahipliği yapar ve majör bir lenfatik depo olarak hareket eder. Bu nedenle metastatik yayılım hem hematogen hem de lenfatik yollar ile kolaylaştırılır ve yeni ekilen tümör hücreleri hayatta kalmak için bol miktarda oksijen kaynağına sahip olur.¹ Akciğer metastazlarının büyük çoğunluğu asemptomatik ve radyolojik olarak saptanır. Öksürük ve hemoptizi en sık görülen semptomlar olmakla birlikte akciğere metastazı olan hastaların yaklaşık %15-20'si semptomatiktir. Semptomların varlığı tümörün büyük hava yollarına veya plevral yüzeylere yakın olduğunu düşündürür. Saf endobronşial metastazlar nadirdir ancak kolorektal, meme, renal kanserler, melanom ve tiroid kanseri metastazlarında görülebilir. Hastalar ayrıca göğüs ağrısı (göğüs duvarı invazyonu bulgusu) ve konstitüsyonel semptomlar ile de başvuru olabilir.

Pulmoner metastazların değerlendirilmesinde kesitsel görüntülemeler esastır. En sık kullanılan yöntem bilgisayarlı tomografidir. (BT) Toraks BT'nin doğruluk oranı yüksektir, yaygın olarak kullanılabilir ve düşük doz radyasyon maruziyeti ile ilişkilidir. Modern ince-kesitli düşük-doz BT akciğer metastazlarının değerlendirilme-

sinde yüksek derecede etkilidir.^{3,4} Florodeoksiglukoz-işaretili pozitron emülsiyon tomografi (FDG-PET) toraks dışı tümör alanlarının değerlendirilmesine ve eş zamanlı olarak hastalığın pulmoner odağının metabolik açıdan karakterize edilmesine olanak sağlar. Bu hastalısız dönemi kısa ve toraks dışı hastalık alanı olma potansiyeli yüksek hastalarda özellikle önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genel olarak akciğer dokusu için iyi bir görüntüleme yöntemi olmayıp akciğer metastazlarının rutin değerlendirilmesinde faydalı değildir. MRG büyük damarlara, kalbe, göğüs duvarına ve omurilik brakiyal plexus gibi sinir yapılarına tümör invazyonunu göstermede faydalıdır ve senkron karaciğer metastazlarının dışlanmasında faydalı olabilir.

Akciğer metastazlarının klasik radyolojik görüntüsü düz, iyi sınırlanmış periferik nodül şeklindedir, sıklıkla "sakız topu" veya "havan topu" olarak tanımlanır. (Resim 84.1) Metastazlar sıklıkla akciğer boyunca multiple alanlarda eş zamanlı görünür. Klasik bir radyolojik görüntüsü olmasına rağmen şüpheli metastatik lezyonların diğer pulmoner patolojilerden ayrılması önem taşır. Çoklu eş zamanlı lezyonlar enfeksiyöz durumlardan ayırım gerektirirken tekli lezyonlar primer akciğer kanserinden ayırım gerektirir. Yeni primer maligniteye göre pulmoner metastaz olma olasılığı öncül kanserin histopatolojisi, hastanın akciğer kanseri riski ve önceki maligniteden sonra geçen süre ile ilişkilidir. Sarkom veya melanom tanıli hastalarda yeni bir pulmoner nodülün metastaz olma olasılığı yeni primer maligniteye göre 10 kat daha fazladır. Eğer ilk tümör genitoüriner veya kolorektal orijinli ise tümörün metastaz veya yeni primer olma olasılığı eşittir ve eğer primer tümör baş-boyun kaynaklı ise yeni tanımlanan tümörün yeni primer akciğer kanseri olma olasılığı metastaza göre 2 kat daha fazladır.⁵ Bu varsayımlar akciğer kanseri ve bahsedilen tümörler arasında genetik sapmalar ve diğer risk faktörlerine (sigara kullanımı gibi) göre göreceli farklılıklar gösterir. Bu durumun daha önce küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) öyküsü olan hastalardan daha doğru olduğu bir alan yoktur. Erken evre KHDAK nedeniyle küratif rezeksiyon yapılan hastalarda takip eden ilk 4 yılda rekürrens riski %6-10 hasta yılı iken bu risk daha sonra %2'ye düşmektedir ancak bu esnada ikinci primer KHDAK riski %3-6 arasında değişmekte ve bu risk zamanla azalmamaktadır.⁶ Daha önce KHDAK öyküsü olan hastalarda ikinci primer KHDAK görülmesi 4 yıldan sonra daha olası olup genellikle solid komponent buzlucam opasitelerinin bir arada olduğu karışık nodül şeklinde erken tümörlerin klasik radyolojik özelliklerini göstermektedir. Bach modeli⁷ ve Avrupa Kanser ve Nutrisyon Prospektif Araştırması (EPIC) verileri⁸ gibi kişinin yaşı, cinsiyeti, asbest maruziyeti, sigara maruziyetini (süre, günlük içilen sigara miktarı, bırakılmadan sonra geçen süre) dikkate alan primer akciğer kanseri tahmin modelleri de bir nodülün primer akciğer kanseri veya metastaz olduğunu tahmin etmede kullanılabilir.

Kanser öyküsü olan bir hastada yeni bir pulmoner nodülün metastaz olup olmadığını doğrulamak için nihai yöntem histopatolojik doğrulanmadır. Cerrahi olarak çıkarılmanın uygulanmadığı özel durumlarda nonoperatif biyopsi tercih edilir. Görüntüleme kılavuz-

SONUÇ

Pulmoner metastazı olan hastaların yönetimi, hedefe yönelik ajanların ve kanser immünoterapisinin entegrasyonu ile sistemik tedavideki gelişmeler nedeniyle bir evrim halindedir. Metastazektomiden sonra uzun süreli sağkalımın mümkün olduğunun ortaya çıkmasından bu yana, artık klinisyenler, akciğerlerinde metastatik solid tümörleri olan hastalara sunmak için çeşitli tedavi modalitelerine sahiptir. Cerrahi metastazektomi yapılacak hasta seçimine ilişkin kriterler birkaç dekattır sabitken, hastaların tedavi edildiği durumlar değişmiştir. Hedefe yönelik kemoterapiler ortaya çıktıkça, genetik ve kemosenitivite analizleri için doku temini muhtemelen cerrahi metastazektominin gelişen bir yönü olacaktır. Lokal tedavinin endike olduğuna karar verildikten sonra, minimal invaziv ve per-

kütan yaklaşımlarla saptanamayan metastazların gözden kaçma riskini, torakotomi ilişkili artmış cerrahi komplikasyonlar ve iyileşme dönemini düşünmek gerekir. Randomize çalışmalar, cerrahi metastazektominin rolünü yavaş yavaş tanımlasa da klinisyenler, yüksek kaliteli uzun vadeli sağkalım sunma hedefiyle, cerrahinin yararımın metastazları kontrol etmeye yönelik daha az invaziv yöntemlere karşı tartılması gerektiğini her zaman akılda tutmalıdır. İyi dökümente edilmiş uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğu için cerrahi "altın standart" yaklaşım olmaya devam etse de ablatif tedaviler etkileyici sonuçlar sunar (özellikle cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda). Günümüzde daha sık olarak, pulmoner metastazlara hastanın spesifik fizyolojik durumunu, tümör yükünü ve histolojiyi dikkate alan multimodal bir yaklaşım kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Gerull WD, Puri V, Kozower BD. The epidemiology ve biology of pulmonary metastases. *J Thorac Dis* 2021;13(4):2585–2589. doi: 10.21037/jtd.2020.04.28.
- Martini N, Huvos AG, Mike V, et al. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971;12(3):271–280.
- Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, et al. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: Improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol* 2003;13(10):2378–2383.
- Muangman N, Maitreesorran N, Totanarungroj K. Comparison of low dose ve standard dose MDCCT in detection of metastatic pulmonary nodules. *J Med Assoc Thai* 2011;94(2):215–223.
- Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995;107(6 Suppl):322S–331S.
- Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence ve second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(1):75–81; discussion 81–82.
- Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):470–478.
- Hoggart C, Brennan P, Tjonneland A, et al. A risk model for lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(6):834–846.
- Talbot SG, Estilo C, Maghami E, et al. Gene expression profiling allows distinction between primary ve metastatic squamous cell carcinomas in the lung. *Cancer Res* 2005;65(8):3063–3071.
- Rusch VW. Pulmonary metastasectomy: A moving target. *J Thorac Oncol* 2010;5(6 Suppl 2):S130–S131.
- Bong CY, Smithers BM, Chua TC. Pulmonary metastasectomy in the era of targeted therapy ve immunotherapy. *J Thorac Dis* 2021;13(4):2618–2627. doi: 10.21037/jtd.2020.03.120.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37–49.
- Shiono S. The role of pulmonary metastasectomy for pulmonary metastasis from head ve neck cancer. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2643–2648. doi: 10.21037/jtd.2020.04.14.
- Seitlinger J, Prieto M, Siat J, et al. Pulmonary metastasectomy in renal cell carcinoma: A mainstay of multidisciplinary treatment. *J Thorac Dis* 2021;13(4):2636–2642. doi: 10.21037/jtd.2019-pm-10.
- Treasure T, Farewell V, Macbeth F, et al. PulMiCC Trial Group. Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): A multicentre randomised clinical trial. *Trials* 2019;20(1):718. doi: 10.1186/s13063-019-3837-y.
- Milosevic M, Edwards J, Tsang D, et al. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: Updated analysis of 93 randomized patients-control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis* 2020;22(10):1314–1324. doi: 10.1111/codi.15113.
- Ceppa DP, Kosinski AS, Berry ME, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: A Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg* 2012;256(3):487–493.
- McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: Results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):213–216; discussion 216–217.
- Eckardt J, Licht PB. Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: A prospective, sequentially controlled study. *Chest* 2012;142(6):1598–1602.
- Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, et al. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72(1):230–233.
- Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(5):786–791; discussion 791.
- Gonzalez M, Brunelli A, Szanto Z, et al. Report from the European Society of Thoracic Surgeons database 2019: Current surgical practice ve perioperative outcomes of pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;59(5):996–1003. doi: 10.1093/ejcts/ezaa405.
- Kidner TB, Yoon J, Faries MB, et al. Preoperative imaging of pulmonary metastases in patients with melanoma: Implications for minimally invasive techniques. *Arch Surg* 2012;147(9):871–874.
- Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) for resection of metastatic adenocarcinoma as an acceptable alternative. *Surg Endosc* 2009;23(9):1947–1954.
- Gossot D, Radu C, Girard P, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: Can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):238–243.
- von Meyenfeldt EM, Wouters MW, Fat NL, et al. Local treatment of pulmonary metastases: From open resection to minimally invasive approach? Less morbidity, comparable local control. *Surg Endosc* 2012;26(8):2312–2321.
- Chao YK, Chang HC, Wu YC, et al. Management of lung metastases from colorectal cancer: Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy—a case-matched study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(6):398–404.
- Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, et al. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(8):864–868.
- Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: A retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:13.
- Landreneau RJ, De Giacomo T, Mack MJ, et al. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(6):671–676; discussion 676–677.
- Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, et al. Pulmonary metastasectomy: A survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3(11):1257–1266.
- Molnar TF, Gebitekin C, Turna A. What are the considerations in the surgical approach in pulmonary metastasectomy? *J Thorac Oncol* 2010;5(6 Suppl 2):S140–S144.
- Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: Experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):448–454.
- Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(5):1007–1013.
- Welter S, Gupta V, Kyritsis I. Lymphadenectomy in pulmonary metastasectomy. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2611–2617. doi: 10.21037/jtd.2020.04.09.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615–622; discussion 622–623.
- Welter S, Cheufou D, Ketscher C, et al. Risk factors for impaired lung function after pulmonary metastasectomy: A prospective observation-

- al study of 117 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(2):e22–e27.
38. Petrella F, Chieco P, Solli P, et al. Which factors affect pulmonary function after lung metastasectomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(5):792–796.
 39. Welter S, Cheufou D, Sommerwerck U, et al. Changes in lung function parameters after wedge resections: A prospective evaluation of patients undergoing metastasectomy. *Chest* 2012;141(6):1482–1489.
 40. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thorascopic lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1044–1051; discussion 1051–1052.
 41. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 1999;68(6):2039–2043.
 42. Healey TT, Dupuy DE. Radiofrequency ablation: A safe ve effective treatment in nonoperative patients with early-stage lung cancer. *Cancer J* 2011; 17(1):33–37.
 43. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(4):929–937.
 44. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: Long-term safety ve efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007;243(1):268–275.
 45. Chua TC, Sarkar A, Saxena A, et al. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: An open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol* 2010;21(10):2017–2022.
 46. Baba Y, Watanabe M, Kawanaka K, et al. Radiofrequency ablation for pulmonary metastases from esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2013;27(1):36–41.
 47. Schlijper RC, Grutters JP, Houben R, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: Surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev* 2013;40(1):60–67.
 48. Soga N, Yamakado K, Gohara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104(6):790–794.
 49. Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1041–1046.
 50. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I ve II non-small cell lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e278S–e313S.
 51. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124(5):1946–1955.
 52. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14(1):e28–e37.
 53. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30): 4833–4839.
 54. Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(4):236–241.
 55. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: Relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):47–54.
 56. Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: Long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):878–886.
 57. Kessel KA, Grosser RCE, Kraus KM, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung metastases—prognostic factors ve long-term survival using patient self-reported outcome (PRO). *BMC Cancer* 2020; 20(1):442. doi: 10.1186/s12885-020-6635-8.
 58. Hoerner-Rieber J, Duma M, Blanck O, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for pulmonary metastases from renal cell carcinoma—a multicenter analysis of the German working group “Stereotactic Radiotherapy.” *J Thorac Dis* 2017;9(11):4512–4522. doi: 10.21037/jtd.2017.10.108.
 59. Berkovic P, Gulyban A, Defraene G, et al. Stereotactic robotic body radiotherapy for patients with oligorecurrent pulmonary metastases. *BMC Cancer* 2020;20(1):402. doi: 10.1186/s12885-020-069061.
 60. Londero F, Grossi W, Morelli A, et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for treatment of pulmonary metastases. A systematic review of literature. *Future Sci OA* 2020;6(5):FSO471. doi: 10.2144/fsoa-2019-0120.
 61. Hamaji M, Mitsuyoshi T, Yoshizawa A, et al. Salvage pulmonary metastasectomy for local relapse after stereotactic body radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 2018;105(4):e165–e168. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.003.
 62. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830–2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818.
 63. Stamenovic D, Hohenberger P, Roessner E. Pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcomas: A systematic review. *J Thorac Dis* 2021;13(4):2649–2660. doi: 10.21037/jtd-2019-pm-13.
 64. Diemel KD, Klippe HJ, Branscheid D. Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: Is it justified? *Recent Results Cancer Res* 2009;179:183–208.
 65. Stork T, Boemans R, Harges J, et al. Number of metastases ve their response to chemotherapy impact survival of patients with isolated lung metastases from bone-derived sarcoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):375. doi: 10.1186/s12885-021-08073-3.
 66. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: A retrospective analysis of 21 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54(2):120–123.
 67. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children ve adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):194–199.
 68. Murrell Z, Dasgupta R. What predicts the risk of recurrent lung metastases? *J Pediatr Surg* 2013;48(5):1020–1024.
 69. McCarville MB, Kaste SC, Cain AM, et al. Prognostic factors ve imaging patterns of recurrent pulmonary nodules after thoracotomy in children with osteosarcoma. *Cancer* 2001;91(6):1170–1176.
 70. Giuliano K, Sachs T, Montgomery E, et al. Survival following lung metastasectomy in soft tissue sarcomas. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;64(2):150–158. doi: 10.1055/s-0035-1563538.
 71. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(1):104–110.
 72. Krug B, Crott R, Roch I, et al. Cost-effectiveness analysis of FDG PET-CT in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Acta Oncol* 2010;49(2):192–200.
 73. Weiss L, Harlos JP, Torhorst J, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: An analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;114(6):605–612.
 74. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, ve follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii65–vii71.
 75. Saricam M. Factors affecting long-term survival following pulmonary metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol J* 2020;17(5):492–496. doi: 10.22037/ u.1617.5927.
 76. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(6):1228–1234.
 77. Yhim HY, Han SW, Oh DY, et al. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases ve implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer* 2010;116(12):2890–2901.
 78. Chen F, Fujinaga T, Sato K, et al. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(4): 393–397.
 79. Kyler W, Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J* 2012;18(1):52–57.
 80. Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J, et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4):1170–1180. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.043.
 81. Hanagiri T, Nozoe T, Yoshimatsu T, et al. Surgical treatment for chest wall invasion due to the local recurrence of breast cancer. *Breast Cancer* 2008;15(4):298–302.
 82. Martella S, Caliskan M, Brenelli FP, et al. Surgical closure of chest wall in noninflammatory locally advanced breast carcinoma with ulceration of the skin. *Breast J* 2008;14(4):345–352.
 83. Edge SB. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer; 2010.
 84. Kesler KA, Kruter LE, Perkins SM, et al. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2011;91(4):1085–1093; discussion 1093.
 85. Schirren J, Trainer S, Eberlein M, et al. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(6):405–412.
 86. Pfannschmidt J, Zabeck H, Muley T, et al. Pulmonary metastasectomy following chemotherapy in patients with testicular tumors: Experience

- in 52 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54(7):484-488.
87. Kang CH, Kim YT, Jheon SH, et al. Surgical treatment of malignant mediastinal nonseminomatous germ cell tumor. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):379-384.
 88. Huang WL, Chen YY, Chang CC, et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: Prognosis analysis disaggregated by the origin of the primary tumor. *Asian J Surg* 2020;43(11):1069-1073. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.01.004.
 89. Meimarakis G, Angele M, Conrad C, et al. Combined resection of colorectal hepatic-pulmonary metastases shows improved outcome over chemotherapy alone. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(2):265-276.
 90. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases ve survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;94(6):1802-1809.
 91. Brandi G, Corbelli J, de Rosa F, et al. Second surgery or chemotherapy for relapse after radical resection of colorectal cancer metastases. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(7):1069-1077.
 92. Dudek W, AlMoussa E, Schreiner W, et al. Survival ve prognostic analysis after radiofrequency ablation for pulmonary metastases. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69(7):666-671. doi: 10.1055/s-0040-1713112.
 93. von Meyenföldt EM, Prevoo W, Peyrot D, et al. Local progression after radiofrequency ablation for pulmonary metastases. *Cancer*. 2011;117(16):3781-3787. doi: 10.1002/cncr.25958.
 94. Chua TC, Al-Alem I, Zhao J, et al. Radiofrequency ablation of concomitant ve recurrent pulmonary metastases after surgery for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):75-81. doi: 10.1245/s10434-011-1859-0.
 95. Petre EN, Jia X, Thornton RH, et al. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(1):37-44. doi: 10.1016/j.clcc.2012.07.003.
 96. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015;26(5):987-991. doi: 10.1093/annonc/mdv037.
 97. Lassandro G, Picchi SG, Bianco A, et al. Effectiveness ve safety in radiofrequency ablation of pulmonary metastases from HCC: A five-year study. *Med Oncol* 2020;37(4):25. doi: 10.1007/s12032-020-01352-2.
 98. Yamashita H, Niibe Y, Yamamoto T, et al. Lung stereotactic radiotherapy for oligometastases: Comparison of oligo-recurrence ve sync-oligometastases. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46(7):687-691. doi: 10.1093/jjco/hyw047.
 99. Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases—a pooled analysis of the German working group “stereotactic radiotherapy.” *Lung Cancer* 2016;97:51-58. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.04.012.
 100. Lischalk JW, Malik RM, Collins SP, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for high-risk central pulmonary metastases. *Radiat Oncol* 2016;11:28. doi: 10.1186/s13014-016-0608-8.
 101. Kinj R, Bondiau PY, Francois E, et al. Radiosensitivity of colon ve rectal lung oligometastasis treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(3):e211-e220.
 102. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: The RSSearch(R) patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017;12(1):35.
 103. Franceschini D, Cozzi L, De Rose F, et al. Role of stereotactic body radiation therapy for lung metastases from radio-resistant primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(7):1293-1299.
 104. Yamamoto Y, Kanzaki R, Kanou T, et al. Long-term outcomes ve prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcoma ve soft tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2019;24(7):863-870. doi: 10.1007/s10147-019-01422-0.
 105. Ahmed G, Zamzam M, Kamel A, et al. Effect of timing of pulmonary metastasis occurrence on the outcome of metastasectomy in osteosarcoma patients. *J Pediatr Surg* 2019;54(4):775-779. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.06.019.
 106. Chudgar NP, Brennan ME, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(1):319-330.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.061.
 107. Gusho CA, Seder CW, Lopez-Hisijos N, et al. Pulmonary metastasectomy in bone ve soft tissue sarcoma with metastasis to the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021;33(6):879-884. doi: 10.1093/icvts/ivab178.
 108. Chua TC, Scolyer RA, Kennedy CW, et al. Surgical management of melanoma lung metastasis: An analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1774-1781. doi: 10.1245/s10434-011-2197-y.
 109. Hanna TP, Chauvin C, Miao Q, et al. Clinical outcomes after pulmonary metastasectomy for melanoma: A population-based study. *Ann Thorac Surg* 2018;106(6):1675-1681. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.078.
 110. Ohtaki Y, Shimizu K, Aokage K, et al. Histology is a prognostic indicator after pulmonary metastasectomy from renal cell carcinoma. *World J Surg* 2017;41(3):771-779. doi: 10.1007/s00268-016-3802-9.
 111. Procházková K, Vodic'ka J, Fichtl J, et al. Outcomes for patients after resection of pulmonary metastases from clear cell renal cell carcinoma: 18 years of experience. *Urol Int* 2019;103(3):297-302. doi: 10.1159/000502493.
 112. Endoh M, Shiono S, Yamauchi Y, et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastasis of breast cancer has a limited prognostic impact: A multi-institutional retrospective analysis. *J Thorac Dis* 2020;12(11):6552-6562. doi: 10.21037/jtd-20-1788.
 113. Kikuchi S, Sekine Y, Sugai K, et al. Salvage surgery for pulmonary metastases in patients with testicular germ cell tumors. *J Thorac Oncol* 2017;12:S2200.
 114. Nanji S, Karim S, Tang E, et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: Predictors of survival in routine surgical practice. *Ann Thorac Surg* 2018;105(6):1605-1612. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.007.
 115. Hofmann HS, Dobliger C, Szöke T, et al. Einfluss des primären Lymphknotenstatus kolorektaler Karzinome auf die Entwicklung von Lungenmetastasen und thorakalen Lymphknotenmetastasen [Influence of primary lymph node status of colorectal cancer on the development of pulmonary metastases ve thoracic lymph node metastases]. *Chirurg* 2019;90(5):403-410. German. doi: 10.1007/s00104-018-0742-y.
 116. Oki T, Hishida T, Yoshida J, et al. Survival ve prognostic factors after pulmonary metastasectomy of head ve neck cancer: What are the clinically informative prognostic indicators? *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55(5):942-947. doi: 10.1093/ejcts/ezy384.
 117. Ochi T, Wada H, Nakajima T, et al. Surgical outcomes of pulmonary metastasectomy for head ve neck cancer in the current era of advances in chemotherapy ve immunotherapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69(8):1214-1221. doi: 10.1007/s11748-021-01611-7.

85 Karaciğere Metastatik Kanser



Clifford S. Cho, Sam Lubner, ve Dawn Owen

Çeviren : Berkan Karabuğa

GİRİŞ

Hepatik metastaz gelişimi onkolojik olarak benzersizdir. Hematojen yayılım gösteren sindirim sistemi malignitelerinde karaciğer tutulumu sıktır. Hematojen yayılım görülebilen diğer alanların aksine metastatik hastalığın ilk tuttuğu organdır. Hepatik anatomi ve fizyolojinin çeşitli özellikleri karaciğeri onkolojik terapilere uygun hale getirmektedir. Bu bölümde, daha nadir görülen hepatik metastazlar ile birlikte sıklıkla karaciğer odaklı terapilerle tedavi edilen iki tip hepatik metastazın (kolorektal adenokarsinom ve nöroendokrin karsinom) hastalık biyolojisini ve tedavi seçeneklerini keşfediyoruz.

Metastaz İlişkili Hepatik Fizyoloji

Sindirim sistemi, dalak ve pankreasın venöz drenajı portal vende birleşir. Öncelikle portal venöz içerik metabolize olur, kan akışı hepatik venöz sistem ve inferior vena cava'ya yönelir. Karaciğerin eşsiz anatomik özelliği kan akışının iki kaynaktan sağlanmasıdır. Biliyer duktal sistemdeki kolanjiositler kan akışının büyük kısmını hepatik arteriyel dolaşımdan sağlarken hepatositler için gerekli kan akışının çoğu portal venöz sistemden karşılanır. Karaciğerin primer ve metastatik tümörleri için gerekli kan akışı da hepatik arteriyel dolaşımdan sağlanır. Hepatositler ve tümör hücreleri arasındaki bu farklılık hepatik arteriyel dolaşıma yönelik embolik parçacıklar, kemoterapi ve radyoterapi gibi karaciğeri doğrudan hedef alan terapötik girişimlere fırsat sunar. Bu terapötik girişimler neoplastik hücrelere saldırırken hepatositlere zarar vermemektedir. Hepatositlerin yüksek metabolik özellikleri de karaciğer hedefli tedavileri kolaylaştırmaktadır. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrayan kemoterapötikler karaciğerde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmekte, karaciğerde metabolize olmaları sebebiyle düşük sistemik toksisite riski oluşturmaktadır.

Karaciğerin bir diğer eşsiz özelliği hipertrofi kabiliyetidir. Hepatik fonksiyonları normal olan bireylerde yapılam rezeksiyonlar total karaciğer volümünün %80'ine kadar tolere edilebilmektedir. Karaciğer perfüzyonu, biliyer ve venöz drenaj korunduğu sürece, rezidü karaciğer hızlı hipertrofi kabiliyeti sayesinde haftalar içinde eski haline gelebilir. Karaciğerin bir kısmında oluşan portal venöz akım azalması diğer kısımlardaki kompensatuvar hipertrofik cevabı uyarır. Sonuç olarak karaciğerin non-iskemik alanlarındaki reaktif hipertrofi iskemik alanlardaki atrofiyi telafi eder. Karaciğer hedefli terapiler bu fizyolojik fenomenin avantajını kullanır. Karaciğerin rezeksiyona karşı verdiği hipertrofik cevap İyi fonksiyon gösteren rezidü alanlar bırakıldığı sürece büyük veya multifokal metastatik alanları çıkarırken cerrahlara agresif cerrahi prosedürler uygulayabilme imkanı sunar. Dahası, küçük rezidü karaciğer volümü olan hastalarda karaciğerin tümör içeren kısımlarına yapılam portal ve embolizasyonu rezidü karaciğer volümünün hipertrofisini uyarak güvenli bir cerrahi rezeksiyon imkanı sunar.

Hepatik Anatomik İsimlendirme

Hepatik onkolojide uygulanan tedavileri tam olarak anlayabilmek için hepatik anatomik isimlendirmeye hakim olmak gerekir.¹ Karaciğer iki lob, dört bölüm ve 8 segmentten oluşur. Sağ ve sol lob inferior vena cava ve safra kesesi yatağı arasında uzanan Cantlie çizgisi olarak bilinen ana kanal ile ayrılır. Karaciğer Cantlie çizgisi boyunca uzanan orta hepatik ven tarafından da ikiye ayrılır. Karaciğer sol yarısı sol portal ven ve umbilikal ven kalıntısını barındıran umbilikal fissür tarafından ikiye ayrılır. Segment II ve III'ten oluşan sol lateral bölüm umbilikal fissürün solunda, segment IV'ten oluşan sol medial bölüm umbilikal fissür ve Cantlie çizgisi arasındadır. Sol karaciğer yarısının venöz drenajı orta hepatik ven ve segment II ve III arasında seyreden sol hepatik ven aracılığı ile olmaktadır. Daha büyük olan sağ karaciğer yarısı sağ hepatik ven boyunca anterior ve posterior bölümlere ayrılır. Sağ anterior bölüm segment V ve VIII, sağ posterior bölüm ise segment VI ve VII'den oluşmaktadır. Segment I veya kaudat lob portal ven ve inferior vena cava arasında bulunur. Cerrahi prosedürler çıkarılacak anatomik yapıya göre isimlendirilir. Örnek olarak sol karaciğer yarısının (segment II ve IV) sol hemihepatektomi, segment V ve VIII'in çıkarılması ise sağ hemihepatektomi olarak isimlendirilir. Segment II ve III'ün rezeksiyonu sol lateral bölüm çıkarılması, segment VI ve VII rezeksiyonu ise sağ posterior bölüm çıkarılması olarak adlandırılır. Segment IV ve VIII'in rezeksiyonu sağ segmentektomi olarak adlandırılır. Kaudat lobun rezeksiyonu ise segmentektomi I olarak adlandırılmaktadır.

Hepatik Görüntüleme

Hepatik metastazların klinik yönetimi yüksek kalitede radyografik görüntüleme gerektirmektedir. Hepatik metastazların değerlendirilmesi için en az yüksek rezolüsyon kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekmektedir. Ultrasonografi ve pozitron emisyon tomografi (PET) belirli hastalarda kullanılır, somatostatin reseptör tomografi ise nöroendokrin karsinom değerlendirmesinde bazen kullanılmaktadır.

BT intravenöz kontrast madde emilim ve atılımı ile maksimal tümör tanımlaması için 3 fazlı görüntüleme (kontrastsız faz, arteriyel faz, venöz faz) yapmaktadır. Örnek olarak, nöroendokrin karsinom metastazları sıklıkla arteriyel fazda yoğun kontrast tutulumu göstermekte, geç venöz fazlarda hepatik parankimin geri kalanı kontrast tutarken kolorektal adenokarsinom metastazları tipik olarak düşük atenuasyon özellikleri göstermektedir. Multidedektör helikal BT tarayıcıları tümör lokalizasyonunu saptamayı iyileştirmek için sagittal ve koronal düzlemde 1-2mm'lik kesitler sunmaktadır. T1 vs T2 ağırlıklı sekanslar dahil birçok sekansa görüntüleme elde edilebildiği, kontrastlı ve diffüzyon ağırlıklı görüntülemeler yapılabildiği için BT ile kesin bir şekilde karakterize edilemeyen lezyonların değerlendirilmesinde MRG özellikle daha kullanışlıdır. Gadoksat disodyum (Eovist) ve gadobenat dimeglumin (MultiHance) gibi hepatositler tarafından emilen ve kısmi olarak biliyer sistemden atılan yeni hepatosit spesifik kontrast maddeler metastatik lezyonun saptanmasında MRG'nin duyarlılığını artırır.^{2,3}

KAYNAKLAR

1. Terminology Committee of the IHPBA. Terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000;2:333–339.
2. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: Value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med* 2007;6(1):43–52C.
3. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, et al. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2012;85(1015):980–989.
4. Stavrou GA, Stang A, Raptis DA, et al. Intraoperative (contrast-enhanced) ultrasound had the highest diagnostic accuracy of any imaging modality in resection of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2021;25(12):3169–3169.
5. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141(12):1220–1227.
6. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijs JR, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with 18F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009;50(7):1036–1041.
7. Shaverdian N, Pinchot SN, Zarebczan B, et al. Utility of 111indium-pentetreotide scintigraphy in patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):640–645.
8. Yang J, Kan Y, Ge BH, et al. Diagnostic role of gallium-68 DOTATOC and gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Acta Radiol* 2014;55(4):389–398.
9. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Milwa K, et al. Safety of prolonged intermittent Pringle maneuver during hepatic resection. *Arch Surg* 2006;141(7):649–654.
10. Vauthey JN, Chanoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127(5):512–519.
11. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002;137(6):675–681.
12. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: Prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237(2):208–217.
13. Clerici E, Comito T, Franzese C, et al. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: Clinical results and prognostic factors. *Strahlenther Onkol* 2020;196(4):325–333.
14. Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg* 2013;148(12):1103–1108.
15. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003;185(3):221–229.
16. Romesser PB, Tyagi N, Crane CH. Magnetic resonance imaging-guided adaptive radiotherapy for colorectal liver metastases. *Cancers (Basel)* 2021;13(7):1636.
17. Ugurluer G, Mustafayev TZ, Gungor G, et al. Stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of liver metastases in oligometastatic patients: Initial clinical experience. *Radiat Oncol J* 2021;39(1):33–40.
18. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol* 2001;46(2):487–498.
19. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):401–407.
20. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, et al. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: Toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg* 2013;216(2):201–209.
21. Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a Scandinavian multicenter randomized clinical trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018;267(5):833–840.
22. Lang H, de Santibanes E, Schlitt HJ. 10th anniversary of ALPPS—Lessons learned and quo vadis. *Ann Surg* 2019;269(1):114–119.
23. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol* 2018;117(4):634–643.
24. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J* 2010;16(2):163–175.
25. Sjoquist KM, Goldstein D, Bester L. A serious complication of selected internal radiation therapy: Case report and literature review. *Oncologist* 2010;15(8):830–835.
26. Schonewolf CA, Patel B, Gensure RH, et al. Patterns of failure in colorectal patients with liver metastases after yttrium-90 radioembolization. *Am J Clin Oncol* 2014;37(3):234–240.
27. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeek L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006;94(7):572–586.
28. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: A review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1047–1057.
29. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of hepatic metastases: Results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(5):587–591.
30. Leibel SA, Pajak TF, Massullo V, et al. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: Results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(7):1057–1064.
31. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3980–3986.
32. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4575–4580.
33. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013;257(6):1079–1088.
34. House MG, Ito H, Gönen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010;210(5):744–752, 752–755.
35. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):668–676.
36. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759–766.
37. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19(1):59–71.
38. Carpizo DR, Are C, Jarnagin WR, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: Results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2138–2146.
39. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1380–1388.
40. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: A multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014;259(6):1195–1200.
41. Kingham TP, Tanoue M, Eaton A, et al. Patterns of recurrence after ablation of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19(3):834–841.
42. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: A prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):171–178.
43. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, et al. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007;246(4):559–567.
44. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, or combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6):818–827.
45. Park JJ, Kim HC, Yu CS, et al. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):227–232.
46. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FPCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976–4982.
47. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4906–4911.
48. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver

- metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007–1016.
49. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy ve surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208–1215.
 50. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al. Hepatectomy followed by mFOLFOX6 versus hepatectomy alone for liver-only metastatic colorectal cancer (JCOG0603): A phase II or III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39(34):3789–3799.
 51. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003;7(1):109–117.
 52. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: An alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4566–4572.
 53. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1844–1851.
 54. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: Experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16(3):425–429.
 55. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict longterm survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644–658.
 56. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: An updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):21–30.
 57. Broquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: Response-based selection ve complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 2011;29(8):1083–1090.
 58. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, ve oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1830–1835.
 59. Maughn TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103–2114.
 60. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(3):359–364.
 61. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, ve leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: A randomized trial. *JAMA* 2012;307(13):1383–1393.
 62. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The new EPOC randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601–611.
 63. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: A systematic review ve pooled analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):e170278.
 64. Scappaticci FA, Fehrenberger L, Carthwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91(3):173–180.
 65. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan-and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206(1):96–106.
 66. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26(32):5254–5260.
 67. Mahfud M, Breitenstein S, El-Badry AM, et al. Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: Casematched control study. *World J Surg* 2010;34(1):92–100.
 68. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomized, open-label, phase II VOLFII Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37(55):3401–3411.
 69. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38(18 Suppl):00197–00198.
 70. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis ve an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2065–2072.
 71. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology ve surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4983–4990.
 72. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):460–466.
 73. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243(1):1–7.
 74. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, et al. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: Impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, ve micrometastases on long-term survival. *Ann Surg* 2013;258(5):731–742.
 75. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008; 206(3):480–488.
 76. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):845–853.
 77. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341(27):2039–2048.
 78. Clancy TE, Dixon E, Perlis R, et al. Hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal cancer metastases: A meta-analysis of prospective clinical trials. *J Gastrointest Surg* 2005;9(2):198–206.
 79. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3465–3471.
 80. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4888–4896.
 81. Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010;116(6):1502–1509.
 82. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24(24):3939–3945.
 83. Goèré D, Gaujoux S, Deschamps F, et al. Patients operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience a favorable long-term outcome. *Ann Surg* 2011;254(1):114–118.
 84. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309–321.
 85. Blazer DG III, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344–5351.
 86. Spindler KG, Demuth C, Sorensen BS, et al. Total cell-free DNA, carcinoembryonic antigen, ve C-reactive protein for assessment of prognosis in patients with metastatic colorectal cancer. *Tumour Biol* 2018;40(11): 1010428318811207.
 87. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival ve site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241(5):715–724.
 88. Are C, Gonen M, Zazzali K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007;246(2):295–300.
 89. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal Liver metastases: Is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248(4):626–637.
 90. Miller CL, Taylor MS, Qadan M, et al. Prognostic significance of surgical margin size after neoadjuvant FOLFOX and/or FOLFIRI for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2017;21(11):1831–1840.
 91. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823–830.
 92. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060–4069.
 93. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(3):543–553.

94. Comito T, Cozzi L, Clerici E, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: A safe ve effective approach. *BMC Cancer* 2014;14:619.
95. Lausch A, Sinclair K, Lock M, et al. Determination ve comparison of radiotherapy dose responses for hepatocellular carcinoma ve metastatic colorectal liver tumours. *Br J Radiol* 2013;86(1027):20130147.
96. Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *J Surg Oncol* 2012; 106(2):138–143.
97. van der Pool AE, Méndez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(3):377–382.
98. Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, et al. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):444–451.
99. Stinauer MA, Diot Q, Westerly DC, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography response ve normal tissue regeneration after stereotactic body radiotherapy to liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):e613–e618.
100. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1723–1731.
101. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, ve FOXFIRE-Global): A combined analysis of three multicentre, randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1159–1171.
102. Gibbs P, Gebbsi V, Van Buskirk M, et al. Selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: The SIRFLOX study. *BMC Cancer* 2014;14:897.
103. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB et al. FOXFIRE protocol: An open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin ve folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14:497.
104. Chauhan N, Mulcahy MF, Salen R, et al. TheraSphere yttrium-90 glass microspheres combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma of the liver: Protocol for the EPOCH phase 3 randomized clinical trial. *JMIR Res Protoc* 2019;8(1):e11545.
105. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656–4663.
106. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022):968–977.
107. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–513.
108. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–135.
109. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: Results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3129–3136.
110. Cho CS, Labow DM, Tang L, et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer* 2008;113:126–134.
111. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29–37.
112. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: Does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187(1):88–93.
113. Ruzzenente A, Bagante F, Bertuzzo F, et al. A novel nomogram to predict the prognosis of patients undergoing liver resection for neuroendocrine liver metastasis: An analysis of the Italian Neuroendocrine Liver Metastasis Database. *J Gastrointest Surg* 2017;21(1):41–48.
114. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. A review of systemic ve liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011;18(2):127–137.
115. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–523.
116. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization ve chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates ve survival. *Cancer* 2005;104(8): 1590–1602.
117. Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response ve survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: A critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010;251(5): 910–916.
118. Ngo L, Alnahla A, Attia AS, et al. Chemoembolization versus radioembolization for neuroendocrine liver metastases: A meta-analysis comparing clinical outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021;28(4):1950–1958.
119. Chen JX, Wileyto EP, Soulen MC. Randomized Embolization Trial for NeuroEndocrine Tumor Metastases to the Liver (RETNET): Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials* 2018;19(1):390.
120. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31(3):271–279.
121. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113(5):921–929.
122. Hamiditabar M, Ali M, Roys J, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in patients with somatostatin receptor expressing neuroendocrine tumors: Six years' assessment. *Clin Nucl Med* 2017;42(6): 436–443.
123. Cives M, Strosberg J. Radionuclide therapy for neuroendocrine tumors. *Curr Oncol Rep* 2017;19(2):9.
124. Cives M, Strosberg J. Treatment strategies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(3):14.
125. Strosberg J, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance ve medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017;46(6):707–714.
126. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin Oncol* 2010;37(2):127–138.
127. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: A multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012;214(5):769–777.
128. Turley RS, Peng PD, Reddy SK, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cancer* 2012;118(14):3571–3578.



Edward Chow, Joel A. Finkelstein, Quynh-Nhu Nguyen, Arjun Sahgal, ve Robert E. Coleman

Çeviren : Elif Sertesene Çamöz

GİRİŞ

Kemik metastazları en sık meme ve prostat kansinomlarında görülür ve bu tümörlere sahip olup ilerlemiş hastalığı olan hastaların üçte iki-si ile dörtte üçünü etkiler. Ek olarak, akciğer, tiroid ve renal karsinom, vakaların yaklaşık %30 ila %40'ında kemiğe metastaz yapar¹. Ortalama sağkalım, akciğer karsinomu olanlar için yaklaşık 12 ay iken; prostat, tiroid veya meme kanseri olup kemik metastazı olanlar için birkaç yıla kadar değişmektedir. Bununla birlikte, oligometastatik akciğer kanseri olan hastaların, bazı uzun süreli hayatta kalanlarında dahi sağkalım 2 yıldan uzun olabilir². Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi dahil olmak üzere daha iyi sistemik ajanlarla, metastatik hastalığı olan hastalar daha uzun süre hayatta kalabilir. Bu nedenle, prognozu iyi olan hastalar için lokal tedaviyi uyarlamak önemlidir. Optimal yönetim multidisipliner bir ekip gerektirir. Hastalığın biyolojisine, iskelet tutulumunun derecesine ve hastanın yaşam beklentisine bağlı olarak medikal tedavi, radyasyon tedavisi, cerrahi ve kemiğe yönelik tedaviler ile bisfosfonatlar ve denosumab kombine edilir.

PREZENTASYON

Genellikle, iskeletle ilgili olaylar (SRE'ler) olarak adlandırılan metastatik kemik hastalığı ile ilişkili morbidite, opiyat gerektirebilecek ağrı, radyoterapi ve/veya cerrahi ihtiyacı, hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve spinal kord kompresyonunu içerir. En yaygın semptom ağrıdır. Ağrı başlangıçta iyi lokalize bir ağrı odağı veya yaygın bir ağrı olabilir, tipik olarak geceleri daha kötüdür ve genellikle düz yatmakla rahatlatmaz. Daha sonra, ağırlık taşıma aktivitesi ile ağrı kötüleşir. Başlangıçta ağrı, tümörün kemikteki fiziksel varlığından kaynaklanır; enflamatuvar mediatörlerin, nöropeptitlerin ve sitokinlerin salınmasıyla birlikte tümörün kütle etkisinden kaynaklanan intraosseöz basıncın yükselmesi, intraosseöz ve periosteal sinir uçlarının iritasyonuna neden olur³. Fonksiyonel ağrı, günlük aktivitelerin normal streslerini artık destekleyemeyen kemiğin mekanik zayıflığından kaynaklanır. Mekanik ağrı daha tipik olarak litik lezyonlardaki fokal kemik kaybı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, radyografik olarak blastik lezyonlar da yapısal bütünlüğü tehlikeye atmaya yetecek osteoliz alanlarıyla kemiği zayıflatır. Patolojik kırıklar, metastatik kemik hastalığının ilk belirtisi olabilir. Meme, akciğer, böbrek ve tiroid kanserleri patolojik kırıkla ilişkili en sık kanserlerdir. Ancak osteoblastik metastazların tipik olduğu endokrin dirençli prostat kanserinde bile yıllık %20'yi aşan kırık oranları görülebilmektedir⁴.

PATOFİZYOLOJİ

Tarihsel olarak Batson, visseral organları omurgaya ve pelvise bağlayan damarların yüksek akışlı, düşük basınçlı, valfsiz pleksusunu metastaz için anatomik bir temel olarak tanımladı. Bununla birlikte, tümör biyolojisi ve metastazın çok aşamalı hücresel sürecinin artık çok daha önemli olduğu bilinmektedir⁴. İlk olarak, kanser hücresi birincil bölgesinden ayrılmalıdır. Bir hücre yüzeyi adezyon moleküllü olan E-kadherin ekspresyonunun kaybı; meme, prostat, ko-

lorektal ve pankreas karsinomunda hücresel ayrılmanın erken bir adımı olarak gösterilmiştir. Vasküler veya lenfatik sisteme invazyondan sonra, kanser hücresi bağışıklık sisteminden kaçabilmeli ve daha sonra nihai varış noktasında durmalıdır. Uzak bölgede, malign hücre bazal membrana yapışmalı, çevreleyen dokuya invaze olmalı, anjiyogenezi başlatmalı ve ikincil bir kitleye dönüşmelidir.

Metastazlarda yer alan bu adımlara ek olarak, kemik iliğindeki tümör hücrelerinin, kemikte metastatik bir lezyon oluşturmaya için normal kemik hücreleri ile etkileşim göstermesi gerekir. Yayılmış tümör hücreleri, çoğunlukla yıllarca süren uzun süreli uyku durumuna girebilecekleri kemik iliği içindeki hematopoietik, osteoblastik veya vasküler nişlerde kalabilme yeteneğine sahiptir. Daha sonra, iyi anlaşılmayan nedenlerle, hücreler bu uyku durumundan uyanabilir, çoğalabilir ve belirgin metastaz oluşturma sürecine başlayabilir⁴⁻⁶. Kemik mikro çevresindeki tümör hücrelerinin büyüme faktörü ve sitokin ekspresyonu, osteoklastlar ve osteoblastlar arasında etkileşime yok açar ki bu denge lezyonun doğasını ve buna karşılık gelen radyografik görünümünü belirler. Osteoklastik aktivitenin, çok çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin tümördeki ekspresyonu ile arttığı ve bunun da kemik rezorpsiyon oranının artmasına neden olduğu gösterilmiştir⁷. Bu durum, kemik kaynaklı büyüme faktörlerinin salınmasına yol açmakta, özellikle transforming büyüme faktörü β , ve büyüme faktörleri tümör hücreleri üzerindeki reseptörlerle reaksiyona girebilmektedir. Kemik hücresi aktivitesinin uyarılmasının komşu tümör hücreleri için uygun bir mikro çevre ürettiği ve metastatik süreci kolaylaştırdığı sözde kısır döngüyü oluşturur. Osteoblastik lezyonlarla ilişkili yeni kemik oluşumu, endotelin 1 ve osteoblastların insülin benzeri büyüme faktörü stimülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, tipik olarak osteoblastik lezyonlarda bile, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda ilişkili bir artış vardır (4). Biyokimyasal veriler, kemik rezorpsiyonunun sadece miyelom ve meme kanseri gibi klasik "litik" hastalıklarda değil, aynı zamanda prostat kanserinde de önemli olduğunu göstermektedir⁸.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Radyografiler ve kemik taramaları bir osseöz lezyonun varlığını veya yokluğunu belgelemek ve bunların soliter mi yoksa çoklu lezyon mu olduğunu belirlemek için ilk basamak görüntüleme yöntemleridir; bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bazı hastalıklarda, pozitron emisyon tomografisi (PET) ile desteklenir.

CT görüntüleme, bir osseöz lezyonun boyutunu tanımlamak ve kortikal tutulum derecesini değerlendirmek için en iyi yöntemdir. Omurgada, CT görüntüleme, pedikül ve/veya posterior body duvar bütünlüğü ile ölçülen kemik stabilitesini değerlendirmek için en kullanışlı yöntemdir. Bu faktörler burst fraktür riskinin belirlenmesinde, vertebroplastinin potansiyel bir tedavi olarak planlanması ve güvenliğinin değerlendirilmesinde önemlidir⁹. CT rehberliğinde biyopsi, doku örnekleri elde etmek için kullanılabilir. MRI, kemik iliği hastalığını değerlendirmek için değerlidir; omurga ve pelvisteki metastatik odakları belirlemede en hassas yöntemdir.

geliştirilen epidural spinal kord kompresyonu (ESCC) için derecelendirme ölçeği, SBRT uygulanmadan önce hangi durumlarda ayırma cerrahisi gerektiğine rehberlik sağlar⁸⁶. ESCC 1 ve ESCC 1a'da, SBRT ile devam edebilir. ESCC 2 ve ESCC 3'te, SBRT'den önce ayırma ameliyatı gerekir.

Ayırma cerrahisi, tümörün korddan en az 1 mm ayrılmasıyla çevresel dekompresyon elde etmek için genellikle uni veya bipediküler bir yaklaşım gerektiren açık bir cerrahi tekniktir. İntraoperatif ultrason kullanımı görselleştirme ve dekompresyonun değerlendirilmesi için değerlidir⁸⁷.

Spinal instabilite ve nörolojik kompresyona yönelik cerrahi yaklaşımlar anterior veya posterior yaklaşımla olabilir. Dekompresyondan sonra enstrümantasyon gereklidir. Vakaların çoğu posterior olarak uygulanabilir ve vertebral kolon rezeksiyonu (VCR) son zamanlarda anterior instabiliteyi sadece posterior yaklaşımla ele almak için desteklenmektedir. VCR, bu hastalarda önemli morbidite yaratabilen transtorasik veya retroperitoneal yaklaşım ihtiyacını ortadan kaldırır⁸⁸.

Minimal invaziv cerrahi (MIS) yaklaşımları, insizyonları ve diseksiyonları en aza indirmek amacıyla enstrümantasyon ve tübüler ekartörler için üç boyutlu navigasyon ile görüntü kılavuzluğu sayesinde kolaylaşmıştır. Bu, özellikle önceden ısıtılmış alanlardan

ameliyat yapıldığında önemlidir⁸⁹. MIS stabilizasyonu, tek başına veya dekompresif prosedürlerle kombinasyon halinde gerçekleştirilebilir.

Diğer MIS teknikleri perkütan vertebroplasti (PV) ve kifoplastidir. Bunlar, omurganın stabilitesini yeniden sağlamak için açık cerrahiye bir alternatiftir^{90,91}. PV, instabilite nedeniyle ağrısı olan daha fazla sayıda adaya uygulanabilir. Bu hasta grubu, tıbbi komorbiditeler, çok düzeyli hastalık veya belirgin nörolojik defisit varlığından dolayı invaziv spinal cerrahi için uygun olmayabilir. PV, radyoloji odasında veya ameliyathanede intravenöz sedasyon altında gerçekleştirilir. Gerçek zamanlı floroskopi, parapediküler veya transpediküler bir yaklaşımla vertebra gövdesine kemik çimentosunu (PMMA) vermek için kullanılır.

Metastatik hastalıkta PV komplikasyon oranlarının %10 civarında olduğu bildirilmiştir. Bunlar, sinir kökü foramenlerine veya omurilik kanalına giren ve radikülopati veya spinal kord sıkışmasına neden olan çimentoyu içerir. Bununla birlikte, ekstremitelerin büyük çoğunluğu küçüktür ve nörolojik sekel ile sonuçlanmaz⁹³. Sistemik komplikasyonlar nadirdir ve kemik iliği yağı, tümör parçaları veya dolaşıma giren çimento nedeniyle oluşan embolik olayları içerir⁹⁴.

KAYNAKLAR

- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease ve risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6243s-6249s.
- Ashworth AB. An individual patient data metaanalysis of outcomes ve prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15(5):346-355.
- Yoneda T, Hiasa M, Okui T, et al. Sensory nerves: a driver of the vicious cycle in bone metastasis? *J Bone Oncol* 2021;30:100387.
- Clezardin P, Coleman R, Puppo M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies ve biomarkers. *Physiol Rev* 2021;101(3):797-855.
- Siclar VA, Guise TA, Chirgwin JM. Molecular interactions between breast cancer cells ve the bone microenvironment drive skeletal metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2007;25(4):621-633.
- Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer* 2000;36(4):476-482.
- Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, ve other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):59-69.
- D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol* 2017;9:1-9.
- Tschirhart CE, Roth SE, Whyne CM. Biomechanical assessment of stability in the metastatic spine following percutaneous vertebroplasty: effects of cement distribution patterns ve volume. *J Biomech* 2005;38(8):1582-1590.
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6222s-6230s.
- D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, et al. Metastatic bone disease: pathogenesis ve therapeutic options: up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol* 2018;15:004-004.
- Pavakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003474.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy ve safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98(8):1735-1744.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer ve bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14(9):1399-1405.
- Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(8):812-818.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC myeloma IX trial: survival outcomes with bisphosphonate ve thalidomide treatment. *Clin Cancer Res* 2013;19(21):6030-6038.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-882.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Long-term efficacy ve safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma ve other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100(12):2613-2621.
- Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy ve safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14(20):6690-6696.
- Lipton A, Stopeck A, Fizazzi K, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48(16):3082-3092.
- Coleman R, Hadji P, Body J-J, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1650-1663.
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, ve outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341-1347.
- Coleman RE, Croucher PJ, Padhani AR, et al. Bone metastasis nature reviews: disease primers. *Nature Rev. Disease Primers* 2020;6(1):83.
- Gillesen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). 2015 *Ann Oncol* 2015;26(8):1589-1604.
- Raje N, Roodman DG, Willenbacher W, et al. Impact of denosumab compared with zoledronic acid on renal function in the treatment of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 2017;35:8005.
- Coleman R, Costa L, Saad F, et al. Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(3):411-432.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 ve survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer ve bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738-746.
- Tong D, Gillick L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50(5):893-899.
- Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985;55(7):1468-1472.
- Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1730-1737.
- Yarnold JR. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. On behalf of the Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 1999;52(2):111-121.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52(2):101-109.
- van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, et al. Single-versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(3):222-229.
- Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss W, et al. Bone metastasis: review ve critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):1-18.
- Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):594-605.

37. Sze WM, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(6):345–352.
38. McDonald R, Ding K, Brundage M, et al. Effect of radiotherapy on painful bone metastases: a secondary analysis of the NCIC Clinical Trials Group symptom control trial SC.23. *JAMA Oncol* 2017;3(7):953–959.
39. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review on palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112–124.
40. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798–804.
41. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75(1):54–63.
42. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):161–167.
43. Nguyen QN, Chow E, Lewis V, et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly nonspine bone metastases. *JAMA Oncol* 2019; 5(6):872–878.
44. Fitzpatrick PJ, Rider WD. Half body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1(3–4):197–207.
45. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1(2):67–69.
46. Van Dyk J, Keane TJ, Kan S, et al. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(4):461–467.
47. Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD, et al. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose vs fractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(6):1281–1285.
48. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):207–214.
49. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):765–775.
50. Mithal NP, Needham PR, Hoskin PJ. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(5):1011–1014.
51. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy reirradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;52(2):123–127.
52. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Second single 4 Gy reirradiation for painful bone metastasis. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(1):26–30.
53. Jabbari S, Gerszten PC, Ruschin M, et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: practice guidelines, outcomes, ve risks. *Cancer J* 2016;22(4):280–289.
54. Tseng CL, Eppinga W, Charest-Morin R, et al. Spine stereotactic body radiotherapy: indications, outcomes, ve points of caution. *Global Spine J* 2017;7(2):179–197.
55. Zeng KL, Tseng CL, Soliman H, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic spine metastases: an overview. *Front Oncol* 2019;9:337.
56. Detsky JS, Nguyen TK, Lee Y, et al. Mature imaging-based outcomes supporting local control for complex reirradiation salvage spine stereotactic body radiotherapy. *Neurosurgery* 2020;87(4):816–822.
57. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomized, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1023–1033.
58. Redmond KJ, Robertson S, Lo SS, et al. Consensus contouring guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for metastatic solid tumor malignancies to the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):64–74.
59. Soltys SG, Grimm J, Milano MT, et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: tumor control probability analyses ve recommended reporting standards. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(1):112–123.
60. Sangha A, Korol R, Sahgal A. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of spinal metastases: an overview of the University of Toronto, Sunnybrook Health Sciences Odette Cancer Centre, technique. *J Med Imaging Radiat Sci* 2013;44(3):126–133.
61. Al-Omar A, Masucci L, Masson-Cote L, et al. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative spine stereotactic body radiotherapy. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1413–1419.
62. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. Radiosurgery compared to external beam radiotherapy for localized spine metastasis: phase III results of NRG oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:S2–S3.
63. Sahgal A, Chang JH, Ma L, et al. Spinal cord dose tolerance to stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(1):124–136.
64. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose ve the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3426–3431.
65. Zeng KL, Sahgal A, Husain ZA, et al. Local control ve patterns of failure for “Radioresistant” spinal metastases following stereotactic body radiotherapy compared to a “Radiosensitive” reference. *J Neurooncol* 2021;152(1):173–182.
66. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):805–813.
67. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 ve external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31(1):33–40.
68. Hird A, Chow E, Zhang L, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):193–197.
69. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomized placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1463–1472.
70. Beals RK, Lawton GD, Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur with metastatic breast cancer. *Cancer* 1971;28(5):1350–1354.
71. Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones. *Acta Othop Scand* 1981;52(6):623–627.
72. Keene JS, Sellinger DS, McBeath AA, et al. Metastatic breast cancer in the femur. A search for the lesion at risk of fracture. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(203):282–288.
73. Chow E, Holden L, Rubenstein J, et al. Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy: a feasibility study. *Radiother Oncol* 2004;70(3):291–294.
74. Zickel RE, Mouradian WH. Intramedullary fixation of pathological fractures ve lesions of the subtrochanteric region of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58(8):1061–1066.
75. Heinrich H, Kremer P, Winter H, et al. Transesophageal 2 dimensional echocardiography in hip endoprostheses. *Anaesthesist* 1985;34(3):118–123.
76. Stürmer KM. Measurement of intramedullary pressure in an animal experiment ve propositions to reduce the pressure increase. *Injury* 1993;24(Suppl 3): S7–S21.
77. Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, et al. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(409):223–231.
78. Atesok K, Leibergall M, Sucher E, et al. Treatment of pathological humeral shaft fractures with unreamed humeral nail. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1493–1498.
79. Dijkstra S, Stapert J, Boxma H, et al. Treatment of pathological fractures of the humeral shaft due to bone metastases: a comparison of intramedullary locking nail ve plate osteosynthesis with adjunctive bone cement. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(6):621–626.
80. Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, et al. Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine* 2003;28(5):508–512.
81. Tatsui H, Onomura T, Morishita S, et al. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21(18):2143–2148.
82. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 2005;366(9486):643–648.
83. Fehlings MG, Nater A, Tetreault L, et al. Survival ve clinical outcomes in surgically treated patients with metastatic epidural spinal cord compression: results of the prospective multicenter AOSpine Study. *J Clin Oncol* 2016;34(3):268–276.
84. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach ve expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 2010;35(22):E1221–E1229.
85. Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, et al. Integrating evidence-based medicine for treatment of spinal metastases into a decision framework: neurologic, oncologic, mechanicals stability, ve systemic disease. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2419–2427.
86. Bilsky MH, Laufer I, Fournay DR, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* 2010;13(3):324–328.
87. Vasudeva VS, Abd-El-Barr M, Pompeu YA, et al. Use of intraoperative ultrasound during spinal surgery. *Global Spine J* 2017;7(7):648–656.
88. Jandial R, Kelly B, Chen MY. Posterior-only approach for lumbar vertebral column resection ve expandable cage reconstruction for spinal metastases. *J Neurosurg Spine* 2013;19(1):27–33.
89. Barzila O, Bilsky MH, Laufer I. The role of minimal access surgery in the treatment of spinal metastatic tumors. *Global Spine J* 2020;10(2S):79S–87S.
90. Deramond H, Depriester C, Galibert P, et al. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indications, ve results. *Radiol Clin North Am* 1998;36(3):533–546.
91. Alvarez L, Perez-Higueras A, Quinones D, et al. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: post procedural outcome ve quality of life. *Eur Spine J* 2003;12(4):356–360.
92. Chiras J, Depriester C, Weill A, et al. Percutaneous vertebral surgery: techniques ve indications. *J Neurosurg* 1997;24(1):45–59.
93. Mousavi P, Roth S, Finkelstein J, et al. Volumetric quantification of cement leakage following percutaneous vertebroplasty in metastatic ve osteoporotic vertebrae. *J Neurosurg* 2003;99(1 Suppl):56–59.
94. Jang JS, Lee SH, Jung SK. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty: a report of three cases. *Spine* 2002;27(19):E416–E418.

Robert Taylor Ripley
Çeviren : Oğuzhan Selvi

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLAR

Malign plevral efüzyonlar (MPE) 150.000'den fazla hastada teşhis edilmekte ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 126.000'den fazla başvuruya neden olmaktadır.^{1,2} Tanısal torasentez yapılan 3.000'den fazla hastadan oluşan bir seride, hastaların %27'sinde MPE görülmüştür (Şekil 87.1).³ Bu seride, MPE'nin en yaygın nedenleri akciğer kanseri (%37), meme kanseri (%16), lenfoma (%10) ve primeri bilinmeyen (%10). Amerika Birleşik Devletleri'nde MPE için 126.000'den fazla hastane başvurusunun retrospektif bir analizi benzer insidanslar bildirmiştir (Tablo 87.1).¹ Tipik olarak, MPE'li hastaların prognozu kötüdür; ancak sağkalım büyük ölçüde altta yatan patolojiye bağlıdır. Akciğer kanserine ikincil MPE'li hastalarda, küçük bir efüzyonun varlığı bile efüzyon olmamasına kıyasla daha kötü genel sağkalımla ilişkilendirilmiştir (sırasıyla 7,49 vs 12,65 ay).⁴ Bazı vaka çalışmalarında akciğer kanserine bağlı MPE'li hastalarda sağkalımın 2,6 aya kadar düştüğü bildirilmiştir.⁵ MPE'li hastaların kötü sağkalımına dayanarak, akciğer kanseri evreleme sisteminin yedinci baskısı MPE'li hastaları evre IIIB'den IV'e (M1a hastalığı) yükseltmiş ve bu durum sekizinci baskıda da devam etmiştir.^{6,7} Meme kanseri ve MPE'si olan hastalarda sağkalım oranları biraz daha yüksektir ve ortalama genel sağkalım yaklaşık 13 aydır.⁸ Hematolojik maligniteye ikincil MPE'si olan hastalarda ortalama sağkalım yaklaşık 7 aydır.⁵ MPE'lerin çoğu metastatik hastalıktan kaynaklanır; ancak malign plevral mezotelyoma (MPM) plevral yüzeyden kaynaklanır ve MPE'ye neden olabilir. Modern tedavi rejimleri olan MPM'li hastalar için medyan sağkalım yaklaşık 18 aydır.^{9,10}

Göğüs boşluğunun plevrası, parietal ve viseral tabakalara ayrılan tek bir mezotelyum tabakasından oluşan fibröz bir dokudur.¹¹ Visseral plevra akciğere yapışıkken, parietal plevra torasik boşluğun geri kalanını kaplar. Negatif intratorasik basıncın muhafaza edilmesiyle solunuma yardımcı olmak için, parietal ve visseral yüzeyler arasında az miktarda sıvı salgılanır ve geri emilir. Tahminen 0,01

mL/kg/saat sabit bir hacmi korumak için aynı oranda sıvı üretilir ve temizlenir.¹² Parietal plevra, damarların plevral sınıra daha yakın olması ve lenfatik stomaların viseral plevraya kıyasla daha bol olması nedeniyle sıvı homeostazının korunmasında muhtemelen daha önemlidir.¹³ Çok fazla sıvı üretimi veya çok az sıvı emilimi meydana gelirse, plevral efüzyon ortaya çıkacaktır. Tipik olarak, plevral efüzyonlar transüda veya eksüda olarak sınıflandırılır. Transüda hidrostatik basınçtaki bir artıştan veya onkotik basınçtaki bir azalmadan kaynaklanırken, eksüda plevral boşluğun geçirgenliğindeki bir değişiklikten kaynaklanır.¹⁴ MPE'ler neredeyse her zaman eksüdatiftir. Lenfatik obstrüksiyona bağlı artmış kapiller basınç ve plevral geçirgenlikte artış, eksüdanın ikinci en yaygın nedenini temsil eder.¹⁵

Kliniğe Başvuru

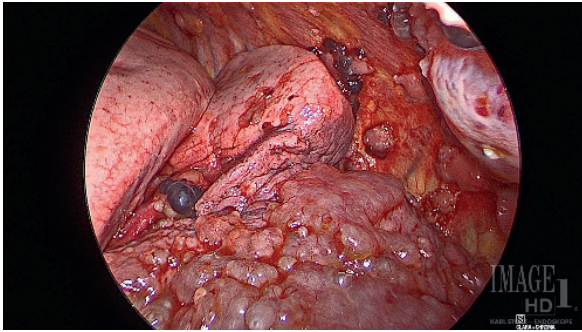
Dispne, plevral efüzyonlar orta-yüksek düzeyli olduğunda ortaya çıkan en yaygın semptomdur. Küçük efüzyonlar nadiren semptomatiktir ve genellikle tesadüfi göğüs görüntülemesiyle farkedilir. Künt bir sıızdan, şiddetli ve keskin bir ağrıya kadar değişen plöritik göğüs ağrısı oluşabilir. Ağrı tipik olarak göğüs duvarı ve interkostal sinir invazyonunu gösterir. Bilinen bir malignite olmaksızın yeni teşhis edilen bir efüzyon için değerlendirme, malignite öyküsü ve asbest gibi mesleki maruziyetleri içeren ayrıntılı öykü ve fizik muayeneden oluşur. Fizik muayenede, solunum seslerinde azalma, perküsyonda mat ses ve dokusal fremitusta azalma sıklıkla görülür. Trakeal deviasyon ve düşük kardiyak output ile birlikte mediastinal kompresyon, onkolojik bir acil durumu temsil eden masif MPE nedeniyle ortaya çıkabilir. Buna ek olarak, bilinen bir malignitesi olan hastalar sıklıkla ilerleyen hastalığa ikincil olarak MPE ile başvururlar. Hastanın prognozu, müdahaleleri tolere etme yeteneği, devam eden veya değiştirilen sistemik tedavi; yönetim kararlarını etkiler. Bu kararlar hastanın onkologları ile yakın işbirliği içinde değerlendirilmelidir.

TABLO 87.1

Malign plevral efüzyonun kaynakları

Birincil Malignite	Hastalar	
	Sayı	%
Akciğer	47.885	37.8
Meme	19.230	15.2
Gastrointestinal	13.905	11.0
Jinekolojik	11.425	9.0
Hematolojik	14.200	11.2
Diğer	28.140	22.2
Primeri bilinmeyen	14.205	4.2

Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A'dan alınan izinle ABD'de malign plevral efüzyonlar nedeniyle hastaneye yatışlar: 2012 Ulusal Yatan Hasta Örneği verileri. *Chest* 2017;151(4):845-854.



Şekil 87.1 Yeni tanı konmuş metastatik renal hücreli karsinom olgusu. Video yardımıyla torakoskopik cerrahi parsiyel plörektomi sırasında görüldüğü gibi hem parietal hem de visseral plevrada tümör mevcuttur.

azaltır, ancak daha zor bir yaklaşımdır ve acil durumlar için uygun değildir. Parasternal yaklaşım en uygun yaklaşımdır, ancak pnömotoraksa neden olabilir veya iç meme arterine zarar verebilir.

Skleroterapi

Sisplatin, tetrasiklin, tiyotepa, bleomisin ve diğer bazı ajanları içeren sklerozan ajanlar, perikard ve epikard arasındaki boşluğu yok etmek için perikard içine damlatılmıştır. Sklerozan ajanlar minimal morbidite ile ve genel anestezi gerektirmeden MPKE'yi kontrol etmede etkilidir. Tomkowski ve ark.⁶¹ hastaların %89'unda (46 hastanın 41'i) tek doz sisplatin ile MPKE'nin çözüldüğünü bildirmiştir. Kalan 5 hastanın ikisinde ikinci bir dozla MPKE'nin çözüldüğü ve genel kontrol oranının %93 olduğu görülmüştür. 46 hastanın tamamı ve %17,4'ü 30 gün içinde ölmüştür, ancak hiçbir hasta tamponad veya MPKE nedeniyle ölmemiştir. Maher ve ark.⁶² 93 hastada drenaj sonrası perikard içine tetrasiklin veya doksisisiklin hidroklorit infüzyonu sonuçlarını bildirmiştir. Başarılı kateter yerleştirilen 85 hastanın %88'inde (85'in 75'i) MPKE başarılı bir şekilde kontrol altına alınmış ve %9'u (75'in 7'si) 30 gün içinde ölmüştür. Yüzde 20'sinde (85 hastanın 17'si) ağrı, atriyal aritmiler, ateş ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülmüştür. Martinoni ve ark.⁶³ perikardiyosentez ve ardından 1, 3 ve 5. günlerde tiyotepa infüzyonu ile tedavi edilen ve komplikasyon görülmeyen 33 MPKE hastasını içeren prospektif bir çalışma bildirmiştir. MPKE ilk ay boyunca tüm hastalarda kontrol altına alınmıştır; ancak hastaların %9'u (33 hastanın 3'ü) 1 ay sonra tekrar girişim gerektirmiştir. Komplikasyon oranları makuldür, ancak bu çalışmalarda belirtildiği gibi, bu hastaların sağkalımı özellikle kötüdür; bu nedenle, herhangi bir müdahalenin hastanın hedefleri, performans durumu ve prognozu ile dikkatlice tartışılması gerekir.

Subsifoid Perikardiyostomi (Perikardiyal Pencere)

Subsifoid perikardiyostomi (pencere) veya perikardiyal fenestrasyon, MPKE'yi plevral boşluklara boşaltmak için perikardda bir delik açılmasıdır. Perikardiyal pencere, lokal veya genel anestezi altında gerçekleştirilebilen MPKE için en sık uygulanan cerrahi prosedürdür. Genellikle bu prosedür acil olarak gerçekleştirilir. Bu hastalar anestezi indüksiyonu ile dengesiz hale gelebilir, bu nedenle hasta uyanırken ameliyata hazırlanır. Alternatif olarak, hastaya anestezi

indüksiyonundan hemen önce perikardiyosentez uygulanır. Allen ve ark.⁶⁴ tampon için perikardiyal pencere uygulanan ve %64'ünde MPKE bulunan hastaların sonuçlarını bildirmiştir. Onlar 94 hastada bir komplikasyon bildirmişler ve mortalite bildirmemişlerdir. Wilkes ve ark.⁶⁵ hastaların %9'unda (99 hastanın 9'u) 30 gün içinde tekrarlayan MPKE görülmesine rağmen başlangıçtaki başarı oranını %99 (95 hastanın 94'ü) olarak bildirmiştir.

Transtorasik Parsiyel Perikardiyektomi veya Perikardiyal Pencere

Transtorasik perikardiyal pencere geçmişte torakotomi yoluyla gerçekleştirilmiştir, ancak bu yaklaşım çoğunlukla terk edilmiştir. Buna karşılık, VATS perikardiyal pencere minimal morbidite ile gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım tek akciğer ventilasyonu ile genel anestezi gerektirir; bu nedenle hastaların nispeten stabil olması veya en azından operasyondan kısa bir süre önce perikardiyosentez ile stabilize edilmesi gerekir. Bu yaklaşım, plevraya geniş drenaj ve plevral hastalığın eşzamanlı tanı ve yönetimine olanak sağlar. Buna ek olarak, bu yaklaşım özellikle daha önce subsifoid perikardiyal pencere açıldıktan sonra tekrarlayan hastalıkla birlikte tekrarlayan MPKE için yararlıdır. Ek olarak, posterior efüzyonların yönetimine de kolayca yaklaşılabilir. Neragi-Miandoab ve ark.⁶⁶ bilinen malignitesi olan 62 hastaya VATS perikardiyektomi uygulandığını ve 30 günlük mortalite olmadığını bildirmiştir. Hastaların yüzde on birinde (62 hastanın 7'si) MPKE için tekrar girişim gerekmiştir.

SONUÇ

MPKE'li hastalar genellikle ilerlemiş hastalığa sahiptir ve beklenen yaşam süreleri kısadır. Tedavinin genel amacı minimum morbidite ile semptomları hafifletmek ve nüksü önlemektir. Genellikle hastalar en iyi şekilde subsifoid veya transplevral pencere ile tedavi edilir. Hasta stabil değilse, perkütan tüp perikardiyostomi ameliyata hazırlık döneminde hemodinamik baskılanmayı hafifletebilir. Perikardiyal sklerozanlar cerrahi veya perkütan olarak yerleştirilen tüplere damlatılabilir. Subsifoid pencereden sonra tekrarlayan MPKE'si olan stabil hastalar için, VATS ile pencere açılması endikedir. Ekokardiyografi ile alternatif olarak yerleştirilen perkütan tüpler VATS prosedürüne hazırlık için hastayı stabilize edebilir.

KAYNAKLAR

1. Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A. US hospitalizations for malignant pleural effusions: Data from the 2012 National Inpatient Sample. *Chest* 2017;151(4):845–854.
2. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987–2001.
3. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, et al. Etiology of pleural effusions: Analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol* 2014;50(5):161–165.
4. Lee P, Leung CC, Restrepo MI, et al. Year in review 2015: Lung cancer, pleural diseases, respiratory infections, bronchiectasis ve tuberculosis, bronchoscopic intervention ve imaging. *Respirology* 2016;21(5):961–967.
5. Bielsa S, Salud A, Martínez M. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Intern Med* 2008;19(5):334–339.
6. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):686–693.
7. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1515–1522.
8. Hirata T, Yonemori K, Hirakawa A, et al. Efficacy of pleurodesis for malignant pleural effusions in breast cancer patients. *Eur Respir J* 2011;38(6):1425–1430.
9. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10026):1405–1414.
10. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (Check-Mate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10272):375–386.
11. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin* 2011;21:157–163, vii.
12. Broadus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y, et al. Removal of pleural liquid ve protein by lymphatics in awake sheep. *J Appl Physiol* (1985) 1988;64(1):384–390.
13. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 2006;73(7):1211–1220.
14. Light RW, Macgregor MI, Luchsing PC, et al. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates ve exudates. *Ann Intern Med* 1972;77(4):507–513.
15. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63(5):695–702.
16. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, et al. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(4):681–683.
17. Havelock T, Teoh R, Laws D, et al. Pleural procedures ve thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl):ii61–ii76.
18. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, et al. State-of-the-art: Radiological

- investigation of pleural disease. *Respir Med* 2017;124:88–99.
19. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64(2):139–143.
 20. Orlandi E, Citterio C, Seghini P, et al. Thoracentesis in advanced cancer patients with severe thrombocytopenia: Ultrasound guide improves safety ve reduces leading risk. *Clin Respir J* 2018;12(4):1747–1752.
 21. Helm EJ, Matin TN, Gleeson FV. Imaging of the pleura. *J Magn Reson Imag* 2010;32(6):1275–1286.
 22. Quinn T, Alam N, Aminazad A, et al. Decision making ve algorithm for the management of pleural effusions. *Thorac Surg Clin* 2013;23(1):11–16, v.
 23. Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003;58(Suppl 2):ii8–ii17.
 24. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, et al. Large-volume thoracentesis ve the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 2007;84(5): 1656–1661.
 25. DeCamp MM Jr, Jaklitsch MT, Mentzer SJ, et al. The safety ve versatility of video-thoracoscopy: A prospective analysis of 895 consecutive cases. *J Am Coll Surg* 1995;181(2):113–120.
 26. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, et al. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. *Eur Respir Rev* 2016;25(140):189–198.
 27. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, et al. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest* 2006;129(6):1556–1560.
 28. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, et al. Effect of opioids vs NSAIDs ve larger vs smaller chest tube size on pain control ve pleurodesis efficacy among patients with Malignant pleural effusion: The TIME1 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(24):2641–2653.
 29. Downey RJ, McCormack P, LoCicero J III. Dissemination of malignant tumors after video-assisted thoracic surgery: A report of twenty-one cases. The Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(5):954–960.
 30. Ferrer J, Wang XG, You WJ, et al. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest* 2005;127(3):1017–1022.
 31. Scarci M, Caruana E, Bertolaccini L, et al. Current practices in the management of malignant pleural effusions: A survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24(3):414–417.
 32. Stoiber T, Fitzgerald S, Leiba NS. Asbestos contamination in talc-based cosmetics: An invisible cancer risk. *Environ Health Insights* 2020;14(1):117863022097655.
 33. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma ve asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17(4):260–271.
 34. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD01052.
 35. Enad A, Rezaian GR. Treatment of malignant pleural effusions with a combination of bleomycin ve tetracycline. A comparison of bleomycin or tetracycline alone versus a combination of bleomycin ve tetracycline. *Cancer* 1996;78(12):2498–2501.
 36. Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 1995;107(5):1454–1456.
 37. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med* 2018;378:1313–1322.
 38. Diggs LP, Martin SP, Drake JA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery pleurectomy: A suitable alternative for treating malignant pleural effusions. *J Thorac Dis* 2021;13(4):2177–2183.
 39. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(2):432–436.
 40. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127(3):909–915.
 41. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube ve talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: The TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(22):2383–2389.
 42. Putnam JB Jr, Jones HE, Bhatnagar R, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter ve doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999;86(10):1992–1999.
 43. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): An open-label randomised trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(9):671–680.
 44. Thomas R, Piccolo F, Miller D, et al. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic localisations: A multicenter observational study. *Chest* 2015;148(3):746–751.
 45. Thomas R, Budgeon CA, Kuok YJ, et al. Catheter tract metastasis associated with indwelling pleural catheters. *Chest* 2014;146(3):557–562.
 46. Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JA, et al. Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-year experience of PleurX tunneled catheters. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9(6):961–964.
 47. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: Clinical profile, practice patterns, ve outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 2002;77(5):429–436.
 48. Jama GM, Scarci M, Bowden J, et al. Palliative treatment for symptomatic malignant pericardial effusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(6): 1019–1026.
 49. Gornik HL, Gerhard-Herman M, Beckman JA. Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5211–5216.
 50. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117(10):1027–1031.
 51. Abraham KP, Reddy V, Gattuso P. Neoplasms metastatic to the heart: Review of 3314 consecutive autopsies. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3(3):195–198.
 52. Brydges H, Yin K, Balasubramanian R, et al. Primary pericardial mesothelioma: A population-based propensity score-matched analysis [published online ahead of print July 25, 2021]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. doi:10.0153/j.semtcvs.2021.07.020
 53. Morphet JA. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. *Can J Cardiol* 2006;22(8):675–680.
 54. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. *Clin Cardiol* 2011; 34(10):593–598.
 55. Guberman BA, Fowler NO, Engel PJ, et al. Cardiac tamponade in medical patients. *Circulation* 1981;64(3):633–640.
 56. Curtiss EI, Reddy PS, Uretsky BF, et al. Pulsus paradoxus: Definition ve relation to the severity of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1988;115(2):391–398.
 57. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;94(3):316–319.
 58. Wiener HG, Kristensen IB, Haubek A, et al. The diagnostic value of pericardial cytology. An analysis of 95 cases. *Acta Cytol* 1991;35(2):149–153.
 59. Apodaca-Cruz A, Villarreal-Garza C, Torres-Avila B, et al. Effectiveness ve prognosis of initial pericardiocentesis in the primary management of malignant pericardial effusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(2):154–161.
 60. Lindenberger M, Kjellberg M, Karlsson E, et al. Pericardiocentesis guided by 2-D echocardiography: The method of choice for treatment of pericardial effusion. *J Intern Med* 2003;253(4):411–417.
 61. Tomkowski WZ, Szturmowicz M, Borowiec B, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion ve cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004;12(1):53–57.
 62. Maher EA, Shepherd FA, Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion ve cardiac tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(3):637–643.
 63. Martinoni A, Cipolla CM, Cardinale D, et al. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. *Chest* 2004;126(5):1412–1416.
 64. Allen KB, Faber LP, Warren WH, et al. Pericardial effusion: Subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter drainage. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):437–440.
 65. Wilkes JD, Fidas P, Vaickus L, et al. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995;76(8):1377–1387.
 66. Neragi-Miandoab S, Linden PA, Ducko CT, et al. VATS pericardiostomy for patients with known malignancy ve pericardial effusion: Survival ve prognosis of positive cytology ve metastatic involvement of the pericardium: A case control study. *Int J Surg* 2008;6(2):110–114.



Mohamed Abdelgadir Adam ve Ajay V. Maker

Çeviren : Nargiz Majidova

İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Yunanca “torba benzeri” anlamına gelen askites kelimesinden türetilen asit, karın boşluğunda anormal sıvı birikimi olarak tanımlanır. Malign asit (MA), asit vakalarının yaklaşık %10’unu oluşturan, peritoneal neoplazmalara veya ileri evre kanserlere sekonder abdominal sıvı üretiminde artış, inhibe edilmiş reabsorbsiyon veya her ikisiyle sonuçlanan patolojik bir durumdur. MA ile ilişkili yaygın abdominal maligniteler arasında over, kolorektal, mide, apendiks, pankreas, karaciğer, uterus ve primer peritoneal tümörler bulunurken, batın dışı kaynaklar olarak meme, akciğer ve hematolojik maligniteler sorumlu olarak görülmektedir¹. Asit, kanser teşhisi sırasında hastaların %52’sinde görülür². Malnütrisyon, siroz, portal hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, pankreatit, enfeksiyöz olaylar ve nefroz gibi malign olmayan nedenler asit ayrıcı tanısında düşünülse de, yeni gelişen asit ve kanser teşhisi sırasında saptanan asit nedeni genelde MA’dır.

SIVI REGÜLASYONU VE PATOFİZYOLOJİ

Periton Sıvısının Regülasyonu

Parietal periton karın boşluğunda yer alır. Birden fazla foramen içeren ince bir mezotelyum tabakasıdır. Toplam peritoneal yüzey alanı yaklaşık 2 m²’dir ve sürekli olarak karın içine sıvı salgılar. Peritoneal sıvının en az üçte ikisi, diyaframın açık lenfatik kanallarına reabsorbe olur ve serozal yüzeyleri nemli tutmak için yaklaşık 100 ml sıvı geri emilmez. Serbest sıvı, karın boşluğunu submezotelyal diyafragmatik lenfatik kanallara bağlayan açık uçlarından (stomalar) girer. Sintigrafik çalışmalar, sıvının stomadan mediastinal lenf kanalları yoluyla sağ torasik kanala ve nihayetinde sağ subklavian vene döktüğünü göstermiştir.

Parietal peritondan salgılanan sıvı ve çözünen madde miktarı, önce kapiller endotel, sonra kapiller bazal membran, ardından kapillerler ve periton arasındaki interstisyel stroma ve ardından mezotelyal bazal membran tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Kapiller endotelyum, ekstraselüler bir glikokaliks içinde anyonik proteinleri ve albumini ekstrasvazasyonuna engel olan anyonik yükler içerir. Bu, plazma onkotik basıncını korur. Kılcal bazal membran ayrıca, anyonik proteinlerin geçişine karşı seçici bir bariyer görevi gören negatif yüklü proteoglikanlarla kaplıdır. İnterstisyel boşluk, mezotelyal hücre bazal membranı tarafından ve ayrıca anyonik glikozaminoglikanlar ile kaplanmış, bağ dokusu, fibroblastlar ve hyaluronik asitten oluşan negatif yüklü bir filtredir. Peritoneal mezotelyal hücreler aynı zamanda anyonik yüklerden oluşan bir glikokaliks bulundurulur, böylece intravasküler proteinlerin karın boşluğuna kaçışını engelleme işlevi gören çok katmanlı bir matriks oluşturur.

Malign Asit Patofizyolojisi

MA, net bir pozitif denge ile sıvı üretimi ve peritoneal membran tarafından emilimdeki bir dengesizlikten kaynaklanır. Bu ilişki, kul-

cal damardan ayrılan sıvı miktarının, hidrolik basınç eksi plazma onkotik basıncının endotel gözenekliliği ve yüzey alanının çarpımı ile belirlendiği Starling yasası ile tanımlanır^{3,4}. Bu nedenle, artan net filtrasyon aşağıdakilerden her hangi biri veya birkaçının kombinasyonu sebebi ile olabilir: (1) artan kılcal geçirgenlik, (2) artan yüzey alanı, (3) artan hidrolik basınç farkı ve (4) azalan onkotik basınç farkı.

Örneğin, peritoneal karsinomatozdan kaynaklanan MA, fibroblastlar, interlökin 6, tümör nekroz faktörü (TNF) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere sitokin salınımı ve büyüme faktörü kaynaklı anjiyogenez süreci yoluyla ve ayrıca artmış tümör hücreleri tarafından matris metalloproteinazların üretimi ve salgılanması sayesinde kılcal geçirgenliği artırabilir.

Peritoneal karsinomatozis ve lenfomalar, lenfatik drenaj kanallarının tıkanmasına neden olarak periton sıvısının geri emilimini engelleyebilir. Yaygın karaciğer tutulumu ile seyreden primer veya metastatik kanser dokuları, normal karaciğer parankiminin yerini alarak, “fonksiyonel” siroz ve portal hipertansiyon ile sonuçlanır. İlerlemiş malignite ayrıca kronik protein malnütrisyonuna neden olarak azalmış intravasküler protein ile katabolik bir tabloya yol açabilir, böylece damarlardan peritoneal boşluğa sıvı ekstrasvazasyonunu artırıp ve sıvı reabsorbsiyonunu engelleyen bir onkotik basınç gradyanı yaratır.

Bu kuvvetlerin kombinasyonu, ekstrasvasküler onkotik basıncı artırır ve lenfatik alım oranını azaltır, böylece sıvıyı interstisyuma iter ve intraabdominal sıvıyı artırır. Ek olarak, bazı peritoneal tabanlı tümörlerin periton boşluğuna müsinoz sıvı üretmek masif müsinoz/jelatinimsi asit gelişimine yol açtığı bilinmektedir⁵.

TANI

Genel olarak, bazı istisnalar dışında, MA gelişimi ileri evre için prognostik işarettir, bu nedenle yaşam kalitesini artırmak amacıyla tetkik ve tedavi hızlandırılmalıdır. Fizik muayene ile birlikte kapsamlı anamnez alma, çoğu hastada asit kaynağını teşhis edecektir. Malignite olduğu bilinen hastalarda artan karın çevresi, şişkinlik, karın rahatsızlığı ve kilo alımı karsinomatozis ve MA için endişe vericidir. Görüntüleme olarak, genellikle bilgisayarlı tomografi (CT) veya ultrasonografi, asit varlığını doğrulayabilir (Şekil 88.1).

Peritoneal nodüller, kalınlaşma, omental tutulum, solid organ metastazları veya intraperitoneal nodüllerin BT bulguları, asidin benign etiyolojilere sekonder değil, malign olduğu şüphesini uyandırır. MA veya sirotik asit ile 100’den fazla hasta ile yapılan çalışmada, malign etiyoloji ile önemli ölçüde ilişkili BT işaretleri; omental bursada sıvı, daha yüksek asit yoğunluğu (11,5 - 6,7 HU); parietal peritonun kalınlaşma idi⁶. Karın ağrısı veya malignitesi olan çoğu hasta tetkikin bir parçası olarak veya takip amaçlı kesitsel görüntülemeye tabi tutulduğundan, bu radyografik işaretlere dikkat edilmesi önemlidir, çünkü bu bulgular teşhis ve tedavinin yönetimi için destekleyebilir.

Kurbacher ve ark. metastatik meme ve over kanserli hastaları değerlendirildi ve katumaxomabın dört intraperitoneal damlatılmasını tamamlayanların ölüm riskinde yaklaşık %60 oranında azalma (medyan genel sağkalım, 176'ya karşı 34 gün; $P=0.0144$) ve uzamış

parasentez sağkalım (326'ya karşı 27 gün; $P<0.001$) (57). Açıkça, immünoterapinin MA'nın gelecekteki yönetiminde bir rolü olabilir ve ek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern ve prognostic factors in patients with malignant ascites: A retrospective study. *Ann Oncol* 2007;18(5):945–949.
- Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, et al. Malignant ascites. Clinical ve experimental observations. *Ann Surg* 1986;203(6):644–651.
- Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base ve Electrolyte Disorders. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
- Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19(4):312–326.
- O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, et al. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol* 2002;161(2):551–564.
- Risson JR, Macovei I, Looock M, et al. Cirrhotic ve malignant ascites: Differential CT diagnosis. *Diagn Interv Imag* 2012;93(5):365–370.
- Siddiqui RA, Kochhar R, Singh V, et al. Evaluation of fibronectin as a marker of malignant ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7(2):161–164.
- Omar YT, al-Naqeeb N, el Nas SA, et al. Serum levels of CA 125 in patients with gastrointestinal cancers. *Tumour Biol* 1989;10(6):316–323.
- Simsek H, Kadayifci A, Okan E. Importance of serum CA 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Tumour Biol* 1996;17(1):1–4.
- Solomon D, Bekhor E, Leigh N, et al. Surveillance of low-grade appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal metastases after cytoreductive surgery ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Are 5 years enough? A multisite experience. *Ann Surg Oncol* 2020;27(1):147–153.
- Newman G, Pudney D. A survey of current practice in the management of recurrent malignant ascites among oncologists ve palliative-care physicians in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(2):154.
- Jehn CF, Küpferling S, Oskay-Özcelik G, et al. A survey of treatment approaches of malignant ascites in Germany ve Austria. *Support Care Cancer* 2015;23(7):2073–2078.
- Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: Systematic review ve guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006;42(5):589–597.
- Lee CW, Bociek G, Faught W. A survey of practice in management of malignant ascites. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(2):96–101.
- Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. *Br J Surg* 2005;83(1):6–14.
- Rosenberg S, Courtney A, Nemcek AA Jr, et al. Comparison of percutaneous management techniques for recurrent malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(10):1129–1131.
- Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: Past, present, ve future. *J Am Coll Surg* 2004;198(6):999–1011.
- Fleming ND, Alvarez-Secord A, Von Gruenigen V, et al. Indwelling catheters for the management of refractory malignant ascites: A systematic literature overview ve retrospective chart review. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(3):341–349.
- Smith EM, Jayson GC. The current ve future management of malignant ascites. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(2):59–72.
- Lee A, Lau TN, Yeong KY. Indwelling catheters for the management of malignant ascites. *Support Care Cancer* 2000;8(6):493–499.
- Bohn KA, Ray CE Jr. Repeat large-volume paracentesis versus tunneled peritoneal catheter placement for malignant ascites: A cost-minimization study. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(5):1126–1134.
- Seike M, Maetani I, Sakai Y. Treatment of malignant ascites in patients with advanced cancer: Peritoneovenous shunt versus paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(12):2161–2166.
- Qazi R, Savlov ED. Peritoneovenous shunt for palliation of malignant ascites. *Cancer* 1982;49(3):600–602.
- Schumacher DL, Saclarides TJ, Staren ED. Peritoneovenous shunts for palliation of the patient with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 1994;1(5):378–381.
- Yamaguchi H, Kitayama J, Emoto S, et al. Cell-free ve concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous ve intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(7):875–880.
- Link KH, Roitman M, Holtappels M, et al. Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(3):865–872, xvi–xvii.
- Takahara N, Isayama H, Nakai Y, et al. Intravenous ve intraperitoneal paclitaxel with S-1 for treatment of refractory pancreatic cancer with malignant ascites. *Invest New Drugs* 2016;34(5):636–642.
- Ba M, Long H, Zhang X, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy ve cytoreductive surgery for controlling malignant ascites from ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(9):1571–1579.
- Ni X, Wu P, Wu J, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy ve response evaluation in patients with gastric cancer ve malignant ascites. *Oncol Lett* 2017;14(2):1691–1696.
- Ba M, Chen C, Long H, et al. Cytoreductive surgery ve HIPEC for malignant ascites from colorectal cancer—A randomized study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(33):e21546.
- Vervaaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction ve hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy ve palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3737–3743.
- Randle RW, Swett KR, Swords DS, et al. Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1474–1479.
- Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol* 2009;100(4):331–334.
- Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Indications, aims, ve results: A systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2946–2950.
- Ba MC, Long H, Zhang XL, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for patients with malignant ascites secondary to unresectable gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(1):32–39.
- Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: Rationale, evidence, ve potential indications. *Lancet Oncol* 2019;20(7):e368–e377.
- Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, et al. Multicenter comprehensive methodological ve technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):991–996.
- Solass W, Kerb R, Mürdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):553–559.
- Rovers KP, Wassenaar ECE, Lurvink RJ, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (oxaliplatin) for unresectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter, single-arm, phase II trial (CRC-PIPAC). *Ann Surg Oncol* 2021;28(9):5311–5326.
- Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis (PM): Results of a single-center experience ve register study. *J Gastric Cancer* 2018;18(4):379–391.
- Kelly KJ, Baumgartner JM, Lowy AM. Laparoscopic evacuation of mucinous ascites for palliation of pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1722–1725.
- Mackey JR, Wood L, Nabholz J, et al. A phase II trial of triamcinolone hexacetanide for symptomatic recurrent malignant ascites. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(3):193–199.
- Ito K, Tsubamoto H, Inoue K, et al. Effectiveness of intraperitoneal or intrapleural administration of triamcinolone acetanide for the control of malignant ascites ve pleural effusion (Kansai Clinical Oncology Group-G1102 study). *J Cancer Res Ther* 2017;13(3):446–450.
- Hirte HW, Miller D, Tonkin K, et al. A randomized trial of paracentesis plus intraperitoneal tumor necrosis factor-alpha versus paracentesis alone in patients with symptomatic ascites from recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):80–87.
- Räth U, Kaufmann M, Schmid H, et al. Effect of intraperitoneal recombinant human tumour necrosis factor alpha on malignant ascites. *Eur J Cancer* 1991;27(2):121–125.
- Sherer DM, Eliakim R, Abulafia O. The role of angiogenesis in the accumulation of peritoneal fluid in benign conditions ve the development of malignant ascites in the female. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(4):217–224.
- Stoelcker B, Echtenacher B, Weich HA, et al. VEGF/Flk-1 interaction, a requirement for malignant ascites recurrence. *J Interferon Cytokine Res* 2000;20(5):511–517.

48. Katano M, Morisaki T. The past, the present ve future of the OK-432 therapy for patients with malignant effusions. *Anticancer Res* 1998;18(5d):3917–3925.
49. Torisu M, Katano M, Kimura Y, et al. New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. I. Improvement of host immunity ve prolongation of survival. *Surgery* 1983;93(3):357–364.
50. Yamaguchi Y, Satoh Y, Miyahara E, et al. Locoregional immunotherapy of malignant ascites by intraperitoneal administration of OK-432 plus IL-2 in gastric cancer patients. *Anticancer Res* 1995;15(5b):2201–2206.
51. Gujar S, Dielschneider R, Clements D, et al. Multifaceted therapeutic targeting of ovarian peritoneal carcinomatosis through virus-induced immunomodulation. *Mol Ther* 2013;21(2):338–347.
52. Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, et al. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):425–428.
53. Gotlieb WH, Amant F, Advani S, et al. Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2012;13(2):154–162.
54. Sehoul J, Pietzner K, Wimberger P, et al. Catumaxomab with ve without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of the randomised phase IIb CASIMAS study. *Med Oncol* 2014;31(8):76.
55. Zhao H, Li X, Chen D, et al. Intraperitoneal administration of cisplatin plus bevacizumab for the management of malignant ascites in ovarian epithelial cancer: Results of a phase III clinical trial. *Med Oncol* 2015;32(2):292.
56. Jordan K, Luetkens T, Gog C, et al. Intraperitoneal bevacizumab for control of malignant ascites due to advanced-stage gastrointestinal cancers: A multicentre double-blind, placebo-controlled phase II study—AIO SUP-0108. *Eur J Cancer* 2016;63:127–134.
57. Kurbacher CM, Horn O, Kurbacher JA, et al. Outpatient intraperitoneal catumaxomab therapy for malignant ascites related to advanced gynecologic neoplasms. *Oncologist* 2015;20(11):1333–1341.
58. Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C. Development ve approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2010;36(6):458–467.
59. Krueger CM, Berdov BA, Roman LA, et al. Intraoperative, adjuvant treatment of gastric cancer with the trifunctional antibody catumaxomab compared to surgery alone: A phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):15529–15529.
60. Parsons SL, Kutarska E, Koralewski P, et al. Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: Results of a phase II/III study. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):5520–5520.
61. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010;127(9): 2209–2221

GİRİŞ

Paraneoplastik sendromlar, primer kanser bölgesi ya da metastazının neden olduğu sistemik bozukluklardır. Kanser hastalarının %8'ini etkilediği tahmin edilmektedir.¹ Nörolojik, endokrin, hematolojik, dermatolojik ve romatolojik sistemler paraneoplastik sendromlarda sıklıkla tutulur. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) en sık görülen ilişkili malignite olmakla birlikte lenfoproliferatif hastalıklar, timomalar, jinekolojik kanserler ve meme kanseri de yaygın nedenler arasındadır. Paraneoplastik sendromlar için iki ana mekanizma: hormon, peptit ve sitokin gibi hümmoral faktörlerin ektojik üretimi ve tümör ve normal doku arasındaki çapraz immun yanıtlardır.

Paraneoplastik sendromlar bir malignitenin ilk belirtisi olabilir ve zamanında tespiti tümörlerin erken evrede teşhisini sağlayabilir. Belki de klinik olarak gizli kalacak olan bu malignitelerin daha erken aşamada tespit edilmesiyle kür şansı mümkün olabilir. Altta yatan malignitenin başarılı tedavisi genellikle ektojik hormon üretimine bağlı paraneoplastik sendromların düzelmesini sağlar. Ancak tümör hedefli tedaviler, immun aracılı sendromlarda daha az etkilidir.

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) tümörün kendisinin veya metastazının doğrudan etkisi olmadan, kanser etkilerinin neden olduğu nadir nörolojik bozukluklardır. 20 Avrupa merkezinden oluşan PNS euronetwork veritabanında 979 hasta analiz edildi.² En yaygın sendromlar arasında serebellar dejenerasyon (%24.3), sensöriyel nöropati (%24.3) ve limbik ensefalit (%10) yer almaktadır. KHAK en sık ilişkili tümör (%38.4) bunu over kanseri (%10.5), meme kanseri (%9.7), KHDAK (%7.9) ve non-Hodgkin lenfoma (%3.4) izlemektedir.

PNS, tümör hücreleri tarafından anormal şekilde eksprese edilen nöral antijenlere karşı olan immun cevaptan kaynaklanır.³ Bu otoantikorlar yüzey proteinleri ve reseptörleri gibi hücre zarında bulunan antijenleri veya nükleer ve sitoplazmik intrasellüler antijenleri hedefleyebilir. Önerilen patofizyoloji, antijen sunan hücreler tarafından tümör hücresi antijenlerinin ve fragmanlarının yakalanmasıdır. CD4+ Thelper hücrelerinin aktivasyonu otoantikor üretimi ile B hücrelerinin differansiasyonunu tetikler. İntrasellüler antijenler söz konusu olduğunda aktive CD 8+ sitotoksik T hücreleri MHC-I tarafından sunulan nöral antijenlerin artmış eksprese edildiği tümör hücrelerini tanı. İntrasellüler antijenlere karşı gelişen antikorlar hücre yüzeyindekilere göre çok daha fazla altta yatan bir malignite ile ilişkilidir.⁴

PNS için tanı kriterleri yakın zamanda revize edildi, klinik prezentasyonlarla önceden bilinen 'klasik PNS' artık kanserle sıklıkla ilişkilendirilmesinden dolayı yüksek riskli fenotipler olarak tanımlanmaktadır.⁵ Yüksek riskli fenotipler arasında ensefalomyelit, limbik ensefalit, hızlı ilerleyen serebellar sendrom (RPCS), Opsoklonus-Miyoklonus Sendromu (OMS), duyuşal nöropati, enterik nöropati ve Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu (LEMS) bulun-

maktadır. Ayrıca, onkonöral antikor terimi yüksek risk (>%70), orta risk (%30-70) ve düşük risk (<%30) kanser olasılığı ile ilişkilendirilebilir. Yüksek riskli antikorlar arasında Hu (ANNA-1), CV2/CRMP5, SOX1, PCA2, amfifizin, Ri (ANNA-2), Yo (PCA-1), Ma2, Tr (DNER) ve KLHL11 bulunmaktadır (Tablo 89.1). Orta riskli antikorlar arasında AMPAR, GABABR, mGluR5, VGCC P/Q, NMDAR ve CASPR2 bulunmaktadır. Düşük riskli antikorlar arasında mGlu1, GABAAR, CASPR2, GFAP, GAD65, LGI1, DPPX, GlyR, AQP4 ve MOG bulunmaktadır.

Fenotipler

Paraneoplastik ensefalomyelit limbik sistem, beyin sapı ve serebellum dahil olmak üzere sinir sisteminin birçok seviyesinin tutulumu olarak tanımlanır.⁶ Hastalarda ayrıca duyuşal nöropati veya gastro-intestinal psödo-obstrüksiyonun gelişimi ile periferik sinir sistemi

TABLO 89.1

Yüksek risk ve orta risk antikorlar

Antikorlar	Fenotipler	İlişkili Tümörler
Yüksek Risk		
Hu (ANNA-1)	EM, LE, SNN	KHAK
CV2/CRMP5	EM, SNN	KHAK ve Timoma
SOX1	RPCS, LEMS	KHAK
PCA2	EM, RPCS, SNN	KHAK, KHDAK, Meme kanseri
Amfifizin	EM, SNN, SPS	KHAK ve Meme kanseri
Ri (ANNA-2)	OMS, SPS	KHAK ve Meme kanseri
Yo (PCA-1)	RPCS	Over ve Meme kanseri
Ma2	LE, beyin sapı ensefaliti	Testis kanseri ve KHDAK
Tr (DNER)	RPCS	Hodgkin lenfoma
KLHL11	Ensefalit	Testis kanseri
Orta Risk		
AMPAR	LE	KHAK ve Timoma
GABA _B R	LE	KHAK
mGluR5	Ensefalit	Hodgkin lenfoma
VGCC P/Q	LEMS, RPCS	KHAK
NMDAR	Anti-NMDAR Ensefalit	Ovarian teratom
CASPR2	LE, Morvans sendromu	Timoma

Fenotipler: EM, ensefalomyelit; LE, limbik ensefalit; LEMS, Lambert-Eaton miyastenik sendrom, KHDAK, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; OMS, Opsoklonus-Miyoklonus sendromu; RPCS, hızlı ilerleyen serebellar sendrom; KHAK, Küçük hücreli akciğer kanseri; SNN, sensöriyel nöropati; SPS, Stiff Person Sendromu.

AN yokluğunda en sık gözlenen malignite ise akciğer kanseridir.⁸²

Leser-Trélat Belirtisi

Leser-Trélat belirtisi, genellikle gövdede olan ancak yüzü de tutabilen akut başlangıçlı multipl seboreik keratozlardır.⁸² En sık ilişkili olduğu malignite gastrointestinal sistemin adenokarsinomlarıdır. Altta yatan malignitenin tedavisi ile hastaların %45'inde seboreik keratozda iyileşme olmaktadır.⁸⁴

Eritema giratum repens

Eritema giratum repens; eritematöz, pullu, konsantrik halkalar ile karakterize günde 1 cm hızla büyüyen, gövde ve ekstremitelerin proksimalinde görülen dermatozdur.⁸⁰ Lezyonlar kaşıntılıdır ve sıklıkla ağaç gölgesindeki damarlara benzer görünüme sahiptir.⁸⁵ Yüz, eller ve ayaklar genellikle korunmuştur. Vakaların yaklaşık %80'inde altta yatan bir malignite mevcuttur. En sık akciğer, özefagus ve meme kanseri ile birliktelik gösterir.^{80,86}

Nekrolitik Migratuvar Eritem

Nekrolitik migratuvar eritem; eritematöz, annüler veya arkiform, plaklar halinde birleşen ve psöriazise benzeyen lezyonlardır. Lezyonların kenarları kabarcıklar, erozyonlar ve kabuklarla karakterizedir. Çeliozis, atrofik glossit, oral mukozal inflamasyon ve alopesi diğer mukokutanöz semptomlardır.⁸⁵ Lezyonlar sıklıkla kasık, perine, kalça, intertriginöz alanlar ve perioral bölgede görülür.^{80,86} Bu bozukluk glukagon salgılayan α -adacık hücresi tümörleri ve glukagonoma sendromu (Diabetes Mellitus veya glukoz intoleransı, kilo kaybı, diyare, anemi, venöz tromboembolizm ve nöropsikiyatrik bozukluklar) ile ilişkilidir.⁸⁶

Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus gövde ve ekstremitelerde büllü döküntülerle ilerleyen polimorf deri lezyonları ile karakterizedir.⁸⁵ Klinik olarak ağırlı stomatit en karakteristik bulgudur, sıklıkla ağız ve dudakları tutar.⁸⁶ Çoğu vakada altta yatan malignite pemfigus başlangıcından önce tanı almıştır ve en sık ilişkili olduğu maligniteler non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfoid lösemi, Castleman hastalığı ve timomadır.^{85,87} Yüksek doz steroidler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Genellikle cilt lezyonlarında iyileşme sağlamakla birlikte, mukozal lezyonlar üzerine etkisi zayıftır.⁸⁸

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK BULGULAR

Hipertrofik Osteoartropati

Hipertrofik osteoartropati (HOA), ekstremitelerin distal kısımlarında cilt ve periosteal dokuların anormal proliferasyonu ile karakterize bir bozukluktur. (89) Klinik özellikler arasında çomak parmak, tübüler kemiklerin periostozu ve sinovyal efüzyonlar yer alır. HOA primer kalıtsal bir hastalık veya lokalize ve generalize şeklinde sekonder olarak ortaya çıkabilir. Sekonder HOA; bir veya iki ekstremitede lokalize şekilde anevrizma, hemipleji ve patent duktus arteriyozusta siyanotik ekstremitelerde görülebilir. Sekonder jeneralize HOA en sık hem benign hem de malign etiyojileri içeren pulmoner bozukluklardan kaynaklanır.

Prostaglandin ve VEGF, HOA gelişiminde rol oynar. (90) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri sekonder HOA'nun en sık nedenidir ve hastaların yaklaşık %1'inde görülür. (91,92)

Asemptomatik seyirli olabilir veya kemik ağrısı görülebilir. (89) Radyografi, kemik taraması ve MRG ile tespit edilebilen periostoz radyolojik özelliğidir.

Hastalar asemptomatik olabilir veya alt ekstremitelerde belirgin derin ve dayanılmaz kemik ağrısından şikayetçi olabilirler. Steroid olmayan antienflamatuar ajanlarla tedavi semptomatik rahatlama sağlayabilir. HOA erken evrede cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi hastalığın iyileşmesini sağlayabilir. (93) Refrakter tümörler bisfosfonatlar (94,95) veya radyoterapiden fayda görebilir. (96)

İdiyopatik İnflamatuar Miyopatiler

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler; esas olarak iskelet kasını etkileyen ve karakteristik özelliklerine göre dermatomiyozit (DM), polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyoziti olarak alt gruplara ayrılan bir grup akkız bağ dokusu hastalığıdır. (97) Kanserler inflamatuvar miyopati tanısından önce, tanı anında veya DM'de tanıdan sonraki ilk yılda en yüksek riskle olmak üzere 5 yıla kadar saplanabilir. (98) DM; simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, yüksek kas enzimleri ve kemik çıkıntılarında Gottron papülleri ve periorbital bölgede heliotropik rashlar gibi kutanöz bulgularla kendini gösterir. İnterstisyel akciğer hastalığı riski, anti-Jo1 ve anti-melanom farklılaşmasıyla ilişkili protein 5 (MDA5) antikorlarının varlığı ile ilişkilidir. (99) Polimiyozitli hastalar; DM'de görülen dermatolojik özellikler olmadan, kas güçsüzlüğü ve yüksek kas enzimleri ile başvurlar. Inklüzyon cisimciği miyoziti distal kasları etkileyen asimetrik güçsüzlük ile ilişkilidir ve hastaların %49-%53'ünde sitozolik 5'-nükleotidaza karşı gelişen otoantikorlar mevcuttur. (100) Altta yatan malignite riski yaşlı hastalarda, erkeklerde, tedaviye dirençli distal kas güçsüzlüğü, disfaji ve solunum kas tutulumu dahil olmak üzere daha şiddetli hastalığı olanlarda daha yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):838–854.
2. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: A European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67(3):330–335.
3. Iorio R, Spagni G, Masi G. Paraneoplastic neurological syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019;36:279–292.
4. Flanagan EP. Paraneoplastic disorders of the nervous system. *J Neurol* 2021; 268:4899–4907.
5. Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(4):e1014.
6. Blaes F. Pathogenesis, diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Expert Rev Neurother* 2021;21(6):675–686.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391–404.
8. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol* 2019;266(6):1541–1548.
9. Fargeot G, Echaniz-Laguna A. Sensory neuronopathies: New genes, new antibodies and new concepts [published online ahead of print February 9, 2021]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. doi:10.1136/jnnp-2020-325536.
10. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: Clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):373–379.

11. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2018;36(2):379–394.
12. Giannoccaro MP, Avoni P, Liguori R. Presynaptic paraneoplastic disorders of the neuromuscular junction: An update. *Brain Sci* 2021;11(8):1035.
13. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011;29(7): 902–908.
14. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378(9):840–851.
15. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: Insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(8):840–848.
16. Vale TC, Pedrosa JL, Dutra LA, et al. Morvan syndrome as a paraneoplastic disorder of thymoma with anti-CASPR2 antibodies. *Lancet* 2017;389(10076): 1367–1368.
17. Madhavan AA, Carr CM, Morris PP, et al. Imaging review of paraneoplastic neurologic syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41(12):2176–2187.
18. Sechi E, Flanagan EP. Antibody-mediated autoimmune diseases of the CNS: Challenges ve approaches to diagnosis ve management. *Front Neurol* 2021; 12:673339.
19. Lee WJ, Lee ST, Byun JJ, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 2016;86(18):1683–1691.
20. Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: An institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016; 13(4):824–832.
21. Ayzenberg I, Faissner S, Tomaske L, et al. General principles ve escalation options of immunotherapy in autoantibody-associated disorders of the CNS. *Neurol Res Pract* 2019;1:32.
22. Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the management of myasthenia gravis ve Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2021;39(1):133–146.
23. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69:2124–2130.
24. Leichner RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, et al. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013;62(2):364–376.
25. Raftopoulos H. Diagnosis ve management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15(12):1341–1347.
26. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581–1589.
27. Arief AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations ve morbidity of hyponatremia: Correlation with brain water ve electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976;55(2):121–129.
28. Gullans SR, Verbalis JG. Control of brain volume during hyperosmolar ve hypoosmolar conditions. *Annu Rev Med* 1993;44:289–301.
29. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, ve attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1):71 e1–e8.
30. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss ve hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23(4):529–542.
31. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23(4):529–542.
32. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064–2072.
33. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, et al. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med* 1980;69(1):99–106.
34. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6299):1081–1083.
35. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, et al. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, ve water restriction therapy. *JAMA* 1982;247(4):471–474.
36. Decaux G. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by long loop diuretics. *Nephron* 1983;35(2):82–88.
37. Cherrill DA, Stote RM, Birge JR, et al. Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1975;83(5):654–656.
38. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978;298(4):173–177.
39. Perks WH, Walters EH, Tams IP, et al. Demeclocycline in the treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Thorax* 1979;34:324–327.
40. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels ve nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 1980;243(24): 2513–2515.
41. Krisanapan P, Vongsanim S, Pin-On P, et al. Efficacy of furosemide, oral sodium chloride, ve fluid restriction for treatment of syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD): An open-label randomized controlled study (The EFFUSE-FLUID Trial). *Am J Kidney Dis* 2020;76(2):203–212.
42. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: Practical recommendations for diagnosis ve management. *J Endocrinol Invest* 2016;39(9):991–1001.
43. Macion-Dazard R, Callahan N, Xu Z, et al. Mapping the binding site of six nonpeptide antagonists to the human V2-renal vasopressin receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(2):564–571.
44. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis ve treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1340–1349.
45. Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med* 2015;372(23):2207–2216.
46. Tahara A, Tomura Y, Wada KI, et al. Pharmacological profile of YM087, a novel potent nonpeptide vasopressin V1A ve V2 receptor antagonist, in vitro ve in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282(1):301–308.
47. Martinez-Castelao A. Conivaptan (Yamanouchi). *Curr Opin Invest Drugs* 2002;3(1):89–95.
48. Sulemanjee NZ, Schwarz ER. Conivaptan: A selective vasopressin antagonist. *Drugs Today* 2006;42(6):379–386.
49. Quittnat F, Gross P. Vaptans ve the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26(3):234–243.
50. Ghali JK, Hamad B, Yasothan U, et al. Tolvaptan. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:611–612.
51. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20): 2099–2112.
52. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al. Efficacy ve safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):725–732.
53. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: Relation to central pontine myelinolysis. *Science* 1981;211(4686):1068–1070.
54. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314(24):1535–1542.
55. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(8):1522–1530.
56. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1605–1617.
57. Loriaux DL. Diagnosis ve differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(15):1451–1459.
58. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(6):R173–R190.
59. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:753–766, viii–ix.
60. de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(4):979–993.
61. Iglesias P, Diez JJ. Management of endocrine disease: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):R147–R157.
62. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation ve management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709–728.
63. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis ve treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998;82(8):1585–1592.
64. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence ve outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl 7A):11S–26S.
65. Grotto HZ. Anaemia of cancer: An overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25(1):12–21.
66. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011–1023.
67. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016;128:2504–2509.
68. McMullin MF. The classification ve diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol* 2008;30(6):447–459.
69. Kremianskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(2):267–283, vii–viii.

70. Chakraborty S, Keenportz B, Woodward S, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol* 2015;38(3):326–330.
71. Sakr R, Renneville A, Saada V, et al. Next-generation sequencing discriminates myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms from paraneoplastic leukemoid reaction in cancer patients with hyperleukocytosis. *Leuk Lymphoma* 2017;59(7):1742–1745.
72. Abukhiran IA, Jasser J, Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J Clin Pathol* 2020;73(6):310–313.
73. Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: A review. *J Clin Pathol* 1981;34(12):1343–1348.
74. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338(22):1592–1600.
75. Schafer AI. Thrombocytosis ve thrombocythemia. *Blood Rev* 2001;15:159–166.
76. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: The secrets of tumor self-promotion. *Blood* 2014;124(2):184–187.
77. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, ve cancer. *Blood* 2015;126(5):582–588.
78. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(7):610–618.
79. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):73–98.
80. Yuste-Chaves M, Unamuno-Perez P. Cutaneous alerts in systemic malignancy: Part I. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(4):285–298.
81. Owen CE. Cutaneous manifestations of lung cancer. *Semin Oncol* 2016;43(3):366–369.
82. Schadt CR. The cutaneous manifestations of gastrointestinal malignancy. *Semin Oncol* 2016;43(3):341–346.
83. Popa ML, Popa AC, Tanase C, et al. Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid. *Oncol Lett* 2019;17(5):4133–4138.
84. Husain Z, Ho JK, Hantash BM. Sign ve pseudo-sign of Leser-Trelat: Case reports ve a review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2013;12(5):e79–e87.
85. Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis ve treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther* 2010;23(6):662–675.
86. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005;23(3):301–306.
87. Yuste Chaves M, Unamuno Perez P. Cutaneous manifestations of systemic malignancies: Part 2. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(7):543–553.
88. Paolino G, Didona D, Magliulo G, et al. Paraneoplastic pemphigus: Insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features ve therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2532.
89. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: Clinical ve imaging features. *Radiographics* 2017;37(1):157–195.
90. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34(3):101507.
91. Ito T, Goto K, Yoh K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(7): 976–980.
92. Qian X, Qin J. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy with primary lung cancer. *Oncol Lett* 2014;7(6):2079–2082.
93. Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A, et al. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2005;25(3c):2435–2438.
94. King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin Lung Cancer* 2008;9(3):179–182.
95. Jayakar BA, Abelson AG, Yao Q. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: Case report ve review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):291–296.
96. Yeo W, Leung SF, Chan AT, et al. Radiotherapy for extreme hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with malignancy. *Clin Oncol* 1996;8(3):195–197.
97. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis ve dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362(9388):971–982.
98. Aggarwal R, Oddis CV. Paraneoplastic myalgias ve myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(4):607–621.
99. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis ve treatment. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(2):283–296.
100. Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes ve diagnostic utility. *Muscle Nerve* 2014;50(4):488–492.

Bölüm 17 TEDAVİYAN ETKİLERİNİN YÖNETİMİ

90 Nötropeni ve Trombositopeni



Michael Jaglal ve Bilal D. Shah

Çevirenler : Sait Kitaplı, Ali Alkan

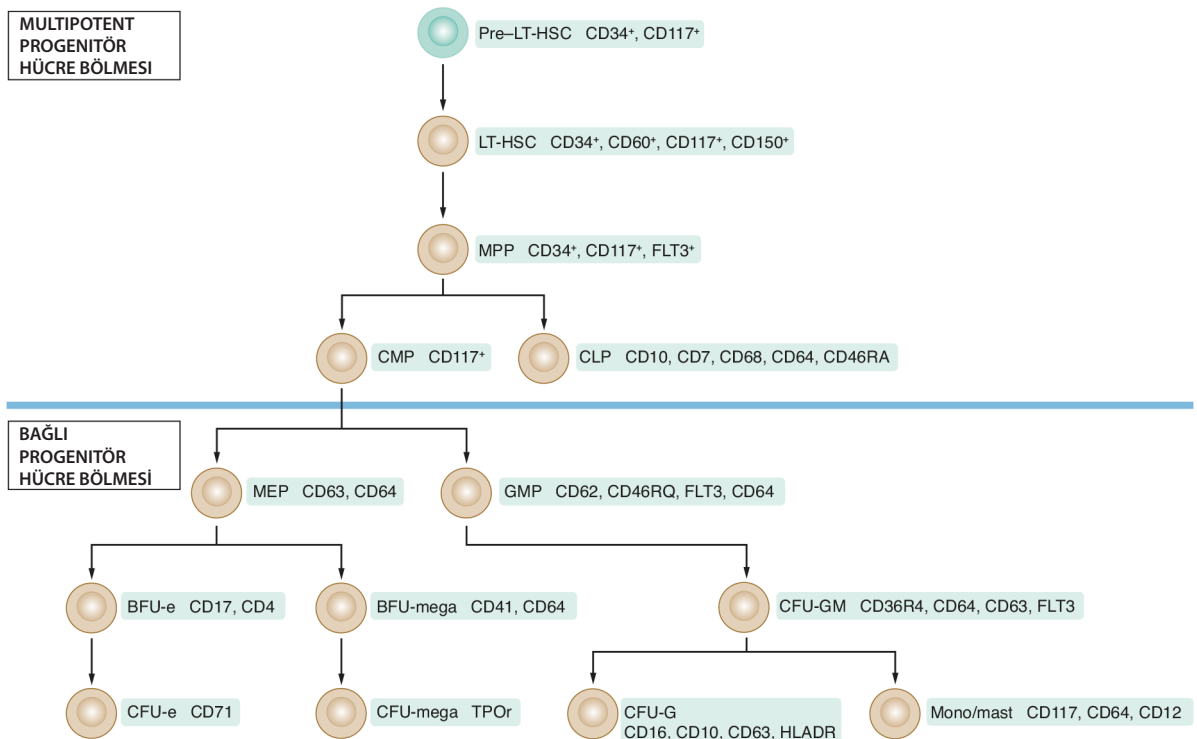
GİRİŞ

Nötropeni ve trombositopeni, sitotoksik kemoterapinin neden olduğu myelosupresyonun en sık görülen belirtileridir.¹ Akut lösemi tedavisi sürecinde bu komplikasyon birkaç hafta sürebilir, enfeksiyon ve kanamadan dolayı ölüm riski artar.² Lenfomaların ve solid tümörlerin tedavisinde görülen myelosupresyon; antineoplastik tedaviyi, enfeksiyon veya kanamadan kaynaklanan mortalite artışını³, daha sık hastaneye yatışı⁴, artan tedavi maliyetini⁵, kemoterapinin doz yoğunluğunun azalması⁶ ve tedavinin kesilmesi⁷ dahil olmak

üzere birçok şeyi olumsuz şekilde etkileyebilir. Bu bölüm, hematopoezin kısa bir incelemesinden sonra sitotoksik kemoterapi sırasında nötropeni ve trombositopeninin yönetimini araştırmaktadır.

Hematopoez

Hematopoez, erken multipotent progenitörleri, geç işlenmiş progenitörleri ve matür kan elementlerinin farklılaşmış öncülerini içeren hiyerarşik ve bölümlere ayrılmış bir süreçtir. (Şekil 90.1)⁸



Figür 90.1 Hematopoez, hiyerarşik olarak bölümlere ayrılmış bir süreçtir. Lenfopoez, ortak lenfoid progenitör (OLP) yerinde gösterilmemiştir çünkü bu bölümle ilgili değildir. UD-HKH, uzun dönem hematopoetik kök hücre repopülasyon kapasitesi; MPP, multipotent progenitör; FLT3, FMS benzeri tirozin kinaz 3; OMP, ortak myeloid progenitör; MEP, megakaryosit-eritroid progenitör; GMP, granülosit monosit progenitör; BFU, burst(patlama) oluşturan birimi; BFU-mega, megakaryosit burst (patlama) oluşturan birim; KOB-GM, granülosit-monosit koloni oluşturan birim; KOB-e, eritroid koloni oluşturan birim; KOB-mega, megakaryosit koloni oluşturan birim; TPOr, trombopoietin reseptörü; KOB-G, koloni oluşturan birim granülosit

kanserle ilişkili trombozu yönetmek için heparin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Yönetim: Trombosit transfüzyonları, trombositopeni yönetiminin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde transfüze edilen tüm trombosit ürünlerinin yaklaşık yüzde 25'i kemoterapiden kaynaklanmaktadır.⁷⁸ Profilaktik ve terapötik transfüzyonlar ayırt edilebilir.⁷⁵ Günümüzde, trombosit üretimi azalmış hastalarda iki durumda profilaktik transfüzyon önerilmektedir: Spontan kafa içi kanamayı önlemek için trombosit sayısı $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$ olan tüm bireylerde ve cerrahi girişim planlanan trombosit sayısı $< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ olan hastalar için önerilir. Terapötik transfüzyonlar ise, aktif olarak kanaması olan hastalara uygulanır ve trombosit sayısının $< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ olduğu durumlarda endikedir. Hem profilaktik hem de terapötik transfüzyonlar için eşik değerlerin tartışmalı olduğu vurgulanmalıdır.⁷⁹

2012 yılında yapılan bir Alman çalışması, akut myeloid lösemi (akut promiyelositik lösemi hariç) veya hematolojik maligniteler nedeniyle otolog hematopoetik kök hücre nakli için yoğun kemoterapi gören ve sabah trombosit sayıları $\leq 10.000 / \text{mL}$ olduğunda veya yalnızca aktif kanama için trombosit transfüzyonu almak üzere rastgele atanan 396 hastayı içeriyordu. Yalnızca aktif kanama için transfüzyon uygulanan aktif izlem grubunda, trombosit sayısı $< 10.000 / \text{mL}$ için transfüzyon yapılan hastalardaki dört retina kanamasına kıyasla, iki ölümcül intrakraniyal kanama dahil olmak üzere daha fazla majör kanama atağı vardı. Aktif kanama grubunda, indüksiyon veya konsolidasyonu takip eden 14 gün boyunca profilaktik gruba kıyasla daha az trombosit ünitesi transfüze edildi (1.63'e karşı 2.44, %33.5 azalma).⁸⁰ Birleşik Krallık ve Avustralya'dan yapılan başka bir çalışmada, 600 hasta trombosit sayısı $\leq 10.000 / \text{mL}$ olduğunda trombosit transfüzyonu alacak veya transfüzyon almayacak şekilde randomize edildi. Profilaksi yapılmayan transfüzyon grubundaki hastalar, profilaktik transfüzyon grubundaki hastalardan daha fazla kanamalı gün geçirdi ve ilk kanama epizoduna kadar geçen süre daha kısaydı. Trombosit kullanımı, profilaktik transfüzyon uygulanmayan grupta önemli ölçüde azaldı. Önceden belirlenmiş bir alt grup analizinde, kök hücre nakli yapılan hastalarda da benzer kanama oranları görüldü.⁸¹

İnterlökin-11'in rekombinant bir preparatı, solid tümörü veya lenfoma olan hastalarda trombositopeniyi iyileştirmek için kullanılmak üzere onaylanmıştır, ancak yetersiz etkinlik ve önemli toksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir.⁸² Romiplostim, avatrombopag ve eltrombopag gibi trombopoietin reseptörü agonistleri (TPO agonistleri), şu anda idiyopatik trombositopenik purpura ve şiddetli aplastik anemiden kaynaklanan trombositopeni için endikedir. TPO agonistleri, miyelodisplastik sendromlarda (MDS) değerlendirilmiştir. Romiplostim, düşük ve orta riskli MDS'de kullanılmıştır. Romiplostim'in kemoterapi veya destekleyici bakım alan MDS hastalarında trombosit transfüzyonu ihtiyacını azalttığı ve trombosit

sayısını artırdığı gösterilmiştir.⁸³⁻⁸⁶ TPO agonistleri romiplostim ve eltrombopag, kanama olaylarını, özellikle grad ≥ 3 kanama olaylarını azaltmada etkili olmuştur; bununla birlikte, TPO agonistleri, özellikle eltrombopag ile tedavi edilen gruplarda veya yüksek riskli MDS gruplarında, MDS'nin genel yanıt oranını azaltabilir.⁸⁶ Sonuçlar, MDS hastaları için klinik uygulamayı değiştirmede ve ulusal fikir birliği kılavuzları, TPO agonistlerinin yalnızca şiddetli veya yaşamı tehdit eden trombositopenide kullanılmasını öneriyor. TPO agonistleri, kemoterapi ile ilişkili trombositopeni için primer profilaksi olarak kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir, ancak bu uygulamayı ele alan iki küçük randomize çalışma vardır. Bu çalışmalar, TPO agonistlerinin trombosit sayılarını iyileştirebildiğini ve kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde daha yüksek trombosit sayıları ile ilişkili olduğunu ve böylece korunmuş RDY'ye izin verdiğini göstermektedir.^{87,88} Ayrıca, romiplostim'in güvenli bir şekilde kullanılabilirliğini gösteren birkaç küçük çalışma, vaka serisi ve retrospektif çok merkezli bir çalışma da mevcuttur ve hematolojik neoplazmaları, kemik iliği invazyonu ve/veya önceden temozolamid tedavisi olanlarda daha kötü sonuçlar olsa da kemoterapiye sekonder trombositopenisi olan hastalarda etkin olarak kullanılır.⁸⁹⁻⁹² 173 hastayla yapılan daha büyük bir çalışmada, romiplostim trombosit sayısını artırdı, ciddi kanama oranını düşürdü ve buna bağlı olarak bu hastalarda tarihi standartlara göre transfüzyon ihtiyacını azalttı.

Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere tromboz düşük oranlarda gözlemlendi ve çalışan popülasyon göz önüne alındığında beklenen oranlarla tutarlı olduğu düşünüldü.⁸⁹ Eritropoietinin aksine, solid tümör hücrelerinde TPO reseptörü (c-mpl) yoktur veya etkin değildir; bu, istenmeyen kanser progresyonu olmaksızın TPO agonist kullanımı için fırsat sağlayabilir, yararı daha büyük prospektif çalışmalarda doğrulanmalıdır.⁹³⁻⁹⁵

Son olarak, miyeloablatif olmayan kemoterapideki trombositopeninin, çok yüksek seviyelerdeki endojen TPO'ya daha fazla TPO agonistinin eklenmesinden fayda görmeyeceğini, miyeloablatif kemoterapiden farklı olduğunu açıklamak önemlidir.

Sonuç olarak, akut lösemili hastalarda trombositopeni ciddi kanama ve ölüm riski ile ilişkilidir. Lenfomalı ve solid tümörlü hastalarda kemoterapiye bağlı trombositopeni nadiren yaşamı tehdit eder. Trombosit transfüzyonları için mevcut endikasyonlar, invaziv işlemler uygulanan hastalarda profilaktik transfüzyonlar için $< 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ve terapötik transfüzyonlar için $< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 'lik bir değeri içerir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda trombosit transfüzyonu için eşik değer, iki faz III randomize çalışmaya dayanırken, kanser hastalarına işlem uygulanırken platelet transfüzyonu için eşik değer, esasen hassas verilere dayanan uzman görüşüdür.^{80,81,96,97} Trombosit transfüzyonları için solid tümöre bağlı eşik değerler, solid tümörlü hastalara ilişkin çok az prospektif veri bulunduğundan, hematolojik malignitelerden elde edilir.⁹⁶

KAYNAKLAR

1. Bodensteiner DC, Dolittle GC. Adverse hematologic complications of anticancer drugs. Clinical presentation, management, and avoidance. *Drug Saf* 1993;8(3):213-224.
2. Bodey GP. Infections in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1975;2(2):89-128.
3. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, et al. The effect of filgrastim and pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26(7):1452-1458.
4. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003;98(11):2402-2409.
5. Michels SL, Barron RL, Reynolds MW, et al. Costs associated with febrile neutropenia in the U.S. *Pharmacoeconomics* 2012;30(9):809-823.
6. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24(10):2475-2484.
7. Lyman GH, Dale DC, Tomita D, et al. A retrospective evaluation of chemotherapy dose intensity and supportive care for early stage breast cancer in a curative setting. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(3):863-872.
8. Shah B, Zuckerman K. Normal and malignant hematopoiesis. In: Mufti GJ, Saba HI, eds. *Advances in Malignant Hematology*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011:3-30.
9. Ye F, Huang W, Guo G. Studying hematopoiesis using single-cell technology. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):27.
10. Marques DS, Sandrini JZ, Boyle RT, et al. Relationships between mul-

- tidrug resistance (MDR) ve stem cell markers in human chronic myeloid leukemia cell lines. *Leuk Res* 2010;34(6):757–762.
11. Gordon MY, Blackett N. The sensitivities of human ve murine hemopoietic cells exposed to cytotoxic drugs in an in vivo culture system. *Cancer Res* 1976;36(8):2822–2826.
 12. Aqmasheh S, Shamsasanjan K, Akbarzadehlaleh P, et al. Effects of mesenchymal stem cell derivative on hematopoiesis ve hematopoietic stem cell. *Adv Pharm Bull* 2017;7(2):165–177.
 13. Szilvassy SJ. Early-acting hematopoietic growth factors: Biology ve clinical experience. *Cancer Treat Res* 2011;157:11–31.
 14. Elias HK, Bryder D, Park CY. Molecular mechanisms underlying lineage bias in aging hematopoiesis. *Semin Hematol* 2017;54(1):4–11.
 15. Jung J, Buisman S, de Hann G. Hematopoiesis during development, aging, ve disease. *Exp Hematol* 2016;44(8):689–695.
 16. Jan M, Ebert BL, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Semin Hematol* 2017;54(1):43–50.
 17. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancer is common ve associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21(3):374–382.e4.
 18. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60. Accessed March 7, 2022.
 19. Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. Pharmacoeconomics of granulocyte colony-stimulating factors: A critical review. *Adv Ther* 2014;31(7):683–695.
 20. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, et al. Neutrophil kinetics in health ve disease. *Trend Immunol* 2010;31(8):318–324.
 21. Chan A, Lee CP, Chiang J, et al. Breakthrough febrile neutropenia ve associated complications among elderly patients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors ve lymphomas. *Support Care Cancer* 2013;21(8):2137–2143.
 22. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90(3):190–199.
 23. Bozcuk H, Yildiz M, Artaç M, et al. A prospectively validated nomogram for predicting the risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia: A multicenter study. *Support Care Cancer* 2015;23(6):1759–1767.
 24. Hosmer W, Malin J, Wong M, et al. Development ve validation of a predictive model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal ve prostate cancer. *Support Care Cancer* 2011;19(3):333–341.
 25. Chia VM, Page JH, Rodriguez R, et al. Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):621–632.
 26. Schrijvers D, Highley M, De Bruyn E, et al. Role of red blood cell in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999;10(2):147–153.
 27. Ratain MJ, Schilsky RL, Choi KE, et al. Adaptive control of etoposide administration: Impact of interpatient pharmacodynamic variability. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45(3):226–233.
 28. Balducci L. Anemia, fatigue ve aging. *Transfus Clin Biol* 2010;17(5–6):375–381.
 29. Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, et al. Frailty ve malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013;4(3):218–226.
 30. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1829–1834.
 31. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders ve solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32.
 32. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117(9):1917–1927.
 33. Donohue R. Development ve implementation of a risk assessment tool for chemotherapy-induced neutropenia. *Oncol Nurs Forum* 2006;33(2):347–352.
 34. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: Case series ve comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(5):308–318.
 35. Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: A descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019;6(1):e48–e57.
 36. Kantarjian HM, Zugmaier G, Brüggemann M, et al. Impact of blinatumomab treatment on bone marrow function in patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5607.
 37. Luo W, Li C, Zhang Y, et al. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: A systematic review ve meta-analysis. *BMC Cancer* 2022;22(1):98.
 38. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: A model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138(24):2499–2513.
 39. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections ve improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(12):CD007107.
 40. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer ve neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353(10):977–987.
 41. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors ve lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353(10):988–998.
 42. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia ve mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158–3167.
 43. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality ve outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147(6):400–411.
 44. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review ve meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:404.
 45. Henck HJ, Becker L, Tan H, et al. Comparative effectiveness of pegfilgrastim, filgrastim, ve sargramostim prophylaxis for neutropenia-related hospitalization: Two US retrospective claims analyses. *J Med Econ* 2013;16(1):160–168.
 46. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim ve daily granulocyte colony-stimulating factor: Patterns of use ve neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain—Results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18(3):280–286.
 47. Bond TC, Szabo E, Gabriel S, et al. Meta-analysis ve indirect treatment comparison of lipegfilgrastim ve pegfilgrastim ve filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(6):412–423.
 48. Rastogi S, Kalaiselvan V, Ali S, et al. Efficacy ve safety of filgrastim ve its biosimilars to prevent febrile neutropenia in cancer patients: A prospective study ve meta-analysis. *Biology (Basel)* 2021;10(10):1069.
 49. Wang W, Li E, Campbell D, et al. Economic analysis on adoption of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors in patients with non-myeloid cancer at risk of febrile neutropenia within the oncology care model framework. *JCO Oncol Pract* 2021;17(8):e1139–e1149.
 50. Jones SE, Schottstaedt MW, Duncan LA, et al. Randomized double-blind prospective trial to evaluate the effects of sargramostim versus placebo in a moderate-dose fluorouracil, doxorubicin, ve cyclophosphamide adjuvant chemotherapy program for stage II ve III breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2976–2983.
 51. Beveridge RA, Miller JA, Kales AN, et al. A comparison of efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) ve filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Invest* 1998;16(6):366–373.
 52. Heaney ML, Toy EL, Vekeman F, et al. Comparison of hospitalization risk ve associated costs among patients receiving sargramostim, filgrastim, ve pegfilgrastim for chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer* 2009;115(20):4839–4448.
 53. Weycker D, Malin J, Kim J, et al. Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: A retrospective cohort study. *Clin Ther* 2009;31(5):1069–1081.
 54. Weycker D, Malin J, Barron R, et al. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, ve sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2012;35(3):267–274.
 55. Wong SF, Chan HO. Effects of a formulary change from granulocyte colony-stimulating factor to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on outcome in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2005;25(3):372–378.
 56. Milkovich G, Moleski RJ, Reitan JF, et al. Comparative safety of filgrastim versus sargramostim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:1432–1440.
 57. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531–2544.
 58. Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome ve neuroinflammation but enhances

- CAR-T cell function in xenografts. *Blood* 2019;133(7):697–709.
59. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother* 2006;40(3):402–407.
 60. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4290–4296.
 61. Mahler LJ, DiBlasi R, Perez A, et al. On-body injector: An administration device for pegfilgrastim. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(1):121–122.
 62. Pérez-Velasco R. Review of granulocyte colony-stimulating factors in the treatment of established febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):225–232.
 63. Moore DC, Pellegrino AE. Pegfilgrastim-induced bone pain: A review on incidence, risk factors, ve evidence-based management. *Ann Pharmacother* 2017;51(9):797–803.
 64. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: A systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914–2924.
 65. Freedman RA, Seisler DK, Foster JC, et al. Risk of acute myeloid leukemia ve myelodysplastic syndrome among older women receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy for breast cancer on modern cooperative group trials (Alliance A151511). *Breast Cancer Res Treat* 2017;161(2):363–373.
 66. Khalife-Hachem S, Saleh K, Pasquier F, et al. Molecular landscape of therapy-related myeloid neoplasms in patients previously treated for gynecologic ve breast cancers. *Hemisphere* 2021;5(9):e632.
 67. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52(11):1219–1226.
 68. Potosky AL, Malin JL, Kim B, et al. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: Opportunities for cost savings ve improved outcome. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:979–982.
 69. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafer-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention ve treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(6):CD008238.
 70. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafer-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention ve treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(9):CD008238.
 71. Heuser M, Zapf A, Morgan M, et al. Myeloid growth factors in acute myeloid leukemia: Systematic review of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2011;90(3):273–281.
 72. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 years to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995;86(2):457–462.
 73. Massey E, Paulus U, Doree C, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(1):CD005341.
 74. Brunk ME, Nielsen LK. Concise review: Next-generation cell therapies to prevent infections in neutropenic patients. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(4):541–548.
 75. Valent J, Schiffer CA. Thrombocytopenia ve platelet transfusions in patients with cancer. *Cancer Treat Res* 2011;157:251–265.
 76. Du XL, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4636–4642.
 77. Snyder HW Jr, Mittelman A, Oral A, et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoabsorption of plasma. *Cancer* 1993;71(5):1882–1992.
 78. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(4):282–294.
 79. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with hematological disorders after chemotherapy ve stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(5):CD004269.
 80. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with hematological malignancies: An open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012;380(9850):1309–1316.
 81. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013;368(19):1771–1780.
 82. Wilde MI, Faulds D. Oprelvekin: A review of its pharmacology ve therapeutic potential in chemotherapy-induced thrombocytopenia. *BioDrugs* 1998;10(2):159–171.
 83. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents ve myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2015;169(3):309–323.
 84. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: Long-term safety ve efficacy. *Br J Haematol* 2017;178(6):906–913.
 85. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety ve efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome ve thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28(3):437–444.
 86. Meng F, Chen X, Yu S, et al. Safety ve efficacy of eltrombopag ve romiplostim in myelodysplastic syndromes: A systematic review ve meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:582686.
 87. Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Int J Hematol* 2017;106(6):765–776.
 88. Kellum A, Jagiello-Gruszfeld A, Bondarenko N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy ve safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors. *Curr Med Res Opin* 2010;26(10):2339–2346.
 89. Al-Samkari H, Parnes AD, Goodarzi K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors ve hematologic malignancies. *Haematologica* 2020;106(4):1148–1157.
 90. Miao J, Leblebjian H, Scullion B, et al. A single center experience with romiplostim for the management of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2018;93(4):e86–e88.
 91. Parameswaran R, Leblebjian H, Scullion B, et al. Romiplostim for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Support Care Cancer* 2014;22(5):1217–1222.
 92. Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2892–2898.
 93. Erickson-Miller CL, Chadderton A, Gibbard A, et al. Thrombopoietin receptor levels in tumor cell lines ve primary tumors. *J Oncol* 2010;2010: 135354.
 94. Erickson-Miller CL, Pillarissetti K, Kirchner J, et al. Low or undetectable TPO receptor expression in malignant tissue ve cell lines derived from breast, lung, ve ovarian tumors. *BMC Cancer* 2012;12:405.
 95. Columbyova L, Loda M, Scadden DT. Thrombopoietin receptor expression in human cancer cell lines ve primary tissues. *Cancer Res* 1995;55(16):3509–3512.
 96. U.S. Food ve Drug Administration. Vaccines, Blood & Biologics. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm>. Accessed October 10, 2018.
 97. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176(3):365–394.



Elizabeth M. Blanchard ve Paul J. Hesketh

Çeviren : Engin Eren Kavak

GİRİŞ

Kanser tedavisi ile ilişkili bulantı ve kusma, tarihsel olarak kanser tedavisi gören hastaların karşılaştığı en zorlu yan etkilerden biri olmuştur. Kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusma (KKBK), hastanın en korktuğu yan etkilerden biri olarak bilinmektedir. Hastalar üzerinde yapılan anketlerde, KKBK tedavi ile ilişkili olarak en ciddi ve sorunlu yan etkilerden biri olarak sürekli olarak listelenmiştir.¹ Bir seride, tedaviden önce hastalara sorulduğunda, en korkulan yan etkinin KKBK olması, aynı zamanda bu yan etkiden en çok korkan kişilerle KKBK yaşayan kişilerin farklı olması ilginçtir.² Çeşitli kanser türlerine sahip bu popülasyonda, hastaların %60,6'sı kemoterapiye başlamadan önce en çok korktukları yan etki olarak KKBK'yi bildirmişlerdir. Hastaların %93'ünün antiemetik rejim türlerinden herhangi birini almasına rağmen, %45,3'ü KKBK'nin kendileri için en nahoş yan etki olduğunu görülmektedir. KKBK'nin, hastanın işlevsel durumunu da olumsuz etkilediği nesnel ölçümlerle test edilerek gösterilmiştir.³ Aslında, KKBK'nin, hastanın tüm yaşam kalitesini, duygusal, sosyal ve fiziksel işlevsellik yanı sıra global yaşam kalitesini de olumsuz etkilediği gösterilmiştir.⁴ Bu alanda son 25 yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler, kanser tedavisi sırasında hastaların yaşam kalitelerini ve tedaviye uyumlarını artırarak, hastalar için önemli sonuçlar doğurmuştur.

Yeni antiemetiklerin kullanılmadığı dönemde, orta-yüksek emetojenik potansiyele sahip kemoterapiden sonra hastaların neredeyse %80'i 5 gün içinde bulantı ya da kusma atakları yaşardı.³ 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT₃) reseptör antagonistlerinin 1990'ların ortalarındaki keşfi ve sonrasında nörokinin-1 (NK1) reseptör antagonistlerinin bulunması ile KKBK prevalansı dramatik bir şekilde azaltılmıştır. Ancak, gelişmelere rağmen KKBK, önemli bir hasta popülasyonu için hala yetersiz bir şekilde kontrol edilmektedir. Kusma ve bulantı semptomlarının yönetiminde önemli bir sorun da kemoterapiden sonra yaşanan bulantı semptomlarının tanınması ve yönetimidir. KKBK kontrolünün optimize edilmesi, kanser hastalarının bakımında yer alan tüm sağlık hizmeti sağlayıcıları için yüksek öncelikli bir hedef olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için sorunun boyutunun bilinmesi, temel patofizyolojik prensiplerin anlaşılması, risk altındaki hastaların tanınması ve mevcut farmakolojik tedavilerin kanıta dayalı bir şekilde uygulanması önemli anahtar unsurlardır.

BULANTI VE KUSMA SENDROMLARI

KKBK, tek bir klinik sorun değildir. Akut, gecikmiş ve beklentisel bulantı ve kusma gibi üç nispeten farklı klinik sendromu içeren bir durumu tanımlamaktadır. Bu ayrımın kısıtlılıkları olmasına rağmen, problemi tanımlamak ve tedaviyi optimize etmek açısından yararlıdır. Akut KKBK, kemoterapi uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde gelişen bulantı ve kusmayı tanımlar. Etkili profilaktik tedavi olmadan, çoğu emetojenik kemoterapi ajanıyla, kemoterapinin birkaç saat sonra bulantı ve kusma gelişecektir. Gecikmiş KKBK, kemoterapi uygulamasından 24 saat veya daha sonra orta-

ya çıkan bulantı ve kusmayı tanımlar. Genellikle akut emezisin iyi anlaşılmasına yol açmış ve sisplatin, karboplatin, siklofosfamid gibi birkaç kemoterapi ajanı ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Akut emezisten daha az şiddetli görünmektedir, ancak daha uzun bir süre devam edebilir.^{5,6} Sisplatin ilişkili gecikmiş KKBK net bir şekilde tanımlanmıştır.⁷ Antiemetik tedavi olmadan, bu ajanı alan hastaların %90'ından fazlasında gelişmesi beklenir. Sisplatin sonrası 24 ila 72 saat arasında zirve yapar ve birkaç gün içinde yavaş yavaş azalır. Beklenen bulantı ve kusma, önceki KKBK episodlarına koşullu bir yanıtın sonucu olarak ortaya çıkar. Semptomlar, sağlık personeli veya kemoterapi uygulamasıyla ilgili cihazları gördüklerinde hasta-ya önceki kusma tecrübelerini hatırlatan çeşitli uyaranlara maruz kalındığında ortaya çıkar.⁸

Radyoterapi kaynaklı bulantı ve kusma (RKBK), KKBK'dan farklı bir klinik sendrom olarak sınıflandırılmamıştır. Bulantı ve kusma, genellikle tedavi edilen vücut alanı ile ilişkilidir ve özellikle ince bağırsağı ve mideyi içeren bölgeler en yüksek risk sahiptir. Bu konu, "Bulantı ve Kusma Riskini Belirleme" bölümünde daha detaylı bir şekilde ele alınmaktadır.

TEDAVİYE BAĞLI BULANTININ VE KUSMANIN PATOFİZYOLOJİSİ

Bulantı ve kusmanın kontrolüne ilişkin mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda, merkezi sinir sisteminin (MSS) önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. MSS, çeşitli emetik uyaranların işlendiği birincil bölge olarak görev yapar ve bulantı ve kusmanın fizyolojisinde kritik bir rol oynar. Ayrıca, vücuttaki çeşitli yapıların efferent sinyallerinin üretilmesinde de önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu sinyaller sonunda mide bulantısı ve kusmanın gelişmesine neden olur.

Kemoterapinin bulantı ve kusmaya neden olduğu mekanizmalar sadece kısmen tanımlanmıştır. Bu sürecin patofizyolojisine ilişkin mevcut anlayışımız, Borison ve Wang'ın⁹ 60 yılı aşkın bir süre önce yürüttüğü öncül çalışmalarına ve daha yeni antiemetik ajanların geliştirme sürecinde sağlanan daha yeni görüşlere dayanmaktadır.¹⁰ Borison ve Wang'a⁹ göre beyin sapı, kusmanın kontrolünde kritik öneme sahiptir. Bu bölgelerden ilki, dördüncü ventrikülün kaudal ucunda yer alan sirkumventriküler bir yapı olan 'area postrema'dır. Kan-beyin bariyerinin dışında konumlanmıştır ve bu nedenle kanda veya beyin omurilik sıvısında taşınan emetik maddelere ulaşabilir. Çeşitli emetojenlerin işlenmesindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, genellikle kemoreseptör tetikleme bölgesi olarak adlandırılır. Area Postrema bağımsız bir şekilde emetik süreci başlatamaz. Ancak Borison ve Wang⁹ tarafından ortaya atılan ikinci merkez "kusma merkezine" olan nöral projeksiyonlar vasıtasıyla gerçekleştirir. Teorilerine göre, medullanın lateral retiküler oluşumunda yer alan bir kusma merkezi, emetik süreci başlatmak için efferent sinyallerin ürettiği son ortak yoldur. Anatomi olarak farklı bir kusma merkezinin olmadığı ve motor çıktılarının parvosellüler

recede emetik kemoterapi için kılavuza özgü önleme sonrasında ani bulantı ve kusma açısından metoklopramid ile karşılaştırıldı. Her iki koldaki hastaların yaklaşık %40'ında ani kusma veya orta ila şiddetli mide bulantısı gelişti. Kemoterapi başladıktan sonraki 72 saatlik dönemde, ani bulantı ve kusma için olanzapin kullanan hastaların %70'inde, metoklopramid alan hastaların %31'inde kusma görülmedi ($p < 0.01$). Antiemetikler verildikten sonra bulantı, MD Anderson Symptom Envanteri Ölçeğinde ölçüldü; olanzapin alan hastaların %68'i, metoklopramid alan hastaların %23'ü ile karşılaştırıldığında bulantı olmadığını bildirdi ($p < 0.01$).

RADYOTERAPİYE BAĞLI BULANTI VE KUSMA

Radyoterapinin, bulantı ve kusmaya açıkça neden olması uygun profilaktik tedaviyi gerektirmektedir. (Tablo 91.5). Güncellenmiş kılavuz önerileri^{37,38} radyasyon için yüksek emetik risk kategorisi olan tüm vücut ışınlamasını içeren durumlarda bir 5-HT₃ reseptörü antagonisti artı deksametazonun kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Orta derecede emetik riske sahip radyasyon tedavisi için önerilen profilaksi, her fraksiyondan önce bir 5-HT₃ reseptör antagonisti ve 1 ila 5 fraksiyonlar için isteğe bağlı deksametazon kullanımını içermektedir. Beyin, baş ve boyun, göğüs ve pelvis gibi bölgelerdeki radyasyon tedavisi için kılavuzlar, kurtarıcı deksametazon kullanımını önermektedir. Minimal riskli radyasyon tedavisi gerektiği gibi 5-HT₃ reseptör antagonistleri, deksametazon veya dopamin antagonistleri ile tedavi edilebilir.

TABLO 91.5

Radyoterapiye Bağlı Kusma için Önerilen Antiemetik Tedavi

Risk seviyesi	Radyoterapi alanı	Antiemetik
Yüksek	Tüm vücut ışınlama, Tüm nodal ışınlama	5-HT ₃ reseptör antagonisti artı DEX ile profilaksi
Orta	Üst abdomen, Yarım vücut ışınlama Üst vücut ışınlama	5-HT ₃ reseptör antagonisti artı DEX(opsiyonel) ile profilaksi
Düşük	Kranyum, kraniospinal, baş-boyun, alt toraks bölgesi, pelvis	5-HT ₃ reseptörü antagonisti (veya beyin radyasyonu durumunda DEX) ile profilaksi veya kurtarma
Minimal	Ekstremiteler, meme	Dopamin reseptörü antagonisti veya 5-HT ₃ reseptörü antagonisti ile kurtarma

Note: In concomitant radiochemotherapy, the antiemetic prophylaxis is according to the chemotherapy-related antiemetic guidelines of the corresponding risk category, unless the risk of emesis is higher with radiotherapy than chemotherapy.

5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3; DEX, dexamethasone; HBI, half-body irradiation; UBI, upper-body irradiation; HN, head and neck. Adapted with permission from Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC ve ESMO in the prevention of chemotherapy—and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v232–243; Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240–3261.

KAYNAKLAR

- Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996;7(2):189–195.
- Lorusso D, Bria E, Constantini A, et al. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life—An Italian survey. *Eur J Cancer Care* 2017;26:e12618
- O'Brien BJ, Rusthoven J, Rocchi A, et al. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: Survey of five Canadian centers. *CMAJ* 1993;149(3):296–302.
- Martin CG, Rubenstein EB, Elting LS, et al. Measuring chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;98(3):645–655.
- Roila F, Donati D, Tambari S, et al. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002;10(2):88–95.
- Kris MG, Roila F, De Mulder PH, et al. Delayed emesis following anticancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1998;6(3):228–232.
- Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985;3(10):1379–1384.
- Morrow GR, Roscoe JA, Krishner JJ, et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer* 1998;6(3):244–247.
- Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5(2):193–230.
- Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Auton Neurosci* 2006;129(1-2):3–16.
- Carpenter DO, Briggs DB, Strominger N. Peptide-induced emesis in dogs. *Behav Brain Res* 1984;11(3):277–281.
- Miller AD, Wilson VJ. "Vomiting center" reanalyzed: An electrical stimulation study. *Brain Res* 1983;270(1):154–158.
- Wang SC. Emetic and antiemetic drugs. In: Root WS, Hofmann FG, eds. *Physiological Pharmacology: A Comprehensive Treatise*. Vol II. Cambridge, MA: Academic Press; 1966:255–328.
- Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: Nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985;7(2):191–211.
- Hesketh PJ. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(10 Suppl 6):9–14.
- Fozard JR. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology* 1984;23(12B):1473–1486.
- Kilpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB. Binding of the 5-HT₃ ligand, (3H) GR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species. *Eur J Pharmacol* 1989;159(2):157–164.
- Pratt GD, Bowery NG. The 5-HT₃ receptor ligand, (3H)-BRL 43694, binds to presynaptic sites in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Br J Pharmacol* 1989;28(12):1367–1376.
- Andrews PLR, Judd JA. The role of tachykinins and the tachykinin NK1 receptor in nausea and vomiting. In: Holzer P, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*. New York, NY: Springer; 2004:359.
- Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides* 1998;32(1):1–49.
- Bountra C, Bunce K, Dale T, et al. Antiemetic profile of a non-peptide neurokinin NK1 receptor antagonist, CP-99,994 in ferrets. *Eur J Pharmacol* 1993;249(1):R3–R4.
- Tattersall FD, Rycroft W, Hargreaves RJ, et al. The tachykinin NK1 receptor antagonist CP-99,994 attenuates cisplatin induced emesis in the ferret. *Eur J Pharmacol* 1993;250(1):R5–R6.
- Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology* 1996;35(8):1121–1129.
- Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):16–21.
- Naylor RJ, Rudd JA. Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models. *Oncology* 1996;53(Suppl 1):8–17.
- Hesketh PJ, Van Bells S, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 2003;39(8):1074–1080.
- Endo T, Minami M, Hirafuji M, et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis—The role of serotonin. *Toxicology* 2000;153(1-3):189–201.
- Hesketh PJ, Plagge P, Bryson JC. Single-dose ondansetron for prevention of acute cisplatin-induced emesis: analysis of efficacy and prognostic factors. In: Bianchi AL, Grelot L, Miller AD, et al., eds. *Mechanisms and Control of Emesis*. New Barnett, UK: John Libbey; 1992:25.
- du Bois A, Meerpohl HG, Vach W, et al. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients: A study with ondansetron. *Eur J Cancer* 1992;28(2-3):450–457.

30. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):116–123.
31. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate ve intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2242–2249.
32. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. *Cancer* 1989;64(5):1117–1122.
33. de Witt R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4105–4111.
34. Kaiser R, Sezer O, Papies A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2805–2811.
35. Tremblay P, Kaiser R, Sezer O, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2147–2155.
36. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103–109.
37. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240–3261.
38. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC ve ESMO in the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v232–v243.
39. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents ve definition of antineoplastic agent emetogenicity—An update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80–84.
40. Bonnetterre J, Chevallier B, Metz R, et al. A randomized double-blind comparison of ondansetron ve metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, ve doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1063–1069.
41. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2000;89(11):2301–2308.
42. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;16(2):754–760.
43. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473–2482.
44. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veet S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: Results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14(10):1570–1577.
45. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441–1449.
46. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: A double-blind, double dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):115–124.
47. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: A phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1453–1460.
48. Raftopoulos H, Cooper W, O'Boyle E, et al. Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: Results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2015;23(3):723–732.
49. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy ve tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately ve highly emetogenic multi-day chemotherapy: A randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1609–1617.
50. Ioannidis JPA, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3409–3422.
51. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998;16(9):2937–2942.
52. Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22(4):725–729.
53. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonists aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112–4119.
54. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97(12):3090–3098.
55. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy ve tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822–2830.
56. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, et al. Effects of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone ve methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(1):17–24.
57. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol—EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495–1501.
58. Ottoboni T, Keller MR, Cravets M, et al. Bioequivalence of HTX-019 (aprepitant IV) ve fosaprepitant in healthy subjects: A phase I, open label, randomized, two way crossover evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:429–435.
59. Hesketh P, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy of NEPA, a novel combination of netupitant (NETU) ve palonosetron (PALO), for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (KKBK) following highly emetogenic chemotherapy (HEC). *J Clin Oncol* 2013;31(15 Suppl):9512.
60. Aapro MS, Rossi G, Rizzi G, et al. Phase III study of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant (NETU) ve palonosetron (PALO), versus PALO for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (KKBK) following moderately emetogenic chemotherapy (MEC). *J Clin Oncol* 2013;31(18 Suppl):LBA9514.
61. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety ve efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: Two randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1079–1089.
62. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety ve efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline ve cyclophosphamide regimens in patients with cancer: A randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1071–1078.
63. Rapoport B, Chua D, Poma A, et al. Study of rolapitant, a novel, long-acting, NK-1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (KKBK) due to highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 2015;23(11):3281–3288.
64. Tesaro. Dear Health Care Provide Letter. January 2018. <https://www.fda.gov/media/110258/download>. Accessed May 16, 2022.
65. Chiu L, Chow R, Popovic M, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis ve rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (KKBK): A systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2016;24(5):2381–2392.
66. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9(5):188–195.
67. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375(2):134–142.
68. Hasimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(2):242–249.
69. Clemons M, Dranitsaris G, Sienkiewicz M, et al. A randomized trial of individualized versus standard of care antiemetic therapy for breast cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Breast (Edinburgh Scotland) 2020;54:278–285.

70. Zhang L, Qu Xiujuan, Teng Y, et al. Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea ve vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLOG1302 study). *J Clin Oncol* 2017;35(31):3558–3565.
71. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea ve vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016;122(15):2418–2425.
72. Ito Y, Karayama M, Inui N, et al. Aprepitant in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014;84(3):259–264.
73. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea ve vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel ve carboplatin. *Int J Clin Oncol* 2016;21(3):491–497.
74. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G, et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron ve dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea ve vomiting: A multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer* 2012;20(7):1471–1478.
75. Svanberg A, Birgegård G. Addition of aprepitant to standard antiemetic regimen continued for 7 days after chemotherapy for stem cell transplantation provides significant reduction of vomiting. *Oncology* 2015;89(1):31–36.
76. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, et al. Aprepitant, granisetron, ve dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea ve vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: Results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(30): 3413–3420.
77. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, et al. Prevention of nausea ve vomiting associated with stem cell transplant: Results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):49–55.
78. Clemmons AB, Orr J, Andrick B, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of fosaprepitant, ondansetron, dexamethasone (FOND) versus FOND plus olanzapine (FOND-O) for the prevention of chemotherapy-induced nausea ve vomiting in patients with hematologic malignancies receiving highly emetogenic chemotherapy ve hematopoietic cell transplantation regimens: The FOND trial. *Biology of Blood ve Marrow Transplantation* 2018;24:2065–2071.
79. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:2782–2797.
80. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders ve anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: A double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1384–1390.
81. de Wit R, de Boer AC, vd Linden GHM, et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;85(8):1099–1101.
82. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea ve vomiting in patients receiving highly emetic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1655–1663.

GİRİŞ

Konstipasyon ve diyare her ikisi de ileri evre kanser hastalarında görülen yaygın problemlerdir. Major bir morbidite ve huzursuzluk kaynağıdır. Tedaviyle indüklenmiş ishal şiddetli olabilir ve hayatı tehdit edecek dehidratasyon, renal yetmezlikle elektrolit anormalliklerine sebep olabilir. Tedavi indüklü konstipasyon ise kanser ağrısı nedeni ile opioid analjeziklerinin çok yaygın kullanımı sonrasında diyaren daha sık olarak görülür. Onkologlar kanser hastaları arasında görülen konstipasyon ve diyarenin yaygın nedenlerini, bunları değerlendirme ve yönetme stratejilerine aşina olmalılar.

DİYARE

Tanımı

Diyare pasajı hızlanmış ve sık yumuşak dışkılama olarak tanımlanabilir. Objektif olarak tanımlanırsa 24 saatte 3 kereden fazla şekilsiz dışkılamadır. Sıklıkla hastalarının diyare tanımları çeşitlidir ve sağlık çalışanları bu tanımları netleştirmelidir.

Diyare ileri evre kanserde sık ve önemli bir sorundur. Fluoropirimidin, irinotek, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi alan hastalarda önemli bir komplikasyondur^{1,2}.

Şiddetli diyare hastayı halsizleştirebilir hatta bazen yaşamı tehdit edicidir. Dehidratasyona, elektrolit imbalansına, malnutrisyona, bağışıklığın zayıflamasına ve peptik ülser gelişimine katkıda bulunur¹. İleri evre kanseri olan hastalarda diyare nedenleri çok sayıdadır ve bazen özgül tedaviler gerektirir. Bu nedenle altta yatan nedeninin dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kemoterapi İndüklü Diyare

Yaygın olarak diyareye sebep olabilen kemoterapi ajanları 5-fluorourasil (5-FU), kapesitabin ve irinotekan (CPT-11)¹. Bu genellikle doz ilişkili bir yan etkidir ve diğer toksisite özellikleri ile ilişkilendirilebilir. Kemoterapi indüklü diyare bağırsak mukozasında akut hasarın (bağırsak epiteli kaybı, yüzeysel nekroz ve bağırsak duvarı inflamasyonunu içeren) absorpsiyon ve sekresyon arasında bir denge bozukluğuna sebep olduğu çok etkenli bir süreç gibi görünmektedir.

5-Fluorouracil

Mekanizma: 5-FU intestinal epitel kript hücrelerinde mitotik arrest sonrasında immatur sekretuar kriptin matür villöz enteroiste oranının artmasına sebep olur. Bu anormal absorpsiyon ve sıvı-elektrolit sekresyonuna sebep olur. Fırsatçı enfeksiyonları lokal inflamasyona sebep olurlar ve kemoterapiye sekonder salınan faktörler intestinal sıvı ve elektrolit sekresyonunu stimüle eder. 5-FU ilişkili diyare sulu veya kanlı olabilir. Bağırsak yüzey bütünlüğünün bozulması enterik organizmaların kan dolaşımına girmesine izin verebilir ve

özellikle granülositopeni ile beraber olursa sepsise sebep olabilir. Ciddiyeti değişkendir ancak bazen şiddetli ve yaşamı tehdit edici olabilir. Patolojik değişiklikler hafif kolitten pnömonitis kolitin eşlik ettiği ciddi nekrotizan kolite varan bir aralık oluşturur.

Risk Faktörleri : Diyare çoğunlukla 5-FU lökovorin ile birlikte verilidğinde görülür. 5-FU/LV'nin infüzyon uygulamasından daha çok bolus ile özellikle yüksek doz LV (500 mg/m²) ile biraz daha yaygındır³, ancak tüm uygulama şekillerinde görülür⁴. Diğer risk faktörleri unrezeke primer tümör, önceki uygulamalarda kemoterapi indüklü diyare öyküsü ve kadın cinsiyet.

Kapesitabin

Kapesitabin, 5-FU nun prekürsörü olup 5-FU'ya daha etkili, daha az toksik bir alternatif sağlamak amacıyla geliştirilmiş oral fluropirimidin sitotoksik bir ajandır ve ayrıca oral uygulama avantajına sahiptir. Olağan dozlarda uygulandığında (21 günde bir 14 gün için 2.000 mg/m²/gün), diyare prevalansı %30-%40 olup, %10-%20 arasında da şiddetli görülür.

Dihidropirimidin dihidroenez eksikliği: 5-FU normalde intravenöz uygulanmasından sonra normalde inaktif dihidro-5FU ya metabolize olur ve ilacın %80'i inaktif dihidro-5FU metabolizasyonu dihidropirimidin dihidroenez (DPD) enzimi ile karaciğerde metabolize olur. DPD'nin tam eksikliği nadir olmasına rağmen yüksek riskli bir allelin kalıtılması ile azalmış enzim aktivitesi görülmesi daha yaygındır. DPD moleküler analizinde pek çok mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır fakat sadece üç tanesi DPD aktivitesinin belirgin düşüşü ve fluropirimidin toksisitesinin artması ile ilişkilidir : DPYD*2A, DPYD*13 ve DPYD*9B. Bu allellere sahip olan 5-FU tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde tedavi başlangıcı sonrası grade 3-4 toksisite izlenebilmektedir⁶. Konuya daha karmaşık hale getirmek gerekirse; bazı normal yaban tip DPYD alleli bulunan hastalarda muhtemelen microRNA içerikli epigenetik mekanizmalarla enzim aktivitesinin düzenlenmesiyle DPD aktivitesinin bozulduğu saptandı⁷.

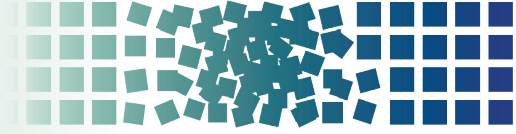
Yakın zamana kadar, DPD eksikliği testi fluropirimidin tedavisinin ilk birkaç siklusunda beklenmedik toksisite yaşayan (myelosupresyon, mukozit, diyare, nörotoksitesite, kardiyotoksitesite) hastalara yapıldı. 2020 yılında Avrupa İlaç Ajansı(EMA) fluropirimidinli tedaviye başlamadan önce tüm hastalara DPD eksikliği için fenotip/genotip testi yapılmasını önerdi⁸. Fenotip testi urasil değerine (>16 ng/mL) veya urasil-dihidrourasil oranına (< 10 ng/mL) bakılarak yapılmakta olup, parsiyel DPD eksikliğini değerlendirmede allel testine göre daha prediktiftir⁹.

Timidilat Sentaz Gen Varyasyonları: Yüksek riskli timidilat sentaz (TYMD) gen polimorfizmi 5-FU bazlı kemoterapi toksisitesini 2 kat

KAYNAKLAR

- Bossi P, Antonuzzo A, Cherny N, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv126–iv142.
- Gong Z, Wang Y. Immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis: A clinical review. *JCO Oncology Practice* 2020;16(8):453–461.
- Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10): 1419–1426.
- Meta-Analysis Group In Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3537–3541.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther* 2005;27(1):23–44.
- Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(6): 640–645.
- Amstutz U, Offer SM, Sistonen J, et al. Polymorphisms in MIR27A associated with early-onset toxicity in fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21(9):2038–2044.
- European Medicines Agency. EMA Recommendations on DPD Testing Prior to Treatment with Fluorouracil, Capecitabine, Tegafur or Flucytosine. EMA/229267/2020. 2020. South Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf.
- Pallet N, Hamdane S, Garinet S, et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer* 2020;123(5):811–818.
- Yumuk PF, Aydın SZ, Dane F, et al. The absence of early diarrhea with atropine premedication during irinotecan therapy in metastatic colorectal patients. *Int J Colorectal Dis* 2004;19(6):609–610.
- Mayo BJ, Stringer AM, Bowen JM, et al. Irinotecan-induced mucositis: The interactions and potential role of GLP-2 analogues. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:233–49.
- Yang X, Hu Z, Chan SY, et al. Novel agents that potentially inhibit irinotecan-induced diarrhea. *Curr Med Chem* 2005;12(11):1343–1358.
- Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: The role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis—Current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(5):409–421.
- Yang Y, Zhou M, Hu M, et al. UGT1A1* 6 and UGT1A1* 28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018;14(5):e479–e489.
- Hamilton TD, Taylor EL, Cannell AJ, et al. Impact of major complications on patients' quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2946–2952.
- Pico J-L, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16(7):1152–1159.
- Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2019;10(3):36.
- Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017;23(1):42.
- Duceau B, Picard M, Pirracchio R, et al. Neutropenic enterocolitis in critically ill patients: Spectrum of the disease and risk of invasive fungal disease. *Crit Care Med* 2019;47(5):668–676.
- Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: Characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003;226(3):668–674.
- Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: Prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001;19(3):756–761.
- Ibrahim NK, Sahin AA, Dubrow RA, et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 2000; 355(9200):281–283.
- Chandler RE. Nintedanib and ischemic colitis: Signal assessment with the integrated use of two types of real-world evidence, spontaneous reports of suspected adverse drug reactions, and observational data from large healthcare databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29(8):951–957.
- Secombe KR, Van Sebille YZ, Mayo BJ, et al. Diarrhea induced by small molecule tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy: Potential role of the microbiome. *Integr Cancer Ther* 2020;19:153473542092849.
- Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: In the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2004;64(1):109–118, discussion 19–21.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658–1664.
- Ettl J. Management of adverse events due to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. *Breast Care* 2019;14(2):86–92.
- Liu Y, Meng J, Wang G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A meta-analysis of published trials. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:3013.
- Hale MF. Radiation enteritis: From diagnosis to management. *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36(3):208–214.
- Kountouras J, Zavos C. Recent advances in the management of radiation colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7289–7301.
- Aziz M, Fatima R, Douglass LN, et al. Current updates in management of Clostridium difficile infection in cancer patients. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(3):473–478.
- Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(7):1211–1221.
- Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(2):152–159.
- Boullata JJ, Carrera AL, Harvey L, et al. ASPEN safe practices for enteral nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(1):15–103.
- Cataldo R, Potash M. Atropine as a treatment of diarrhea after celiac plexus block [letter; comment]. *Anesth Analg* 1996;83(5):1131–1132.
- Rosenoff S. Resolution of refractory chemotherapy-induced diarrhea (CID) with octreotide long-acting formulation in cancer patients: 11 case studies. *Support Care Cancer* 2004;12(8):561–570.
- Mystakidou K, Katsouda E, Tsilika E, et al. Octreotide long-acting formulation (LAR) in chronic loperamide-refractory diarrhea not related to cancer treatment. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2325–2328.
- Saif MW. Uridine triacetate—An antidote in the treatment of 5-fluorouracil or capecitabine poisoning. *Expert Opin Orphan Drugs* 2019;7(3):95–103.
- Lenfers BH, Loeffler TM, Droegge CM, et al. Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment. *Ann Oncol* 1999;10(10):1251–1253.
- Kennedy LB, Salama AK. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020;70(2):86–104.
- Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119–iv142.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2691–2697.
- Nesher L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013;56(5): 711–717.
- Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27(3):415–422.
- Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer* 2017;123(2):345–356.
- Saillard C, Zafrani L, Darmon M, et al. The prognostic impact of abdominal surgery in cancer patients with neutropenic enterocolitis: A systematic review and meta-analysis, on behalf of the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GR-RR-OH). *Ann Intensive Care* 2018; 8(1):47.
- Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):313–326.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48.
- Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: A systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. *Int J Surgery* 2020;84:69–77.
- Ustari F, Saura C, Di Palma J, et al. Effective management and prevention of neratinib-induced diarrhea. *Am J Hematol* 2015;11(11):13–22.
- Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: Implications for clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19(4):15.
- Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv111–iv125.

53. Muller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation ve bowel dysfunction: A clinical guideline. *Pain Med* 2017;18(10): 1837–1863.
54. Brenner DM, Stern E, Cash BD. Opioid-related constipation in patients with non-cancer pain syndromes: A review of evidence-based therapies ve justification for a change in nomenclature. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19(3):12.
55. Pleasant V, Sammarco A, Keeney-Bonthrone G, et al. Use of x-ray to assess fecal loading in patients with gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 2019; 64(12):3589–3595.
56. Rangan V. Taking a load off diagnosing constipation: Utility of the plain film. *Dig Dis Sci* 2019;64(12):3369–3371.
57. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European Society of Neurogastroenterology ve Motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32(2):e13762.
58. Rauck RL. Treatment of opioid-induced constipation: Focus on the peripheral mu-opioid receptor antagonist methylnaltrexone. *Drugs* 2013;73(12):1297–1306.
59. Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezon Gutierrez L, et al. Efficacy of naloxegol on symptoms ve quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: A 3-month follow-up analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11(1):25–31.
60. Lemaire A, Pointreau Y, Narciso B, et al. Effectiveness of naloxegol in patients with cancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Support Care Cancer* 2021;29(12):7577–7586.
61. Osaka I, Ishiki H, Yokota T, et al. Safety ve efficacy of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation: A pooled, subgroup analysis of two randomised controlled studies. *ESMO Open* 2019;4(4): e000527.
62. Wrenn K. Fecal impaction. *N Engl J Med* 1989;321(10):658–662.
63. Falcón BS, López MB, Muñoz BM, et al. Fecal impaction: A systematic review of its medical complications. *BMC Geriatr* 2016;16(1):1–8.
64. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: Enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009;124(6):e1108–e1115.
65. Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C. Constipation–Modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 2003;11(11):679–685.



Jane M. Fall-Dickson, Isabella F. Calastri, ve Ann M. Berger
Çeviren : Reyhan Selen Şahin, Ali Alkan

GİRİŞ

Kemoterapi (KT), radyasyon tedavisi (RT), immüno-terapi ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) dahil olmak üzere kür oranlarını artırmak ve hastalıklı sağkalım ve sağkalım süresini uzatmak için tasarlanan kanser tedavi yöntemlerinin etkinliği, tedaviye bağlı yan etkiler ve ilişkili semptomların yanı sıra sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin (HRQOL) bozulmasıyla azalmaktadır. Oral komplikasyonlar, oral mukozit, oral kronik graf-versus-host hastalığı (cGVHD), ilişkili orofaringeal ağrı ve kserostomi ve oral enfeksiyonu içeren böyle bir yan etki kategorisidir. Bu bölümde, bu oral komplikasyonların patogenezi, risk faktörleri ve yönetim stratejileri artı gelecekteki klinik araştırma yönergeleri sunulmaktadır.

ORAL MUKOZİTLERİ

Oral mukozit, oral kavite ve orofarenktaki mukoza zarlarının doku eritemi, ödem ve atrofi ile karakterize edilen ve genellikle ülserasyona ilerleyen bir enflamasyondur.¹ Doz ve tedavi sınırlayıcı yan etki olarak KT ve RT ile ilişkili oral mukozitin klinik önemi, orofaringeal ağrı ve bozulmuş sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum ile ilişkilidir.²⁻⁴ Oral mukozit, klinik olarak asemptomatik eritem ile kendini gösterir ve hafif ağırlı soliter, beyaz, yükselmiş deskuamatif yamalardan büyük, bitişik, psödomembranöz, ağırlı ülserlere doğru ilerler. Stomatojenik KT ajanlarının klinik oral sekeli tipik olarak epitelyal hiperplazi, kollajen ve glandüler dejenerasyon, epitelyal displazi, atrofi ve lokalize veya yaygın mukozal ülserasyonu içerir. En çok etkilenen nonkeratinize mukozadır. Bazal membran epitel hücrelerinin kaybı, alta yatan bağ dokusu stromasını açığa çıkarır, bu da daha şiddetli orofaringeal ağrı yoğunluğuna katkıda bulunur. Miyelosuprese olmayan hastalarda oral lezyonların iyileşmesi, kanser tedavisinden 2 hafta ila 3 hafta sonra gerçekleşir ve mukozal iyileşmeye paralel olarak bildirilen orofaringeal ağrı yoğunluğunda bir azalma olur.

Oral mukozitin sıklığı ve şiddeti, hasta ve tedaviyle ilgili risk faktörlerinden etkilenir (Tablo 93.1).⁵⁻⁶ KT ile ilişkili oral mukozit için risk faktörleri karmaşıktır ve açıklanmaya devam etmektedir. Driezen⁷ oral mukozit için hiçbir yaş veya cinsiyet risk faktörü bildirmemiştir. Tersine, kadınlar erkeklerden daha sık şiddetli oral mukozit bildirmiştir ve çocukların oral mukozit geliştirme olasılığı yetişkinlere göre üç kat daha fazladır. Dodd ve ark. KT alan 332 ayaktan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içme öyküsü veya önceki oral lezyonlar, dental apareylerin varlığı veya ağız bakım rejimlerinin türü ile ilişkili olarak oral mukozit riskinde artış gözlenmediğini bildirmiştir.⁶ Çelişkili çalışma sonuçları, klinik deneylerde risk faktörleri için açıkça tanımlanmış dahil etme kriterlerinin olmamasıyla ilgili olabilir.⁵ Tedaviyle ilişkili risk faktörleri arasında meme ve kolon kanseri için sürekli infüzyonla uygulanan KT (5-fluorourasil [5-FU] ve lökovorin); seçilmiş antrasiklinler, alkile edici ajanlar, taksanlar, vinka alkaloidleri, antimetabolitler ve anti-tümör antibiyotikler; HKHN için myeloablatif hazırlama rejimleri,

örneğin, yüksek doz melfalan veya BEAM kombinasyonu KT (karmustin [BCNU]; Etoposid; sitarabin [Ara-C, sitozin arabinosid]; Melfalan);⁸⁻¹⁰ ve baş ve boyuna uygulanan RT. Hastaya özgü ilaç metabolizması da oral mukozit insidansını ve şiddetini etkiler.

TABLO 93.1

Oral Mukozit için Hasta ve Tedaviyle İlişkili Risk Faktörleri

Hastayla İlgili

Demografik

Yaş: 65 yaşından büyük; 20 yaşından küçük
Cinsiyet

Ağız Boşluğuna Özgü

Periodontal hastalıklar
Mikrobiyal flora
Kronik düşük dereceli oral enfeksiyonlar
Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu
Uygun olmayan diş protezleri

Sistemik

Tükürük bezi salgı disfonksiyonu
Doğuştan kemoterapötik ajanları etkili bir şekilde metabolize edememe
Yetersiz beslenme durumu

Davranışsal

Alkol ve sigara dahil olmak üzere oral stres faktörlerine maruz kalma
Yetersiz ağız sağlığı ve hijyen uygulamaları

Tedaviyle İlgili

Kanser tedavisi

Radyasyon tedavisi: doz, program
Kemoterapi: ajan, doz, program

Kanser Tedaviyle İlgili

Miyelosupresyon, nötropeni, immünsupresyon

İlaç Kullanımı

Antidepresanlar, opiatlar, antihipertansifler, antihistaminikler, diüretikler ve sakinleştiriciler

Ağız boşluğu

Tedavi sırasında yetersiz ağız bakımı
Bakteriyel, viral veya mantar kaynaklı oral enfeksiyonlar
Kserostomi

Sistemik

Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu
Protein veya kalori yetersiz beslenmesi
Dehidrasyon

Barasch A, Peterson DE'den uyarlanmıştır. Kanser hastalarında ülseratif mukozit için risk faktörleri: cevaplanmamış sorular. Oral Onkoloji 2003;39:91-100; ve Dodd MJ, Miaskowski C, Shiba GH ve ark. CT kaynaklı oral mukozit için risk faktörleri: diş aletleri, ağız hijyeni, önceki ağız lezyonu ve sigara içme öyküsü. Kanser Araştırması 1999;17:278-284.

ve her iki grupta da benzer bir emilim profili göstermiştir. Transdermal fentanilin RT ve HKHN ortamlarında oral mukozit ağrısı olan hastalarda etkili, uygun ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu da gösterilmiştir.¹⁷²

Mukozitle ilişkili ağrı için topikal morfin, baş ve boyun kanseri için kemoradyasyon sonrası 26 hastada değerlendirilmiştir.¹⁷³ Hastalar morfin ağız gargarası (1 mL %2 morfin solüsyonu) veya sihirli ağız gargara (eşit miktarda lidokain, difenhidramin ve magnezyum alüminyum hidroksit) olarak randomize edilmiştir. Morfin grubundaki hastalar, sihirli ağız gargara grubuna göre hem daha kısa süreli hem de daha düşük yoğunlukta oral ağrı göstermiştir. Swisher ve ark.¹⁷⁴ yatan hastadan ayakta tedaviye geçiş yapan HKHN hastalarında semptom yönetimini teşvik etmek için bir oral mukozit ağrı yönetim algoritması tanımlamıştır. Bu başarılı programın kilit bir bileşeni, oral ağrı raporuna yanıt verebilecek multidisipliner bir ekip kullanılmasıydı. Oral mukozitle ilişkili ağrının önlenmesi veya tedavisi için standart bir tedavi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, dilaüti metadon, transdermal buprenorfin ve ketamin gargarası gibi umut vaat eden ajanları test eden klinik çalışmaların sürdürülmesi önemlidir.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

Kserostomi

Kserostomi, baş ve boyuna RT alan hastalar için önemli bir sekelemdir.¹⁷⁸ Kserostominin şiddeti radyasyon dozajına, maruz kalan tükürük bezlerinin konumuna ve hacmine bağlıdır. Tek başına KT ile önemli bir ağız kuruluğu gösterilmemiştir. Kserostominin şiddeti oral rahatlığı, protezlerin uyumunu, konuşmayı ve yutkunmayı etkileyebilir. Kserostomili hastalarda bulunan enzimlerin (müsin) çoğu çürük üreten organizmaların büyümesine katkıda bulunur. Su ve tuzlu su kullanımını ve günde en az üç kez diş fırçalama ile günlük florür uygulamasını içeren ağız hijyeni rejimleri, oral patojenlerin kolonizasyonunu azaltabilir.

Kserostominin yönetimine yönelik tedavi kılavuzları hasta rahatlığını artırmak üzere tasarlanmıştır.¹⁷⁸ Mercadante ve ark.¹⁷⁹ 2017 yılında 20 çalışmadan 1.732 hastayı kapsayan bir sistematik inceleme ve meta-analizde, RT'ye bağlı kserostomi ve hiposalivasyonu olan baş ve boyun kanseri sağ kalanlarında pilokarpin ve cevime-linin tedavinin ilk basamağı olması gerektiğini bildirmiştir. Sialagölgler, rezidüel tükürük parankimi için uyarıcı olarak araştırılmış (pilokarpin, 5 ve 10 mg dozlar) ve bazı hastalarda subjektif iyileşme bildirilmiştir.¹⁸⁰ Glokom ve kardiyak problemlerin bildirilen yan etkileri nedeniyle pilokarpin kullanımında son derece dikkatli olunması gerekmektedir. Randomize, kontrollü bir çalışma, baş ve boyun kanserli 315 hastadan oluşan bir örnekte amifostinin etkinliğini test etmiştir.¹⁸¹ Hastalar, her tedavi fraksiyonundan 15 dakika ila 30 dakika önce 3 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde 200 mg/m² olarak uygulanan amifostin içeren veya içermeyen standart fraksiyone RT almıştır. Hasta uygunluk kriterleri radyasyon alanının her iki parotis bezinin en az %75'ini kapsamasını gerektiriyordu. Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu Akut ve Geç Morbidite Skoru ve Kriterleri kserostominin şiddetini değerlendirmek için kullanılmıştır. Derece ≥ 2 akut kserostomi (RT başlangıcından itibaren 90 gün) ve geç kserostomi (RT'den 9 ay ila 12 ay sonra) insidansı amifostin alan hastalarda önemli ölçüde azalmıştır. RT'den 1 yıl sonra tam tükürük toplanması, amifostin grubunda daha fazla hastanın 0,1 g tükürük ürettiğini (%72'ye karşı %49) ve ortalama tükürük üretiminin daha fazla olduğunu (0,26'ya karşı 0,1 g) göstermiştir. Uyarılmış tükürük koleksiyonları tedavi kolları arasında fark göstermemiştir. Tükürük üretimindeki bu iyileşmeleri deneklerin ağız kuruluğu raporları da desteklemiştir. Yapay tükürüğün oral rahatlığı artırdığı gösterilmemiştir. Hastalar şekeriz sakız, nane şekeri veya şekerlemelerin sık kullanımıyla konfor seviyelerinde öznel iyileşme bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010; 46(6):452-456.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: Oral complications of cancer therapies. *NCI Monogr* 1990;9:3-8.
- Cheng KK, Leung SF, Liang RH, et al. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: Impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18(11):1477-1485.
- Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008;113(10):2704-2713.
- Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39(2):91-100.
- Dodd MJ, Miasowski C, Shiba GH, et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: Dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest* 1999;17(4):278-284.
- Driesen S. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr* 1990;9:11-15.
- Grazziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: Incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(7):501-506.
- Vokurka S, Steinerova K, Karas M, et al. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(9):601-605.
- Bijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: Oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1519-1525.
- Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol* 2017; 8:354.
- Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993;72(5): 1612-1617.
- Sonis ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34(1): 39-43.
- McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. The prospective oral mucositis audit: Relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2): 141-147.
- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15(5):491-496.
- Shih A, Miasowski C, Dodd MJ, et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs* 2003;26(3):222-229.
- Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106(2):329-336.
- Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, et al. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1110-1120.
- Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(4):522-532.
- Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 2006;6(9):702-713.
- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(3):199-212.
- Merigo E, Manfredi M, Meleti M, et al. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): A four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005;34(10):613-617.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-534.
- Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, et al. On behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). The pathogenesis of mucositis: Updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer* 2019;27(10):4023-4033.

25. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, et al. Host-microbiome cross-talk in oral mucositis. *J Dent Res* 2016;95(7):725–733.
26. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277–284.
27. Ranna V, Cheng KKE, Castillo DA, et al. Development of the MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for mucositis: An overview of the methods. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3933–3948.
28. Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, et al. Oral integrity ve salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(10):801–806.
29. Fall-Dickson JM, Ramsay ES, Castro K, et al. Oral mucositis-related oropharyngeal pain ve correlative tumor necrosis factor- α expression in adult oncology patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Ther* 2007;29:2547–2561.
30. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, et al. Oral complications of chronic graft-versus-host disease. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;2019(53):lgz007.
31. IMBRUVICA. US Prescribing Information, August 2017. <https://www.imbruvica.com/files/prescribing-information.pdf>.
32. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune ve inflammatory diseases: Diagnosis ve clinical management. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(3 Suppl):265–282.
33. Granitto, MH, Fall-Dickson JM, Norton CK, et al. Review of therapies for the treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Clin J Oncol Nurs* 2013; 18(1):76–81.
34. Lloyd ME. Oral medicine concerns of the BMT patient. In: Buchsel PC, Whedon MB, eds. *Bone Marrow Transplantation Administrative ve Clinical Strategies*. Boston: Jones ve Bartlett; 1995:257.
35. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):110–115.
36. Imanguli MM, Swaim WD, League SC, et al. Increased T-bet+ cytotoxic effectors ve type I interferon-mediated processes in chronic graft-versus-host disease of the oral mucosa. *Blood* 2009;113(15):3620–3630.
37. Fall-Dickson JM, Mitchell SA, Marden S, et al. Oral symptom intensity, health-related quality of life, ve correlative salivary cytokines in adult survivors of hematopoietic stem cell transplantation with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):948–956.
38. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(3):252–266.
39. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: Report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig* 2011;15(2):127–139.
40. Treister NS, Stevenson K, Kim H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease scoring using the NIH Consensus Criteria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):108–114.
41. Bassim CW, Fassil ZH, Mays JW, et al. Validation of the National Institutes of Health chronic GVHD oral mucosal score using component-specific measures. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(1):116–121.
42. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, et al. Patterns of mucositis ve pain in patients receiving preparative chemotherapy ve bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993;20(10):1493–1502.
43. Fall-Dickson JM, Mock V, Berk RA, et al. Stomatitis-related pain in women with breast cancer undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer Nurs* 2008;31(6):452–461.
44. Schubert MM, Williams BE, Lloyd ME, et al. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992;69(10):2469–2477.
45. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 97:1196–1201.
46. Gaston-Johnsson F. Measurement of pain: The psychometric properties of the Pain-O-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. *J Pain Symptom Manage* 1996;12(3):172–181.
47. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia ve chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J* 2009;207(9):E17.
48. Imanguli MM, Atkinson JC, Mitchell SA, et al. Salivary gland involvement by chronic graft-versus-host disease: Prevalence, clinical significance ve recommendations for evaluation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(10): 1362–1369.
49. Nagler R, Barness-Hadar L, Lieba M, et al. Salivary antioxidant capacity in graft versus host disease. *Cancer Invest* 2006;24(3):269–277.
50. Bassim CW, Ambatipudi KS, Mays JW, et al. Quantitative salivary proteomic differences in oral chronic graft-versus-host disease. *J Clin Immunol* 2012;32(6):1390–1399.
51. Beumer J 3rd, Curtis TA, Morrish RB Jr. Radiation complications in edentulous patients. *J Prosthet Dent* 1976;36(2):193–203.
52. Margalit DN, Losi SM, Tishler RB, et al. Ensuring head ve neck oncology patients receive recommended pretreatment dental evaluations. *J Oncol Pract* 2015;11(2):151–154.
53. Beumer J, Sung EC, Kagan R, et al. Oral management of patients treated with radiation therapy and/or chemotherapy. In: Beumer J 3rd, Marunick MT, Esposito SJ, eds. *Maxillofacial Rehabilitation: Prosthodontic ve Surgical Management of Cancer-Related, Acquired, ve Congenital Defects of the Head ve Neck*. 3rd ed. Chicago, IL: Quintessence Publishing; 2011:1–59.
54. National Cancer Institute. Division of Cancer Treatment ve Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (version 5.0). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Published November 27, 2017.
55. Eilers J, Berger AM, Petersen MC. Development, testing, ve application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 1988;15(3):325–330.
56. World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. Offset publication No. 48. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979:15.
57. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med* 1984;144(8):1591–1595.
58. McGuire DB, Peterson DE, Muller S, et al. The 20 item oral mucositis index: Reliability ve validity in bone marrow ve stem cell transplant patients. *Cancer Invest* 2002;20(7–8):893–903.
59. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy: Mucositis Study Group. *Cancer* 1999;85(10):2103–2113.
60. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis ve the clinical ve economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201–2205.
61. Elad S, Ackerstein A, Bitan M, et al. A prospective, double-blind phase II study evaluating the safety ve efficacy of a topical histamine gel for the prophylaxis of oral mucositis in patients post hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):757–762.
62. Fall-Dickson JM, Cordes S, Berger AM. Management of adverse effects of treatment: Oral complications. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (11th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
63. Fall-Dickson JM, Cordes S, Berger AM. Oral manifestations of cancer therapy. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE, eds. *Principles ve Practice of Palliative Care ve Supportive Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:282.
64. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention ve treatment of cancer therapy-induced oral ve gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026–2046.
65. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–1461.
66. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992;92(5):481–484.
67. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG. Role of vitamin E ve vitamin A in oral mucositis induced by cancer chemo/radiotherapy: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res* 2017;11(5):ZE06–ZE09.
68. Osaki T, Ueta E, Yoneda K, et al. Prophylaxis of oral mucositis associated with chemoradiotherapy for oral carcinoma by azelastine hydrochloride (azelastine) with other antioxidants. *Head Neck* 1994;16(4):331–339.
69. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head ve neck cancer. *Int J Cancer* 2010;127(8):1984–1990.
70. Mansouri A, Hadjibabaie M, Irvani M, et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol* 2012;30(1):22–26.
71. Sangthawan D, Phunggrassami T, Sinkitjarunchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis ve pharyngitis in head ve neck cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2013;96(1):69–76.
72. Kouloulas VE, Kouvaris JR, Kokakis JD, et al. Impact on cytoprotective efficacy of intermediate interval between amifostine administration ve radiotherapy: A retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4): 1148–1156.
73. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effects ve improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):784–791.
74. Spencer A, Horvath N, Gibson J, et al. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(10):971–977.
75. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):357–364.
76. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy ve radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):501–513.
77. Pytlík R, Benes P, Patorková M, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(12):953–961.
78. Coghlin-Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24(2):61–66.
79. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(4):339–344.
80. Peterson DE, Jones JB, Pettit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saporin for prevention ve treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;

- 109(2):322–331.
81. Vidal-Casariño A, Calleja-Fernández A, Ballesteros-Pomar MD, et al. Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis ve acute radiation-induced esophagitis: A retrospective study. *Nutr Cancer* 2013;65(3):424–429.
 82. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A Pediatric Blood & Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(7):611–616.
 83. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al. Systematic review of natural ve miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients ve clinical practice guideline – part I: Vitamins, minerals, ve nutritional supplements. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3997–4010.
 84. Lalla RV, Gordon GB, Schubert M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1797–1804.
 85. Porteder H, Rausch E, Kment G, et al. Local prostaglandin E2 in patients with oral malignancies undergoing chemo- ve radiotherapy. *J Craniomaxillofac Surg* 1988;16(8):371–374.
 86. Matejka M, Nell A, Kment G, et al. Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28(2):89–91.
 87. Labar B, Mrcić M, Pavličić Z, et al. Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(5):379–382.
 88. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, et al. Prevention of oral mucositis in RT: A controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1571–1575.
 89. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzydamine hydrochloride in prevention ve management of pain in mucositis associated with RT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(2):145–148.
 90. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92(4):875–885.
 91. Cheng KKF, Yuen JKT. A pilot study of chlorhexidine ve benzydamine oral rinses for the prevention ve treatment of irradiation mucositis in patients with head ve neck cancer. *Cancer Nursing* 2006;29(5):423–430.
 92. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients ve clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10): 3985–3995.
 93. Hong JP, Lee SW, Song SY, et al. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head ve neck malignancies. *Eur J Cancer* (Engl) 2009;18(6):636–641.
 94. Girdler NM, McGurk M, Aqual S, et al. The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration: A phase I clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18(5):403–406.
 95. Wu HG, Song SY, Kim YS, et al. Therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (RhEGF) on mucositis in patients undergoing radiotherapy, with or without chemotherapy, for head ve neck cancer: A double-blind, placebo-controlled prospective phase 2 multi-institutional clinical trial. *Cancer* 2009;115(16):3699–3708.
 96. Kim KI, Kim JW, Lee HJ, et al. Recombinant human epidermal growth factor on oral mucositis induced by intensive chemotherapy with stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2013;88(2):107–112.
 97. Kim JW, Kim MG, Lee HJ, et al. Topical recombinant human epidermal growth factor for oral mucositis induced by intensive chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation: Final analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Plos One* 2017;12(1):e0168854.
 98. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia ve associated morbidity due to CT for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988;318(22):1414–1422.
 99. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast ve ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989;60(1): 121–125.
 100. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: A randomized controlled trial. *Blood* 1992;80(6):1430–1436.
 101. Masucci B, Broman P, Kelly C, et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral ve oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: A multicenter open randomized phase III study. *Med Oncol* 2005; 22(3):247–256.
 102. McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R, et al. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol* 2006;79(943):608–613.
 103. Ryu JK, Swann S, LeVeque F, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head ve neck cancer patients: A double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2007;67(3):643–650.
 104. Saarihtti K, Kajanti M, Joensuu T. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ve sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: A double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2002;24:479–485.
 105. Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines ve growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):343–355.
 106. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351(25):2590–2598.
 107. Luthi F, Berwert L, Frosard V. Prevention of oral mucositis with palifermin in patients treated with high-dose CT ve autologous stem cell transplantation: A single center experience. *Blood* 2006;108:843.
 108. Nasłowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, et al. The significance of palifermin (Kepivance) in reduction of oral mucositis (OM) incidence ve acute graft versus host disease (aGVHD) in a patient with hematological disease undergoing HSCT. *Blood* 2006;108:840.
 109. Nasłowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, et al. The influence of palifermin (Kepivance) on oral mucositis ve acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(10):983–988.
 110. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head ve neck cancer: A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2808–2814.
 111. Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head ve neck cancer: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20): 2815–2820.
 112. Rosen LS, Abdi E, David ID, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5194–5200.
 113. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, et al. Phase II study of palifermin ve concurrent chemoradiation in head ve neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2489–2496.
 114. Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, et al. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153(6):358–367.
 115. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(7):405–412.
 116. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy ve safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171(6):1545–1552.
 117. Wahlin BY. Effects of chlorhexidine mouth rinse on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68(3):279–287.
 118. Dodd MJ, Larson PL, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996;23(6):921–927.
 119. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer* 2008;112(7):1600–1606.
 120. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: A proposed classification scheme of interventions ve meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):917–930.
 121. Spijkervet FK, Saene HK, van Saene JJ, et al. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head ve neck cancer patients. *J Surg Oncol* 1991;46(3):167–173.
 122. Sharma A, Rath GK, Chaudhary SP, et al. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation- ve chemotherapy-induced mucositis in patients with head ve neck cancer: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2012;48(6):875–881.
 123. Satheeshkumar PS, Chamba MS, Balan A, et al. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):466–472.
 124. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving oral cryotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(12):CD011552.
 125. Mahoud DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9(3):449–452.
 126. Locke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-FU-related stomatitis. *Cancer* 1993;72(7):2234–2238.
 127. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, et al. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-FU-induced stomatitis. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1994;30:234–236.
 128. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, et al. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11:60–65.
 129. Katranci N, Ouyolu N, Ouyolu O, et al. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy—a randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16(4):339–344.
 130. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity ve duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(11):1031–1035.
 131. Salvador P, Azusano C, Wang L, et al. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(1):64–73.
 132. Svanberg A, Birgegård G, Öhrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis ve opioid use after myeloablative therapy: A randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2007;15(10):1155–1161.
 133. Bensadoun RJ, Ciais G. Radiation- ve chemotherapy-induced mucositis in

- oncology: Results of multicenter phase III studies. *J Oral Laser Appl* 2002;2:115-120.
134. Bensadoun RJ, Ciais G, Schubert MM, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head ve neck cancer. *Support Care Cancer* 1999;7(4):244-252.
 135. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone-marrow transplant: Results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):697-703.
 136. Borst GR, Sonke JJ, den Hollander S, et al. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1345-1351.
 137. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, et al. The use of lower-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: Results from two prospective studies. *Support Care Cancer* 2008;16(12):1381-1387.
 138. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention ve treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy ve chemotherapy. *Photomed Laser Surg* 2010;28(2):233-237.
 139. Arora H, Pai KM, Maiya A, et al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention ve treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(2): 180-186.
 140. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis ve quality of life in head ve neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1421-1428.
 141. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head ve neck cancer patients—a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012;104(3):349-354.
 142. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients ve clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3969-3983.
 143. Tao YG, Auperin A, Sire C, et al. Multicenter randomized double-blind, placebo-controlled trial GORTEC (Groupe Oncologie Radiotherapie Tete et Cou) 2009-01 evaluating the effect of the regenerating agent on radiodermatitis of head ve neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):590-595.
 144. Wu SX, Cui TT, Zhao C, et al. A prospective, randomized, multi-center trial to investigate Actovegin in prevention ve treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2010;97(1):113-118.
 145. Loo WT, Jin LJ, Chow LW, et al. Rhodiola alga improves chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:S91-S100.
 146. Elad S, Luboshitz-Shon N, Cohen T, et al. A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis. *Oral Oncol* 2011; 47(2):125-130.
 147. Yen SH, Wang LW, Lin YH, et al. Phenylbutyrate mouthwash mitigates oral mucositis during radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1463-1470.
 148. Imanguli M, Pavletic SZ, Guadagnini JP, et al. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: Review of available therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(2):175-183.
 149. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: Current pathogenesis, therapy, ve research. *Oral Diseases* 2013;19(4): 327-346.
 150. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: A GITMO study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3): 273-277.
 151. Wolff D, Anders V, Corio R, et al. Oral PUVA ve topical steroids for treatment of oral manifestations of chronic graft-vs-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20(4):184-190.
 152. Epstein JB, Reece DE. Topical cyclosporine A for treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(1):81-86.
 153. Albert MH, Becker B, Schuster FR, et al. Oral graft vs host disease in children: Treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant* 2007; 11(3):306-311.
 154. Eckardt A, Starke O, Stadler M, et al. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: Highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol* 2004;40(8):811-814.
 155. Elad S, Zeevi I, Finke ZJ, et al. Improvement in oral chronic graft-versus-host disease with the administration of effervescent tablets of topical budesonide—an open, randomized, multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(1):134-140.
 156. St. John L, Gordon SM, Childs R, et al. Topical thalidomide gel in oral chronic GVHD, ve role of in situ cytokine expression in monitoring biological activity. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):610-611.
 157. National Institutes of Health Clinical Center, National Cancer Institute. Clobetasol for oral graft-versus-host disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557517>. Accessed May 1, 2022.
 158. Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based CT. *J Clin Oncol* 1997;15:1235-1238.
 159. Nottage M, McLachlan SA, Brittain MA, et al. Sucralfate mouthwash for prevention ve treatment of 5-FU-induced mucositis: A randomized, placebocontrolled trial. *Support Care Cancer* 2003;11(1):41-47.
 160. Scherlacher A, Beaufort-Spontin E. Radiotherapy of head-neck neoplasms: Prevention of inflammation of the mucosa by sucralfate treatment. *HNO* 1990; 38(1):24-28.
 161. Epstein JB, Wong FLW. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(3):693-698.
 162. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D. Radiation-induced mucositis: A randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt ve soda mouthwashes. *Cancer Invest* 2003;21:21-33.
 163. Kubota K, Kobayashi W, Sakaki H, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3323-3329.
 164. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of Gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions. Preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2001;24(5):456-457.
 165. DeCordi SD, Giorgutti E, Martina S, et al. Gelclair: Potentially an efficacious treatment for CT-induced mucositis. Abstract presented at: Proceedings from the Italian Anti-tumor League III Congress of Professional Oncology Nurses. October 10-12, 2001, Congliano, Italy.
 166. Barber C, Powell R, Ellis A, et al. Comparing pain control ve ability to eat ve drink with standard therapy vs Gelclair: A preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007;15(4):427-440.
 167. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, et al. Oral topical doxepin rinse: Analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37(8):632-637.
 168. Epstein JD, Epstein JB, Epstein MS, et al. Oral topical doxepin rinse: Analgesic effect ve duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy. *Anesth Analg* 2006;103(2):465-470.
 169. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, et al. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: One week follow-up of tropical therapy. *Spec Care Dent* 2009;28(2):73-77.
 170. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl (OTFC) ve morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-130.
 171. Darwish M, Kirby M, Robertson P, et al. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis. *Clin Drug Invest* 2007;27(9):605-611.
 172. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(10):4488-4491.
 173. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head ve neck cancer. *Cancer* 2002;95(10):2230-2236.
 174. Swisher ME, Scheidler VR, Kennedy MJ. A mucositis pain management algorithm: A creative strategy to enhance the transition to ambulatory care. *Oncol Nurs Forum* 1998.
 175. Gupta A, Duckles B, Giordano J. Use of sublingual methadone for treating pain of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Opioid Manag* 2010;6(1): 67-69.
 176. Joseph-Ryan A, Lin F, Samady R. Ketamine mouthwash for mucositis pain. *J Palliat Med* 2009;12(11):989-991.
 177. Huscher A, De Stefani A, Smussi I. Transdermal buprenorphine for oropharyngeal mucositis-associated pain in patients treated with radiotherapy for head ve neck cancer. *J Palliat Med* 2010;13(4):357-358.
 178. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction ve xerostomia: Diagnosis ve treatment. *Dent Clin North Am* 2005;49(2):309-326.
 179. Mercadante V, Hamad AA, Lodi G, et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia ve hyposalivation: A systematic review ve meta-analysis. *Oral Oncology* 2017;2017(66):64-74.
 180. Agha-Hosseini F, Mirzaei-Dizgah I, Ghavamzadeh L, et al. Effect of pilocarpine hydrochloride on unstimulated whole saliva flow rate ve composition in patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant* 2007;39(7):431-434.
 181. Brizel DM, Wasserman TH, Strnad V, et al. Final report of a phase III randomized trial of amifostine as a radioprotectant in head ve neck cancer. Abstract presented at: Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology ve Oncology 41st Annual Meeting. *Int J Red One Biol Phys* 1999; San Antonio, Texas, Oct. 31-Nov. 4, Texas. (abst).

94 Kardiyak Toksisite

Erel Joffe ve Joachim Yahalom

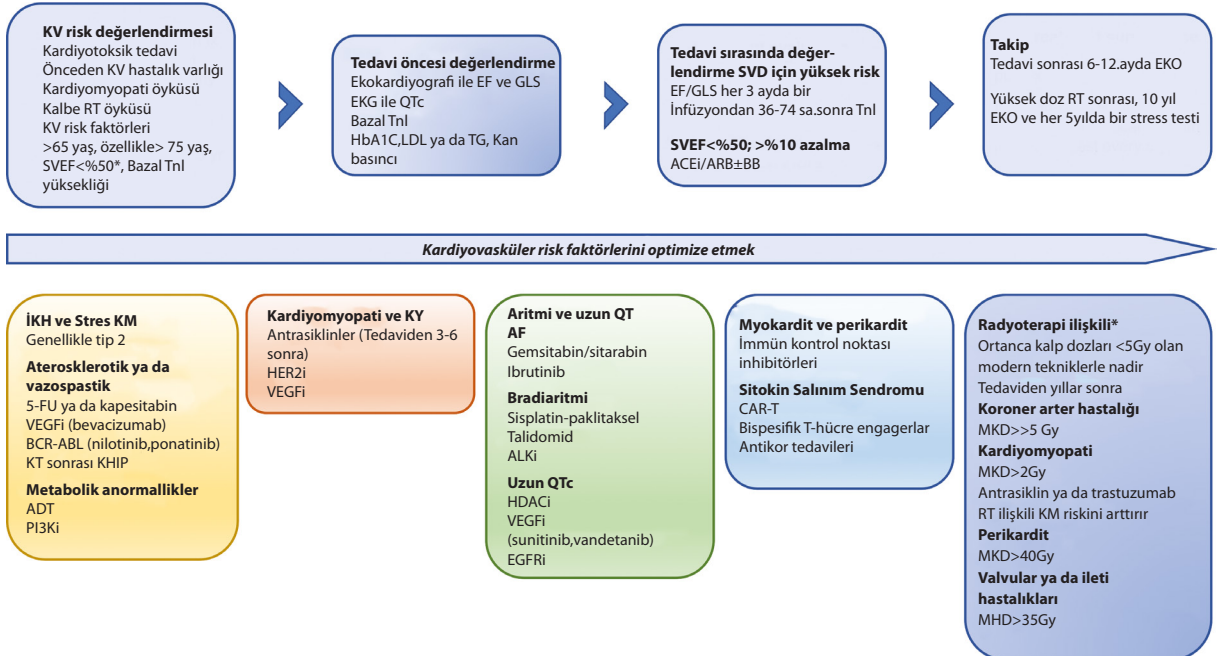
Çeviren : Bengü Dursun

GİRİŞ

Antineoplastik tedavinin gelişmesi, kanserli hastaların tedavisinde devrim yarattı. Ancak birçok tedavi ajanı kardiyak risk yaratmaktadır. Ayrıca adjuvant tedavi sonrası uzun dönemde yaşam kalitesini ve yaşam süresini etkileyen geç kardiyak komplikasyonlar oluşabilir. Kardiyak komplikasyonlar, sürekli yaşanan bir popülasyonda ve özellikle önceden kardiyovasküler (KV) komorbiditeleri olanlarda büyük risk yaratmaktadır. Bu bölüm onkologlar için kardiyotoksikite konusunda bir rehber olmayı amaçlamaktadır. Uluslararası kılavuzlara ve derin bilimsel tartışmalara Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği'nin web sitesi üzerinden ulaşabilirsiniz. (<https://ic-os.org/guidelines>).

Önemli noktalar

1. Kardiyotoksikite riskini arttıran KV komorbiditesi olan hastaları belirlemek : sol ventrikül disfonksiyonu, ileri yaş (65 veya 75 yaşından büyük), kalp yetmezliği (KY) ya da yapısal kalp hastalığı öyküsü, mediastinal radyoterapi öyküsü gibi.
2. En kardiyotoksik ajanlar : Antrasiklinler (KY), 5-fluorasil (5-FU;iskemi), anti-HER2 tedavi (KY), anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF; KY, iskemi ve hipertansiyon) ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI; iskemi, aritmi). Kontrol noktası inhibitörleri nadiren inflamatuvar komplikasyonlara yol açabilirler.
3. Komplikasyonlar tedavinin tamamlanmasından aylar ile yıllar arasında ortaya çıkar. Yüksek riskli hastaları tanımlamak; tedavi modifikasyonu yapmak ve daha yakın takip önemlidir. (Fig.94.1).



Figür 94.1 Kardiyovasküler risk faktörlerini optimize etmek. * : Ortanca kalp dozu >30 Gy'den büyük dozlar ve 2Gy'den fazla yüksek fraksiyonlar; + Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 50% den küçük ise rölatif kontrendikasyon ve %40'tan küçük ise kontrendikasyon. ACEi, Anjiyotensin-converting enzim inhibitörleri; ADT, androjen deprivasyon tedavisi; AF, atrial fibrilasyon; ALKi, anaplastik lenfoma kinaz inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokleri; BB, beta bloker; CAR-T, kimerik antijen reseptör modifiye T hücre; KHİP, potansiyeli belirlenemeyen klonal hematopoez; KM, kardiyomyopati; KV, Kardiyovasküler; EKG, elektrokardiogram; EF, ejeksiyon fraksiyonu; EGFRi, epidermal büyüme faktör inhibitörü; GLS, global longitudinal strain; HER2i, epidermal büyüme faktörü reseptör 2 inhibitörü (HER2/ERbB2); KY, kongestif kalp yetmezliği; Gy, gray iyonize radyasyon dozu; HbA1C, hemoglobin A1C; HDACi, histon deasetilaz inhibitörü; İKH, İskemik kalp hastalığı; LDL, düşük-densite lipoprotein; SVD, Sol ventrikül disfonksiyonu (semptomatik ya da görüntüleme ile saptanan subklinik); SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MKD, mean kalp dozu; PI3Ki, Fosfatidilinositol 3-kinaz inhibitörü; RT, radyoterapi; TG, trigliserid; TKI, tirozin kinaz inhibitör; TnI, troponin I; VEGFi, vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü.

KAYNAKLAR

- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction ve heart failure: Part 1: Definitions, pathophysiology, risk factors, ve imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9(1):e002661.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity ve improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981–1988.
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention ve monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(8):893–911.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31(2):171–190.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109(22):2749–2754.
- Hawkins PG, Sun Y, Dess RT. Circulating microRNAs as biomarkers of radiation-induced cardiac toxicity in non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(6):1635–1643.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features ve outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373(10):929–938.
- Park JY, Guo W, Al-Hijji M, et al. Acute coronary syndromes in patients with active hematologic malignancies—incidence, management, ve outcomes. *Int J Cardiol* 2019;275:6–12.
- Styczkiewicz K, Styczkiewicz M, Myćka M, et al. Clinical presentation ve treatment of acute coronary syndrome as well as 1-year survival of patients hospitalized due to cancer: A 7-year experience of a nonacademic center. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(5):e18972.
- Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-oncology: Vascular ve metabolic perspectives: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(13):E579–E602.
- Herrmann J, Yang EH, Ilescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old ve the new—an evolving avenue. *Circulation* 2016;133(13):1272.
- Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, et al. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: An uncharted clinical challenge. *Future Cardiology* 2017;13(3):247.
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021;35(2):440–453.
- Page RL, O'bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(6):e32–e69.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy ve bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(16):1232–1239.
- Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92(2):71–82.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes ve cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448–4456.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–2498.
- von Bonin M, Jambor HK, Teipel R, et al. Clonal hematopoiesis ve its emerging effects on cellular therapies. *Leukemia* 2021;35(10):2752–2758.
- Ilescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, ve special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, ve sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87(5):E202–E223.
- Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: Focus on chemotherapy ve targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10(8):e005443.
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American Heart Association ve the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121(8):1047–1060.
- Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical ve genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation* 2012;125(13):1684–1694.
- Stancampiano FF, Palmer WC, Getz TW, et al. Rare incidence of ventricular tachycardia ve torsades de pointes in hospitalized patients with prolonged QT who later received levofloxacin: A retrospective study. *Mayo Clin Proc* 2015;90(5):606–612.
- Naing A, Veasey-Rodrigues H, Hong DS, et al. Electrocardiograms (ECGs) in phase I anticancer drug development: The MD Anderson Cancer Center experience with 8518 ECGs. *Ann Oncol* 2012;23(11):2960–2963.
- Ghatalia P, Je Y, Kaymakçalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;112(2):296–305.
- Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: Pathophysiological characteristics, diagnosis, ve treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9(2):e013757.
- Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: Proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140(2):80–91.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–1768.
- Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB, et al. Mechanisms of cardiovascular toxicities associated with immunotherapies. *Circ Res* 2021;128(11):1780–1801.
- Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74(25):3099–3108.
- Ganatra S, Redd R, Hayek SS, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation* 2020;142(17):1687–1690.
- Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, ve management of radiation-associated cardiac disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(7):905–927.
- McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark ve Sweden. *Radiother Oncol* 2011;100(2):167–175.
- Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: An analysis of nine collaborative EORTCLYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;2(11):e492–e502.
- Cutter DJ, Ramroth J, Diez P, et al. Predicted risks of cardiovascular disease following chemotherapy ve radiotherapy in the UK NCRI RAPID trial of positron emission tomography-directed therapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3591–3601.
- van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175(6):1007–1017.
- Lagrange JL, Darcourt J, Benoliel J, et al. Acute cardiac effects of mediastinal irradiation: Assessment by radionuclide angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(5):897–903.
- Pugh TJ, Ballonoff A, Rusthoven KE, et al. Cardiac mortality in patients with stage I ve II diffuse large B-cell lymphoma treated with ve without radiation: A surveillance, epidemiology, ve end-results analysis. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3):845–849.

40. Byrd BF, Mendes LA. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. The other side of the coin. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):750–751.
41. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction ve carotid, subclavian, ve coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290(21):2831–2837.
42. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(4):380–386.
43. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987–998.
44. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):206–214.
45. Rehammar JC, Johansen JB, Jensen MB, et al. Risk of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator after radiotherapy for early-stage breast cancer in Denmark, 1982–2005. *Radiother Oncol* 2017;122(1):60–65.

Marja Brolinson, Karrie Anne Brondell Walker, ve Alan H. DeCherney

Çeviren : Ece Dilan Bozkurt, Özgür Tanrıverdi

GİRİŞ

Kanserden ölüm oranları 1999'dan 2019'a kadar %27 azalmıştır; onkolojik tedavide devam eden gelişmeler ve ilerlemelerle birlikte, hayatta kalma bakımı ve yaşam kalitesine daha fazla odaklanılmıştır.^{1,2} Genç kanser hastalarının 5 yıllık hayatta kalma oranı >%85'tir ve kanserli çocukların >%75'i 10 yıl hayatta kalacaktır. Günümüzde, 20 ila 39 yaş arasındaki her 250 yetişkinden 1'i çocukluk çağı kanserinden kurtulmuştur.^{2,3} Ayrıca, 2019 yılında invaziv meme kanseri teşhisi konulacağı tahmin edilen 50 yaş altı ve dolayısıyla muhtemelen premenopozal kadın sayısı 49.020'dir. Meme kanseri olan kadınların yüzde yedisine 40 yaşından önce tanı konulmaktadır ve meme kanseri 40 yaş altı kadınlarda görülen tüm kanserlerin >%40'ını oluşturmaktadır.^{4,5} Tanı konulduğunda çocuksuz olan sağ kalanların en az %75'i gelecekte çocuk sahibi olmak istemektedir, bu da ebeveynliğin kanserden kurtulanlar için önemli olduğunu göstermektedir.⁶

Hem neoplastik hastalık hem de tedavisi normal cinselliği ve üreme işlevini engelleyebilir (Tablo 95.1). Testis ve yumurtalık kanserleri doğrudan gonadları tutarken, prostat, endometriyal ve servikal kanserler üreme sistemini tutar. Bu hastalıklardan herhangi biri için uygulanan cerrahi tedavi bu önemli üreme organlarının hasar görmesine veya kaybına neden olabilir. Testis ve kolon kanseri için retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, prostatektomi ve mesane boynunu içeren ameliyatlarda ejakülasyon yeteneğinin kaybına neden olabilir. Hipotalamus ve hipofizdeki primer ve metastatik tümörler gonadotropin salgısını doğrudan etkileyerek ikincil hipogonadizmle sonuçlanabilir. Hem kemoterapi hem de radyasyon erkek ve kadın gonadları üzerinde toksik etkilere neden olur.

TABLO 95.1

Kanser ve Kanser Tedavisinin Üreme Sistemi Üzerindeki Etkisi

Tümör	Doğrudan gonadal tutulumu Üreme sistemi tutulumu Hipotalamus ve hipofiz tutulumu Kanser duyarlılığının kalıtsallığı hakkında endişe
Cerrahi	Gonadın çıkarması Genital bozulma Emisyon ve retrograd ejakülasyonun İktidarsızlık ve orgazm kaybı
Radyoterapi veya Kemoterapi	Germ hücre tükenmesi Gonadal hormonların kaybı Germ hücrelerinde mutajenik değişiklikler Fetus üzerindeki teratojenik etkiler
Kemoterapi	İlacın seminal taşınması
Radyoterapi (kraniyal)	Gonadotropik hormonların kaybı

Gebelik sırasında kadınlara verilen sitotoksik tedavilerin fetüs üzerinde teratojenik etkileri olabilir. Doğurganlık korunur veya geri kazanılırsa, kanserin kalıtsallığı ve sitotoksik tedavilerin germ hücrelerinde neden olduğu mutajenik değişikliklerin en azından teorik riski ile ilgili endişeler devam etmektedir. Tedaviden hemen sonra ve tedavi sırasında erkek üremesinin güvenliğine ilişkin literatür, metodolojik farklılıklar ve çalışmalar tarafından değerlendirilen farklı son noktalar nedeniyle belirsizliğini korumaktadır.⁷

Kanserden kurtulan 3 915 kişi üzerinde yapılan büyük bir çalışmada, olumsuz doğum sonuçları, konjenital anomali riski, erken doğum, perinatal ölüm ve düşük doğum ağırlığı değerlendirilmiştir; kanserden kurtulan erkeklerin yavruları için kontrollere kıyasla herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Kanserden kurtulan kadınlarda ise erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmıştır. Erkek ya da kadın sağ kalanlar için majör konjenital anomaliler açısından bir fark bulunmamıştır. Çocukluk, ergenlik ve genç yetişkinlik dönemlerinde kanseri atlatanlar üzerinde yapılan çalışmalar konjenital anomali prevalansının yaklaşık %3 olduğunu göstermektedir ki bu oran Amerika Birleşik Devletleri'ndeki konjenital anomali prevalansına benzerdir.⁹

Bu çalışmalara dayanarak, kanser tedavisi gören hastalara tedavinin çocuklarını konjenital anomaliler açısından etkilemeyeceği konusunda danışmanlık verilebilir. Hekim savunucuları, doğurganlığın korunması için sigorta kapsamının genişletilmesine yönelik mevzuat hazırlama konusunda başarılı olmuştur. 1980'lerden bu yana, 20 eyalet doğurganlık sigortası kapsamı yasalarını kabul etti, bu eyaletlerin 15'inde sigorta şirketlerinin infertilite tedavisini karşılamasını gerektiren yasalar var ve 12 eyalette tıbbi olarak indüklenen infertilite için doğurganlığın korunması yasaları var.^{10,11}

Bu bölümde ilk olarak sitotoksik ajanların erkekler, kadınlar ve çocuklar üzerindeki etkileri gözden geçirilmektedir. Daha sonra, kraniyal ışınlamanın gonadal disfonksiyon açısından etkileri ele alınmaktadır. Daha sonra, erkeklerde ve kadınlarda doğurganlığın korunması hem standart klinik bakım hem de araştırma teknolojileri bağlamında gözden geçirilmektedir. Son olarak, tedavi sonrası genetik ve gebelik tedavisi ele alınmaktadır.

SİTOTOKSİK AJANLARIN YETİŞKİN ERKEKLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Biyolojik Özellikler

Testis, tübüller halinde düzenlenmiş seminifer (veya germinal) epitel ve tübüller arasındaki interstisyel bölgede endokrin bileşenlerden (testosteron üreten Leydig hücreleri) oluşur. Seminifer tübüller farklılaşan spermatogoni, spermatositler, spermatidler, sperm ve germ hücre farklılaşmasını destekleyen ve düzenleyen Sertoli hücrelerinden oluşan germ hücrelerini içerir.

Testisin vaskülaritesi geçirgendir ve ilaçlar Leydig ve Sertoli hücrelerine ve tübüllerin dış kenarında bulunan spermatogonyaya ser-

olan oositlerde tek gen ve kromozomal mutasyonları indükler.¹³³ Çoğu alkileyici ajan ve diğer çeşitli kemoterapötik ilaçlar, gelişmekte olan oositlerde embriyonik ölümle sonuçlanan kromozom aberrasyonlarını veya diğer mutasyonları indükler.¹³⁰ Primordial veya büyümekte olan oositlerin mutasyon indüksiyonuna daha duyarlı olup olmadığını belirlemek için yeterli veri yoktur.

Gebelik Sonuçları

İnsanlarda, kanserden kurtulanların gebelik sonuçlarına ilişkin vaka raporlarının neredeyse tamamı, küçük seriler ve birkaç büyük retrospektif vaka çalışması, sitotoksik tedaviden sonra gebe kalan çocuklarda doğum kusurlarında veya genetik hastalıklarda genel popülasyondaki yaklaşık %4 ila %5'lik arka plan seviyesinin üzerinde önemli bir artış olmadığını göstermiştir.^{8,132,133} Hastalar gebelik sırasında yakından takip edilmelidir. Haggar ve ark.¹³⁴ 1.984 tamamlanmış gebelikte kanserden kurtulanlarda düşük tehdidi, gestasyonel diyabet, preeklampsi, post-partum kanama, sezaryen ve doğum sonrası 5 günden fazla hastanede kalma riskinin arttığını bulmuştur.

Anderson ve ark.¹³⁵ Kuzey Carolina Merkezi Kanser Kayıtlarından ergen ve genç yetişkin kanserden kurtulanların 2.598 doğumunu değerlendirmiş ve erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinde artış bulmuştur. Çocukluk çağında >10 Gy abdominal radyasyon almaktan kaynaklanan uterus hasarı olan kadınlarda fetal veya neonatal ölüm, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebekler dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları oranları artmıştır ve bu nedenle gebelikleri yakından izlenmelidir.⁷⁴

Hamilelik sırasında bir kadına verilen sitotoksik tedaviden kaynaklanan önemli teratojenik riskler vardır. Radyasyon oldukça zararlıdır; ilk trimesterde 0,1 Gy ila 0,2 Gy kadar düşük dozlar ve ikinci trimesterde >0,7 Gy mikrosefaliye neden olur.¹³⁶

Neredeyse tüm sitotoksik kemoterapötik ajanlar teratojenik olarak kabul edilir; bununla birlikte, bazıları gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde güvenle verilebilir. Bu dönemde 5-fluorouracil

sil, doksorubisin ve siklofosfamid ile tedavi herhangi bir yan etkiye yol açmamıştır.¹³⁷

Gamet Genomik Analizi

Kanser hastaları, hastalıkları ve tedavilerinden kaynaklanan kısırlık ve genetik risk olasılıkları hakkında doktorları tarafından bilgilendirilmelidir. Sterilitenin planlanan sitotoksik tedaviden kaynaklanma olasılığı, uzun süreli azospermi, yumurtalık yetmezliği veya hipofiz hasarına neden olan ajanların ve kombinasyonların kümülatif dozlarının hesaplanması ve hastalara nüfusun sterilize edici olabilecek daha ileri tedavi gerektirebileceği bildirilmelidir. (bkz. Tablo 95.3, 95.4, 95.6, 95.7 ve 95.8) Ayrıca cinsel istek, erektil fonksiyon ve orgazma ulaşma yeteneği üzerindeki psikolojik ve fiziksel etkiler hakkında da bilgilendirilmelidirler. Doğurganlığın korunmasına yönelik seçenekler (bkz. Tablo 95.9) hem erkek hem de kadın hastalarla tartışılmalı ve onlara farklı eğitim kaynaklarından yeterli bilgi verilmelidir.¹³⁸

Tedavi öncesi gonadal fonksiyon testi düşünülmeli ve danışmanlık ve potansiyel doğurganlığın korunması için bir üreme endokrinoloğuna sevk edilmesi önerilmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) 2018 doğurganlığın korunması kılavuzları ve Amerikan Üreme Derneği (ASRM) 2018 Etik Komitesi Görüşü, sağlık hizmeti sağlayıcılarının bilgilendirilmiş onam sürecinin bir parçası olarak kanser tedavisi öncesinde doğurganlığın korunması eğitimi sağlama hedeflerine ulaşmaları için genel bir çerçeve sunmaktadır.^{139,140}

TEŞEKKÜRLER

Bu bölümün önceki revizyonlarının yazılmasına yardımcı olan John M. Norian, Eve C. Feinberg, George Patounakis ve Alicia Y. Christy'nin katkılarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control ve Prevention. *An Update on Cancer Deaths in the United States*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control ve Prevention; 2021.
- Kim SY, Kim SK, Lee JR, et al. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: Existing ve emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol* 2016;27(2):e22.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):438–451.
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237–249.
- Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):281–284.
- Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during ve after cancer treatment. *Fertil Steril* 2013;100(5):1187–1191.
- Stensheim H, Klungsoyr K, Skjaeravn R, et al. Birth outcomes among offspring of adult cancer survivors: A population-based study. *Int J Cancer* 2013;133(11):2696–2705.
- Seppanen VI, Artama MS, Malila NK, et al. Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent ve young adult cancer survivors. *Int J Cancer* 2016;139(8):1721–1730.
- The National Conference of State Legislatures ve the American Society for Reproductive Medicine. *State Laws Related to Insurance Coverage for Infertility Treatment*. Washington, DC: The National Conference of State Legislators ve the American Society for Reproductive Medicine; 2021. <https://www.ncsl.org/research/health/insurance-coverage-for-infertility-laws.aspx>.
- Resolve: The National Infertility Association. Insurance coverage by state. June 2022. <https://resolve.org/learn/financial-resources-for-family-building/insurance-coverage/insurance-coverage-by-state/>.
- Bart J, Groen HJ, van der Graaf WT, et al. An oncological view on the blood-testis barrier. *Lancet Oncol* 2002;3(6):357–363.
- Bussen S, Sutterlin M, Steck T, et al. Semen parameters in patients with unilateral testicular cancer compared to patients with other malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:196–198.
- Meistrich ML. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum Reprod* 1993;8(1):8–10.
- Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, et al. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing ve soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70(11):2703–2712.
- Wang J, Galil KA, Setchell BP. Changes in testicular blood flow ve testosterone production during aspermatogenesis after irradiation. *J Endocrinol* 1983;98(1):35–46.
- Meistrich ML. Effects of chemotherapy ve radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* 2013;100(5):1180–1186.
- Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, et al. Impact of chemotherapy ve radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis ve sperm DNA: A multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril* 2013;100(3):673–680.
- Di Bisceglie C, Bertagna A, Composto ER, et al. Effects of oncological treatments on semen quality in patients with testicular neoplasia or lymphoproliferative disorders. *Asian J Androl* 2013;15(3):425–429.
- Marmor D, Grob-Mendez F, Duyck F, et al. Very late return of spermatogenesis after chlorambucil therapy: Case reports. *Fertil Steril* 1992;58(4):845–846.
- Brannigan RE. Fertility preservation in adult male cancer patients. *Cancer Treat Res* 2007;138:28–49.
- Marmor D, Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: A long-term survey. *Andrologia* 1995;27(2):99–106.
- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counseling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(7):447–451.
- Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with ve without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993;11(2):239–247.
- Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(1):239–245.
- Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral or-

- chiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol* 2001;165(1):93–96.
27. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999;80:249–255.
 28. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, et al. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, ve prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3488–3495.
 29. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl* 2002;25(2):269–276.
 30. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, et al. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;18(2):117–125.
 31. Marina S, Barcelo P. Permanent sterility after immunosuppressive therapy. *Int J Androl* 1979;2(1-6):6.
 32. Buchanan JD, Fairley KF, Barrie JU. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1975;2(7926):156–157.
 33. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: Limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984;2(6):571–577.
 34. Hansen PV, Trykker H, Helkjoer PE, et al. Testicular function in patients with testicular cancer treated with orchiectomy alone or orchiectomy plus cisplatin-based chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(16):1246–1250.
 35. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation ve bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(7):3045–3052.
 36. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, et al. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(4):292–296.
 37. Ahmed SR, Shalet SM, Campbell RH, et al. Primary gonadal damage following treatment of brain tumors in childhood. *J Pediatr* 1983;103(4):562–565.
 38. Meistrich ML, van Beek MEAB. Radiation sensitivity of the human testis. *Adv Radiat Biol* 1990;14:227–268.
 39. Gordon W Jr, Siegmund K, Stanis TH, et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy ve orchiectomy: (SWOG-8711). Southwest Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(1):83–94.
 40. Petersen PM, Giwerzman A, Daugaard G, et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1537–1543.
 41. American College of Obstetricians ve Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice ve the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol* 2014;123(3):719–721.
 42. Tilly JL, Kolesnick RN. Sphingolipids, apoptosis, cancer treatments ve the ovary: Investigating a crime against female fertility. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585(2-3):135–138.
 43. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy ve current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):673–693.
 44. Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, ve Young Adult Cancers. Version 5.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group; 2018.
 45. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- ve postpubertal girls treated for cancer: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):2059–2067.
 46. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, et al. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981;71:552–556.
 47. Kuhajda FP, Haupt HM, Moore GW, et al. Gonadal morphology in patients receiving chemotherapy for leukemia. Evidence for reproductive potential ve against a testicular tumor sanctuary. *Am J Med* 1982;72(5):759–767.
 48. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890–896.
 49. Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(3):788–793.
 50. Howell SJ, Berger G, Adams JE, et al. Bone mineral density in women with cytotoxic-induced ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(3):397–402.
 51. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure ve its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39(4):1403–1409.
 52. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(5):813–818.
 53. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, et al. Gonadal dysfunction due to cis-platinum. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(5):409–413.
 54. Shamberger RC, Rosenberg SA, Seipp CA, et al. Effects of high-dose methotrexate ve vincristine on ovarian ve testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1981;65(9-10):739–746.
 55. Choo YC, Chan SY, Wong LC, et al. Ovarian dysfunction in patients with gestational trophoblastic neoplasia treated with short intensive courses of etoposide (VP-16-213). *Cancer* 1985;55(10):2348–2352.
 56. Bonadonna G, Santoro A, Viviani S, et al. Gonadal damage in Hodgkin's disease from cancer chemotherapeutic regimens. *Arch Toxicol Suppl* 1984;7:140–145.
 57. Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Possible roles for hormonal ve non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):759–774.
 58. Specht L, Hansen MM, Geisler C. Ovarian function in young women in long-term remission after treatment for Hodgkin's disease stage I or II. *Scand J Haematol* 1984;32(3):265–270.
 59. Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000;74(4):743–748.
 60. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, et al. Ovarian recovery after total body irradiation ve allogeneic bone marrow transplantation: Long-term follow up of 79 females. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(3):373–380.
 61. Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, et al. Reproductive ve endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113(3):260–266.
 62. Jaffe N, Sullivan MP, Ried H, et al. Male reproductive function in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1988;16(4):241–247.
 63. Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status ve reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: The Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):873–880.
 64. Siimes MA, Dunkel L, Rautonen J. Risk factors for endocrine testicular dysfunction in adolescent ve adult males who have survived malignancies in childhood. *Cancer J* 1992;5(1):28–31.
 65. Müller J, Skakkebaek NE, Hertz H. Initiation of spermatogenesis during chemotherapy for leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(6):956–960.
 66. Thomas-Teinturier C, El Fayed C, Oberlin O, et al. Age at menopause ve its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: Earlier but rarely premature. *Hum Reprod* 2013;28(2):488–495.
 67. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al. Ovarian failure ve reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2374–2381.
 68. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139(1):62–66.
 69. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, et al. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(1):67–75.
 70. Watson AR, Taylor J, Rance CP, et al. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: A long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1986;46(2):331–333.
 71. Fryer CJ, Hutchinson RJ, Krailo M, et al. Efficacy ve toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1971–1980.
 72. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;27(2):74–78.
 73. Urbano MT, Tait DM. Can the irradiated uterus sustain a pregnancy? A literature review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16(1):24–28.
 74. Critchley HO. Factors of importance for implantation ve problems after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):9–14.
 75. Maura N, Sabio H, Rogol AD. Neuroendocrine function in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia ve non-Hodgkin's lymphoma: A study of pulsatile growth hormone ve gonadotropin secretions. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10(1):9–17.
 76. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, et al. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2446–2452.
 77. Lannering B, Jansson C, Rosberg S, et al. Increased LH ve FSH secretion after cranial irradiation in boys. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(4):280–287.
 78. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328(2):87–94.
 79. Viviani S, Santoro A, Ragni G, et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21(5):601–605.
 80. Radford JA, Clark S, Crowther D, et al. Male fertility after VAPEC-B chemotherapy for Hodgkin's disease ve non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1994;69(2):379–381.
 81. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: Is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol* 1999;50(3):349–353.
 82. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge ve experience regarding cancer, infertility, ve sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1880–1889.
 83. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Oncologists' attitudes ve practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1890–1897.
 84. Campbell JE, Assanasen C, Robinson RD, et al. Fertility preservation

- counseling for pediatric and adolescent cancer patients. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016;5(1):58–63.
85. Kliesch S, Behre HM, Jürgens H, et al. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(1):20–27.
 86. Schmiegelow ML, Sommer P, Carlsen E, et al. Penile vibratory stimulation ve electroejaculation before anticancer therapy in two pubertal boys. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):429–430.
 87. Schrader M, Muller M, Straub B, et al. Testicular sperm extraction in azoospermic patients with gonadal germ cell tumors prior to chemotherapy—A new therapy option. *Asian J Androl* 2002;4(1):9–15.
 88. Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation ve transplantation: From research to clinic. *Hum Reprod* 2013;28(4):897–907.
 89. Köhler TS, Kondapalli LA, Shah A, et al. Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: Gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(3):269–277.
 90. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022–1033.
 91. Appiah LC. Fertility preservation for adolescents receiving cancer therapies. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63(3):574–587.
 92. Longhi A, Pignotti E, Versari M, et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol Rep* 2003;10(1):151–155.
 93. Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):522–529.
 94. Alexander VM, Martin CE, Schelle AP, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review ve meta-analysis comparing random ve conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50(8):102080.
 95. Campbell SB, Woodard TL. An update on fertility preservation strategies for women with cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156(1):3–5.
 96. Butler LE, Zhou LT, Moss KJ, et al. Investigating the impact of mTOR inhibitor treatment on transgenerational offspring health ve fertility. *Fertil Steril* 2021;116(3):E44.
 97. Goldman KN, Chenette D, Arju R, et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function ve fertility during genotoxic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(12):3186–3191.
 98. Dada T, Salha O, Allgar V, et al. Utero-ovarian blood flow characteristics of pituitary desensitization. *Hum Reprod* 2001;16(8):1663–1670.
 99. Oktay K, Sonmezer M, Oktom O. Ovarian cryopreservation versus ovarian suppression by GnRH analogues: Primum non nocere: Reply. *Hum Reprod* 2004;19(7):1681–1683.
 100. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, et al. Preservation of fertility ve ovarian function ve minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000;9(6):401–405.
 101. Sauer HJ, Gates PL. The preservation of fertility in chemotherapy patients: The use of a gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-antagonist) cetrorelix for ovarian down-regulation prior to chemotherapy. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13:170A–171A.
 102. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340(8810):17–18.
 103. Letourneau JM, Sinha N, Wald K, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Hum Reprod* 2017;32(10):2123–2129.
 104. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, et al. Relative potencies of anastrozole ve letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2197–2200.
 105. Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction ve fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma. *Fertil Steril* 2007;88(3):657–664.
 106. Sonmezer M, Atabekoglu C. Assisted reproduction ve breast cancer. *Minerva Ginecol* 2007;59(4):403–414.
 107. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole ve gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2630–2635.
 108. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment ve ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2424–2429.
 109. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine ve the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2013;99(1):37–43.
 110. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based outcomes after oocyte cryopreservation for donor oocyte in vitro fertilization ve planned oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2021;116(1):36–47.
 111. Solé M, Santaló J, Boada M, et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod* 2013;28(8):2087–2092.
 112. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: A committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101(5):1237–1243.
 113. Silber SJ. Ovary cryopreservation ve transplantation for fertility preservation. *Mol Hum Reprod* 2012;18(2):59–67.
 114. Ladanyi C, Mor A, Christianson MS, et al. Recent advances in the field of ovarian tissue cryopreservation ve opportunities for research. *J Assist Reprod Genet* 2017;34(6):709–722.
 115. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors ve the risk of reintroducing malignancy: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19(5):483–506.
 116. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation ve transplantation: Preliminary findings ve implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):526–534.
 117. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: A review. *Hum Reprod Update* 2012;18(1):73–91.
 118. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. In vitro maturation: A committee opinion. *Fertil Steril* 2021;115(2):298–304.
 119. Creux H, Monnier P, Son WY, et al. Immature oocyte retrieval ve in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril* 2017;107(1):198–204.
 120. Hubner K, Fuhrmann G, Christenson LK, et al. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* 2003;300(5623):1251–1256.
 121. Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL. Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nat Med* 1996;2(6):693–696.
 122. Jahnukainen K, Hou M, Petersen C, et al. Intratesticular transplantation of testicular cells from leukemic rats causes transmission of leukemia. *Cancer Res* 2001;61(2):706–710.
 123. de Lambert G, Poirot C, Guérin F, et al. Preservation of future fertility in pediatric patients with cancer. *J Visc Surg* 2018;155(Suppl 1):S41–S46.
 124. Cremades N, Sousa M, Bernabeu R, et al. Developmental potential of elongating ve elongated spermatids obtained after in-vitro maturation of isolated round spermatids. *Hum Reprod* 2001;16(9):1938–1944.
 125. Meistrich ML, Shetty G. Suppression of testosterone stimulates recovery of spermatogenesis after cancer treatment. *Int J Androl* 2003;26(3):141–146.
 126. Meistrich ML, Wilson G, Kangasniemi M, et al. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: Stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation. *J Androl* 2000;21(3):464–469.
 127. Masala A, Faedda R, Alagna S, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med* 1997;126(4):292–295.
 128. Hickman LC, Valentine LN, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: A review of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):415–422.
 129. Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res* 1996;355(1-2):209–234.
 130. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academies Press; 1990.
 131. Tempest HG, Ko E, Chan P, et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before ve after chemotherapy in testicular cancer ve Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008;23(2):251–258.
 132. Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, et al. Meiotic susceptibility for induction of sperm with chromosomal aberrations in patients receiving combination chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *PLoS One* 2020;15(12):e0242218.
 133. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):29–33.
 134. Haggard FA, Pereira G, Preen D, et al. Adverse obstetric ve perinatal outcomes following treatment of adolescent ve young adult cancer: A population-based cohort study. *PLoS One* 2014;9(12):e113292.
 135. Anderson C, Engel SM, Mersereau JE, et al. Birth outcomes among adolescent ve young adult cancer survivors. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1078–1084.
 136. Yamazaki JN, Schull WJ. Perinatal loss ve neurologic abnormalities among children of the atomic bomb. Nagasaki ve Hiroshima revisited, 1949 to 1989. *JAMA* 1990;264(6):605–609.
 137. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002;194(1):54–64.
 138. Shliakhtsitsava K, Suresh D, Hadnott T, et al. Best practices in counseling young female cancer survivors on reproductive health. *Semin Reprod Med* 2017;35(4):378–389.
 139. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001.
 140. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation ve reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: An ethics committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(3):380–386.

96 Yorgunluk

Sandra A. Mitchell ve Ann M. Berger

Çeviren : Neslihan Doğan Özyurt

GİRİŞ

Yorgunluk, kanser tedavisi alan hastalarda en sık görülen semptomlardan biri olarak kabul edilir ve genellikle aktif tedavinin bitiminden sonra, hayatta kalma süresince ve yaşamın sonuna kadar devam eder. Yorgunluğun nasıl tanımlandığına ve ölçüldüğüne bağlı olarak, yorgunluk prevalansı tahminleri kanser sürecinde %25 ila %99 arasında değişmektedir.¹⁻⁴

Kanser-ilişkili yorgunluk (KİY); aktivite seviyesindeki son değişikliklerle orantısız olarak azalan enerji ve artan dinlenme ihtiyacı ile karakterize edilen ve genel halsizlik, azalmış zihinsel konsantrasyon, uykusuzluk veya hipersomni ve emosyonel reaktivasyon gibi bir dizi başka özelliğin eşlik ettiği çok yönlü bir durumdur. Yorgunluğun genellikle depresyon, ağrı, uyku bozukluğu ve menopoza semptomları gibi bir dizi semptomun bir bileşeni olarak ortaya çıktığı bulunmuştur. KİY'in spesifik sonuçlarından bazıları; hem hasta hem de aile üyeleri için fiziksel, sosyal, bilişsel ve mesleki işlevsellikte azalmalar^{5,6}, ruh hali değişiklikleri⁷⁻⁸, uyku bozuklukları¹⁰ ve ayrıca duygusal ve ruhsal distresi içerir.¹¹⁻¹³ KİY, eksik raporlanmakta, yeterince teşhis ve tedavi edilememektedir.¹⁴ Ayrıca, sağlık profesyonelleri, yorgunluğun fonksiyonel bozulma ve psikolojik distresle ne ölçüde ilişkili olduğunu^{4,15} veya bu semptomu tedavi etmede ve yönetmede etkili olan self-yönetim, destekleyici bakım ve rehabilite edici müdahalelerin kapsamını tam olarak anlayamayabilir.¹⁶

Bu bölüm, KİY'in tanımı¹, risk faktörleri, oluşum mekanizmaları², KİY'li hastanın taranması ve değerlendirilmesi; ve ³ kanser tanısı ve tedavisi sırasında ve sonrasında KİY'i önlemek ve yönetmek için kanıta dayalı farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerin son güncel durumunu gözden geçirmeyi hedeflemektedir.

KANSERLE İLİŞKİLİ YORGUNLUĞUN TANIMI, RİSK FAKTÖRLERİ VE MEKANİZMALARI

Karmaşık etiyojisine ve değişken özelliklerine rağmen, ulusal kılavuzlar KİY'i kanser veya kanser tedavisiyle ilişkili, yapılan aktivite ile orantılı olmayan ve hastanın olağan fonksiyonelliğini engelleyen, rahatsız edici, kalıcı, subjektif bir fiziksel, duygusal ve/veya bilişsel yorgunluk veya bitkinlik duygusu olarak tanımlamaktadır.

KİY'in etiyojisi ve klinik ifadesi çok boyutludur. Doğası gereği subjektif bir durum olan yorgunluk, her birey tarafından farklı şekilde deneyimlenebilir ve ifade edilebilir. Niteliksel yorgunluk çalışmaları, kanser yorgunluğu deneyiminin, diğer yorgunluk hastalarının daha önce deneyimledikleri hiçbir şeye benzemediğinin altını çiziyor ve hastalar, öngörülemezliğinin ve daha önce etkili olan öz-yönetim stratejilerine karşı inatçılığının, yorgunluğu özellikle rahatsız edici bir semptom haline getirdiğini vurgulamaktadır.^{11,17} Kişilik ve başa çıkma tarzı da KİY deneyimini ve/veya müdahalelerin etkivitesini etkileyebilir.¹⁸ Bazı hastalar etkinlik kaybindan, zihinsel bulanıklıktan, ataletten ve uykunun efektif olmadığından yakınır;

diğerleri aşırı dinlenme ihtiyacı, efordan hemen iyileşememe veya kas ağırlığı ve zayıflığı tanımlar. Devam eden araştırmalar, KİY'n çeşitli özelliklerinin KİY'n klinik alt tiplerini yansıtır yansıtmadığını veya yorgunluğun bir nedenini veya sekelini gösterip göstermediğini belirlemeye yöneliktir.¹⁹ Yorgunluğun tanımlayıcı özelliklerini netleştirmeye ve KİY'i depresyon, bilişsel işlev bozukluğu veya asteni gibi örtüşen semptomları olan veya nörofizyolojik mekanizmaları paylaşabilen sendromlardan ayırmaya yönelik çabalar devam etmektedir.⁹

Kemoterapi, hormon tedavisi, radyasyonun doğrudan etkileri, hematopoietik kök hücre nakli, moleküler hedefe yönelik ajanlar, immünoterapiler, hormonal ajanlar, cerrahi ve kombine tedavilerinin hepsinin, kanserli hastalarda yorgunluğun yoğunluğuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir.^{3,20-24} Yorgunluk semptomlarının kanser tedavisi boyunca dalgalandığı bilinmektedir; örneğin, bir fraksiyone radyasyon tedavisi kürü sırasında, yorgunluk genellikle kümülatiftir ve radyoterapi tamamlandıktan sonra pik şiddeti ortaya çıkabilir.

KİY'in altında yatan mekanizmaların (Şekil 96.1) çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal sistemleri içerdiğine inanılmaktadır.²⁵⁻²⁷ Doğrudan veya dolaylı olarak KİY'e katkıda bulunan mekanizmalar arasında gen polimorfizmleri, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bozulması, değişmiş sirkadiyen ritmisite, azalmış kalp hızı değişkenliği, bağışıklık disfonksiyonu, serotonin disregülasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, 5-hidroksitriptofan disregülasyonu, insülin rezistansı ve proinflatuar sitokin aktivitesinin olduğuna dair biriken kanıtlar vardır.^{7,28-31} Çalışmalar ayrıca yorgunluğun nöromusküler metabolizma ve fonksiyondaki bozukluklarla, ağrı ve nefes darlığı gibi eşzamanlı semptomların varlığıyla, psikolojik ve başa çıkma tepkileriyle ve dengesiz nöroendokrin-immün stres tepkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{18,32-35} Özellikle ilgili genlerin düzenleyici bölgelerindeki single nükleotid polimorfizmlerinin, KİY gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{36,37}

Kanıtlar ayrıca KİY ile anemi, duygudurum bozukluğu; elektrolit bozuklukları; kardiyopulmoner, hepatik veya renal disfonksiyon; hipotiroidizm; hipogonadizm; adrenal yetmezlik; enfeksiyon; dehidrasyon; protein kalori malnutrisyonu; kaşeksi; sarkopeni, asteni ve kondisyon kaybı gibi komorbiditeler arasında ilişkiler olduğunu göstermektedir.^{38,39} İskelet kası içindeki değişmiş enerji metabolizmasının da KİY'e neden olduğu varsayılmıştır. Tümörün kendisi ve kansere yönelik tedavi anemi, kaşeksi, asteni ve/veya sarkopeniye neden olabilir ve bunlar iskelet kası enerji metabolizmasının değişmesine, adenosin trifosfatın mitokondriyal sentezinin bozulmasına veya kas hücrelerine oksijen iletiminin azalmasına katkıda bulunabilir.^{40,41}

Opiyatlar, antidepresanlar, antikonvülsanlar, antiemetikler, antihistaminikler gibi sedatif yan etki profilleri olan ilaçlar, uykuyu bozan ve kas güçsüzlüğüne neden olan kortikosteroidler, gibi ilaçların yanı sıra beta blokerler gibi en göze çarpan yan etkisi yorgunluk olan çok çeşitli ilaçlar yorgunluğu artırabilir.⁴²

tedavisinde etkili olabileceğine dair genişleyen kanıtlar olmasına rağmen, antidepresanlar ve psikostimulanlar dahil olmak üzere farmakolojik ajanlara ilişkin kanıtlar kesin değildir. Optimal dozu tanımlamak, toksisite profilini ölçmek ve bu ajanların belirli kanser alt popülasyonlarındaki etkinliğini belirlemek için ek çalışmalarla ihtiyaç vardır. Bir veya daha fazla iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışma tarafından desteklenen yorgunluğa yönelik müdahale-

ler arasında fiziksel aktivite ve egzersiz, psiko-eğitimsel müdahaleler, uyku kalitesini optimize etmeye yönelik önlemler, akupunktur, progresif kas gevşemesi ve masaj gibi bütünlleştirici ve davranışsal yaklaşımların yanı sıra eşzamanlı semptomların yönetimi, kapsamlı rehabilitasyon, yoga, mindfulness temelli stres azaltma ve parlak ışık terapisi yer alır.

KAYNAKLAR

- Christen S, Roser K, Mulder RL, et al. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, ve young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *J Cancer Surviv* 2020;14(6):923–938.
- Ruiz-Casado A, Álvarez-Bustos A, de Pedro CG, et al. Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A review. *Clin Breast Cancer* 2021;21(1):10–25.
- Ma Y, He B, Jiang M, et al. Prevalence ve risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2020;111:103707.
- Thong MSY, van Noorden CJF, Steindorf K, et al. Cancer-related fatigue: Causes ve current treatment options. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(2):17.
- Schmidt ME, Hermann S, Arndt V, et al. Prevalence ve severity of longterm physical, emotional, ve cognitive fatigue across 15 different cancer entities. *Cancer Med* 2020;9(21):8053–8061.
- Tan CJ, Yip SYC, Chan RJ, et al. Investigating how cancer-related symptoms influence work outcomes among cancer survivors: A systematic review [pub- lished online ahead of print August 23, 2021]. *J Cancer Surviv*. doi:10.1007/s11764-021-01097-5.
- Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, et al. Physiological ve psychosocial correlates of cancer-related fatigue [published online ahead of print October 5, 2021]. *J Cancer Surviv*. doi:10.1007/s11764-021-01115-6.
- Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-related fatigue in cancer survivorship. *Med Clin North Am* 2017;101(6):1085–1097.
- Thompson LMA, Bobonis Babilonia M. Distinguishing depressive symptoms from similar cancer-related somatic symptoms: Implications for assessment ve management of major depression after breast cancer. *South Med J* 2017; 110(10):667–672.
- Charalambous A, Berger AM, Matthews E, et al. Cancer-related fatigue ve sleep deficiency in cancer care continuum: Concepts, assessment, clusters, ve management. *Support Care Cancer* 2019;27:2747–2753.
- Bootsma TI, Schellekens MPJ, van Woezik RAM, et al. Experiencing ve responding to chronic cancer-related fatigue: A meta-ethnography of qualitative research. *Psychooncology* 2020;29(2):241–250.
- Schellekens MPJ, Bootsma TI, van Woezik RAM, et al. Personalizing psychological care for chronic cancer-related fatigue: A case study on symptom dynamics. *J Pers Oriented Res* 2021;7(1):1–13.
- Miller M, Kwekkeboom K, Cherwin C. The role of spirituality in symptom experiences among adults with cancer. *Support Care Cancer* 2021;30: 49–57.
- Jones G, Gollish M, Trudel G, et al. A perfect storm ve patient-provider breakdown in communication: Two mechanisms underlying practice gaps in cancer-related fatigue guidelines implementation. *Support Care Cancer* 2021;29(4):1873–1881.
- Ripamonti CI, Antonuzzo A, Bossi P, et al. Fatigue, a major still underestimated issue. *Curr Opin Oncol* 2018;30(4):219–225.
- Martin E, Zingarello A, Di Meglio A, et al. A qualitative evaluation of the use of interventions to treat fatigue among cancer survivors: A healthcare provider's view. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021;30(2):e13370.
- Whitehead LC, Unahi K, Burrell B, et al. The experience of fatigue across long-term conditions: A qualitative meta-synthesis. *J Pain Symptom Manage* 2016;52(1):131–143.e1.
- Poort H, Müller F, Bleijenberg G, et al. Condition or cognition? Mechanism of change in fatigue in a randomized controlled trial of graded exercise therapy or cognitive behavior therapy for severe fatigue in patients with advanced cancer. *J Consult Clin Psychol* 2021;89(9):731–741.
- Thong MSY, Mols F, van de Poll-Franse LV, et al. Identifying the subtypes of cancer-related fatigue: Results from the population-based PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 2018;12(1):38–46.
- Grusdat NP, Stäuber A, Tolkmitt M, et al. Routine cancer treatments ve their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, ve depression. *Support Care Cancer* 2022;30(5):3733–3744.
- Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J, et al. Treatment-associated fatigue in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors; a systematic review ve meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(10):e127–e138.
- Li J, Gu J. Fatigue associated with newly approved vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: An up-to-date meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22(5):807–816.
- Wagland R, Richardson A, Ewings S, et al. Prevalence of cancer chemotherapy-related problems, their relation to health-related quality of life ve associated supportive care: A cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2016;24(12):4901–4911.
- Babkoor AA, Aljabri Y, Alzubaidi A, et al. Risk of fatigue ve anemia in patients with prostate cancer treated with novel oral anti-androgens: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus* 2022;14(1):e21560.
- Bower JE. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors ve mechanisms. *Cancer* 2019;125(3):353–364.
- Yang S, Chu S, Gao Y, et al. A narrative review of cancer-related fatigue (CRF) ve its possible pathogenesis. *Cells* 2019;8(7):738.
- Matura LA, Malone S, Jaime-Lara R, et al. A systematic review of biological mechanisms of fatigue in chronic illness. *Biol Res Nurs* 2018;20(4):410–421.
- Chartogne M, Rahmani A, Landry S, et al. Neuromuscular, psychological, ve sleep predictors of cancer-related fatigue in cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2021;21(5):425–432.
- Lacourt TE, Heijnen CJ. Mechanisms of neurotoxic symptoms as a result of breast cancer ve its treatment: Considerations on the contribution of stress, inflammation, ve cellular bioenergetics. *Curr Breast Cancer Rep* 2017;9:70–81.
- Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, et al. The high costs of low-grade inflammation: Persistent fatigue as a consequence of reduced cellular-energy availability ve non-adaptive energy expenditure. *Front Behav Neurosci* 2018;12:78.
- Rusin A, Seymour C, Cocchetto A, et al. Commonalities in the features of cancer ve chronic fatigue syndrome (CFS): Evidence for stress-induced phenotype instability? *Int J Mol Sci* 2022;23(2):691.
- Lacourt TE, Heijnen CJ, Manzullo EF, et al. A central role for apathy in the effectiveness of interventions for cancer-related fatigue. *Psychooncology* 2020;29(10):1613–1619.
- Hughes A, Suleman S, Rimes KA, et al. Cancer-related fatigue ve functional impairment—Towards an understanding of cognitive ve behavioural factors. *J Psychosom Res* 2020;134:110127.
- Feng LR, Fuss T, Dickinson K, et al. Co-occurring symptoms contribute to persistent fatigue in prostate cancer. *Oncology* 2019;96(4):183–191.
- Poort H, Peters M, Bleijenberg G, et al. Psychosocial interventions for fatigue during cancer treatment with palliative intent. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD012030.
- Cameron B, Webber K, Li H, et al. Genetic associations of fatigue ve other symptoms following breast cancer treatment: A prospective study. *Brain Behav Immun Health* 2021;10:100189.
- Wang T, Yin J, Miller AH, et al. A systematic review of the association between fatigue ve genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun* 2017;62:230–244.
- Kink P, Egger EM, Lanser L, et al. Immune activation ve anemia are associated with decreased quality of life in patients with solid tumors. *J Clin Med* 2020;9(10):3248.
- Inglis JE, Lin PJ, Kerns SL, et al. Nutritional interventions for treating cancer-related fatigue: A qualitative review. *Nutr Cancer* 2019;71(1):21–40.
- Li CC, Chou YJ, Shun SC. The relationship between muscle strength ve body composition measures ve cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2021;48(5):558–576.
- Neefjes ECW, van den Hurk RM, Blauwhoff-Buskermolen S, et al. Muscle mass as a target to reduce fatigue in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(4):623–629.
- Zlott DA, Byrne M. Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue. *PMR* 2010;2(5):451–455.

43. Charles C, Di Meglio A, Arnedos M, et al. QualFatigue study: Which factors influence the use of specific interventions for breast cancer survivors with fatigue? A cross-sectional exploratory study. *Support Care Cancer* 2021;29:4827–4834.
44. Schmidt ME, Bergbold S, Hermann S, et al. Knowledge, perceptions, ve management of cancer-related fatigue: The patients' perspective. *Support Care Cancer* 2021;29(4):2063–2071.
45. Canella C, Mikolasek M, Rostock M, et al. Experiences ve views of different key stakeholders on the feasibility of treating cancer-related fatigue. *BMC Cancer* 2020;20:458.
46. Huang FF, Yang Q, Wang AN, et al. Psychometric properties ve performance of existing self-efficacy instruments in cancer populations: A systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):241.
47. Chan RJ, Yates P, McCarthy AL. The development ve preliminary testing of an instrument for assessing fatigue self-management outcomes in patients with advanced cancer. *Cancer Nurs* 2017;40(1):48–57.
48. Wang HL, Ji M, Visovsky C, et al. Clinically relevant four-level cancer-related fatigue among patients with various types of cancer. *J Adv Pract Oncol* 2016;7(1):23–37.
49. Goedendorp MM, Jacobsen PB, Andrykowski MA. Fatigue screening in breast cancer patients: Identifying likely cases of cancer-related fatigue. *Psychooncology* 2016;25(3):275–281.
50. Kroenke K, Stump TE, Kean J, et al. PROMIS 4-item measures ve numeric rating scales efficiently assess SPADE symptoms compared with legacy measures. *J Clin Epidemiol* 2019;115:116–124.
51. Pearson EJ, Drosowsky A, Edbrooke L, et al. Exploring the use of two brief fatigue screening tools in cancer outpatient clinics. *Integr Cancer Ther* 2021;20:1534735420983443.
52. Sobel-Fox RM, McSorley AM, Roesch SC, et al. Assessment of daily ve weekly fatigue among African American cancer survivors. *J Psychosoc Oncol* 2013;31(4):413–429.
53. de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CC. Elucidating the behavior of physical fatigue ve mental fatigue in cancer patients: A review of the literature. *Psychooncology* 2013;22(9):1919–1929.
54. Weis J, Wirtz MA, Tomaszewski KA, et al. Sensitivity to change of the EORTC quality of life module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-Fa12): Results from the international psychometric validation. *Psychooncology* 2019;28(8):1753–1761.
55. Dickinson K, Kupzyk K, Saligan L. Evaluating dimensions of fatigue in men with prostate cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 2021;44(1): 71–78.
56. Amarsheda S, Bhise AR. Systematic review of cancer-related fatigue instruments in breast cancer patients. *Palliat Support Care* 2022;20(1):122–128.
57. Friedrich M, Hinz A, Kuhn S, et al. Measuring fatigue in cancer patients: A common metric for six fatigue instruments. *Qual Life Res* 2019;28:1615–1626.
58. Ramsey I, Eckert M, Hutchinson AD, et al. Core outcome sets in cancer ve their approaches to identifying ve selecting patient-reported outcome measures: A systematic review. *J Patient Rep Outcomes* 2020;4:77.
59. Al Maqbali M, Hughes C, Gracey J, et al. Quality assessment criteria: Psychometric properties of measurement tools for cancer related fatigue. *Acta Oncol* 2019;58(9):1286–1297.
60. Barsevick AM, Cleeland CS, Manning DC, et al. ASCPRO recommendations for the assessment of fatigue as an outcome in clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(6):1086–1099.
61. Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children ve adults. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(19):1432–1440.
62. Shaw BE, Brazauskas R, Millard HR, et al. Centralized patient-reported outcome data collection in transplantation is feasible ve clinically meaningful. *Cancer* 2017;123(23):4687–4700.
63. Tran TXM, Park J, Lee J, et al. Utility of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) to measure primary health outcomes in cancer patients: A systematic review. *Support Care Cancer* 2021;29:1723–1739.
64. Lai JS, Cella D, Choi S, et al. How item banks ve their application can influence measurement practice in rehabilitation medicine: A PROMIS fatigue item bank example. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92(10 Suppl):S20–S27.
65. Wagner LL, Schink J, Bass M, et al. Bringing PROMIS to practice: Brief ve precise symptom screening in ambulatory cancer care. *Cancer* 2014; 121(6):927–934.
66. Cuesta-Vargas A, Buchan J, Pajares B, et al. Cancer-related fatigue stratification system based on patient-reported outcomes ve objective outcomes: A cancer-related fatigue ambulatory index. *PLoS One* 2019;14(4):e0215662.
67. Sada YH, Poursina O, Zhou H, et al. Harnessing digital health to objectively assess cancer-related fatigue: The impact of fatigue on mobility performance. *PLoS One* 2021;16(2):e0246101.
68. Kwekkeboom KL. Cancer symptom cluster management. *Semin Oncol Nurs* 2016;32(4):373–382.
69. David A, Hausner D, Frenkel M. Cancer-related fatigue—Is there a role for complementary ve integrative medicine? *Curr Oncol Rep* 2021;23(12):145.
70. Turner JP, Jansen KM, Shakib S, et al. Polypharmacy cut-points in older people with cancer: How many medications are too many? *Support Care Cancer* 2016;24(4):1831–1840.
71. Savard J, Ivers H, Savard MH, et al. Cancer treatments ve their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer* 2015;121(10):1703–1711.
72. Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, et al. Prevalence ve characteristics of moderate to severe fatigue: A multicenter study in cancer patients ve survivors. *Cancer* 2014;120(3):425–432.
73. Vannorsdall TD, Straub E, Saba C, et al. Interventions for multidimensional aspects of breast cancer-related fatigue: A meta-analytic review. *Support Care Cancer* 2021;29(4):1753–1764.
74. Mitchell SA, Hoffman AJ, Clark JC, et al. Putting evidence into practice: An update of evidence-based interventions for cancer-related fatigue during ve following treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2014;18:38–58.
75. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, ve management of fatigue in adult survivors of cancer: An American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840–1850.
76. Howell D, Keller-Olaman S, Oliver TK, et al. A pan-Canadian practice guideline ve algorithm: Screening, assessment, ve supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Curr Oncol* 2013;20(3):e233–e246.
77. Belloni S, Arrigoni C, de Sanctis R, et al. A systematic review of systematic reviews ve pooled meta-analysis on pharmacological interventions to improve cancer-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;166:103373.
78. Chow R, Bruera E, Sanatani M, et al. Cancer-related fatigue-pharmacological interventions: Systematic review ve network meta-analysis [published online ahead of print September 30, 2021]. *BMJ Support Palliat Care*. doi:10.1136/bmjspcare-2021-003244.
79. Klasson C, Helde Frankling M, Lundh Hagelin C, et al. Fatigue in cancer patients in palliative care—A review on pharmacological interventions. *Cancers (Basel)* 2021;13(5):985.
80. Sun X, Chen Y, Cheung WK, et al. Pharmacological interventions for the management of cancer-related fatigue among cancer survivors: Systematic review ve meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2021;20:15347354211038008.
81. Wong WM, Chan DNS, He X, et al. Effectiveness of pharmacological ve nonpharmacological interventions for managing the fatigue-sleep disturbance-depression symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A systematic review [published online ahead of print January 12, 2022]. *Cancer Nurs*. doi:10.1097/NCC.0000000000001048.
82. Soones T, Ombres R, Escalante C. An update on cancer-related fatigue in older adults: A narrative review. *J Geriatr Oncol* 2022;13(2):125–131.
83. Bohlus J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1336–1351.
84. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia ve iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv96–iv110.
85. Schoen MW, Hoque S, Witherspoon BJ, et al. End of an era for erythropoiesis-stimulating agents in oncology. *Int J Cancer* 2020;146(10):2829–2835.
86. Gawade PL, Berlin JA, Henry DH, et al. Changes in the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) ve red blood cell transfusion in patients with cancer amidst regulatory ve reimbursement changes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(11):1357–1366.
87. U.S. Food ve Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Erythropoiesis-stimulating Agents (ESAs): Procrit, Epogen ve Aranesp. U.S. Food ve Drug Administration; 2017.
88. Mucke M, Mochamat, Cuhls H, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7(1):23–27.
89. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12(1):124–135.
90. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology ve paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(5): 643–652.
91. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, et al. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes ve associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4):337–345.

92. Arring NM, Barton DL, Brooks T, et al. Integrative therapies for cancer-related fatigue. *Cancer J* 2019;25(5):349–356.
93. Arring NM, Millstine D, Marks LA, et al. Ginseng as a treatment for fatigue: A systematic review. *J Altern Complement Med* 2018;24(7):624–633.
94. Sadeghian M, Rahmani S, Zendehelel M, et al. Ginseng ve cancer-related fatigue: A systematic review of clinical trials. *Nutr Cancer* 2021;73(8):1270–1281.
95. Luo WT, Huang TW. Effects of ginseng on cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print February 21, 2022]. *Cancer Nurs*. doi:10.1097/NCC.0000000000001068.
96. Lemke EA. Ginseng for the management of cancer-related fatigue: An integrative review. *J Adv Pract Oncol* 2021;12(4):406–414.
97. Choi MK, Song IS. Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Arch Pharm Res* 2019;42:862–878.
98. Qu D, Zhang Z, Yu X, et al. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016;25(6):970–979.
99. Mucke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD006788.
100. Roji R, Centeno C. The use of methylphenidate to relieve fatigue. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017;11(4):299–305.
101. Tomlinson D, Robinson PD, Oberoi S, et al. Pharmacologic interventions for fatigue in cancer ve transplantation: A meta-analysis. *Curr Oncol* 2018;25(2):e152–e167.
102. Centeno C, Roji R, Portela MA, et al. Improved cancer-related fatigue in a randomised clinical trial: Methylphenidate no better than placebo. *BMJ Support Palliat Care* 2020;12(2):226–234.
103. Porter AB, Liu H, Kohli S, et al. Efficacy of treatment with armodafinil for cancer-related fatigue in patients with high-grade glioma: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022;8(2):259–267.
104. Barton D. Journey to Oz in search of a remedy for fatigue. *Cancer J* 2014;20(1):15–17.
105. Ruddy KJ, Barton D, Loprinzi CL. Laying to rest psychostimulants for cancer-related fatigue? *J Clin Oncol* 2014;32(18):1865–1867.
106. Begley S, Rose K, O'Connor M. The use of corticosteroids in reducing cancer-related fatigue: Assessing the evidence for clinical practice. *Int J Palliat Nurs* 2016;22(1):5–9.
107. Yennurajalingam S, Bruera E. Role of corticosteroids for fatigue in advanced incurable cancer: Is it a 'wonder drug' or 'deal with the devil.' *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(4):346–351.
108. Yennurajalingam S, Bruera E. Review of clinical trials of pharmacologic interventions for cancer-related fatigue: Focus on psychostimulants ve steroids. *Cancer J* 2014;20(5):319–324.
109. Deb U, Mukhopadhyay S, Bhattacharya B, Banerjee S, Biswas S. Efficacy ve safety of modafinil versus dexamethasone in cancer-related fatigue: A prospective randomized controlled study. *Future Oncol* 2021;17(14):1735–1747. doi:10.2217/fon-2020-0853.
110. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue ve weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008427.
111. Vigano A, Piccioni M, Trutschnigg B, et al. Male hypogonadism associated with advanced cancer: A systematic review. *Lancet Oncol* 2010;11(7):679–684.
112. Del Fabbro E, Garcia JM, Dev R, et al. Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer: A preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2013;21(9):2599–2607.
113. Tookman AJ, Jones CL, DeWitte M, et al. Fatigue in patients with advanced cancer: A pilot study of an intervention with infliximab. *Support Care Cancer* 2008;16(10):1131–1140.
114. Kamath J, Feinn R, Winokur A. Thyrotropin-releasing hormone as a treatment for cancer-related fatigue: A randomized controlled study. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1745–1753.
115. de Araujo DP, Pereira P, Fontes AJC, et al. The use of guarana (*Paullinia cupana*) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: A systematic review with a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29(12):7171–7182.
116. Yoon JH, Kim EH, Park SB, et al. Traditional herbal medicine for insomnia in patients with cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:753140.
117. Büttner-Teleagă A, Kim YT, Osel T, et al. Sleep disorders in cancer—A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(21):11696.
118. Pereira P, Reis AD, Diniz RR, et al. Dietary supplements ve fatigue in patients with breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(3):515–526.
119. Pelzer F, Loeff M, Martin DD, et al. Cancer-related fatigue in patients treated with mistletoe extracts: A systematic review ve meta-analysis [published online ahead of print March 3, 2022]. *Support Care Cancer*. doi:10.1007/s00520-022-06921-x.
120. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, et al. 'Palliative-D'—Vitamin D supplementation to palliative cancer patients: A double blind, randomized placebo-controlled multicenter trial. *Cancers (Basel)* 2021;13(15):3707.
121. Kleckner AS, Culakova E, Kleckner IR, et al. Nutritional status predicts fatty acid uptake from fish ve soybean oil supplements for treatment of cancer-related fatigue: Results from a phase II nationwide study. *Nutrients* 2021;14(1):184.
122. Zhang X, Qiu H, Li C, et al. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer. *Biosci Trends* 2021;15(5):283–298.
123. Marx W, Teleni L, Opie RS, et al. Efficacy ve effectiveness of carnitine supplementation for cancer-related fatigue: A systematic literature review ve meta-analysis. *Nutrients* 2017;9(11):1224.
124. Kwon CY, Lee B, Kong M, et al. Effectiveness ve safety of herbal medicine for cancer-related fatigue in lung cancer survivors: A systematic review ve meta-analysis. *Phytother Res* 2021;35(2):751–770.
125. Batalik L, Winnige P, Dosbaba F, et al. Home-based aerobic ve resistance exercise interventions in cancer patients ve survivors: A systematic review. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):1915.
126. Capozzi LC, Daun JT, Ester M, et al. Physical activity for individuals living with advanced cancer: Evidence ve recommendations. *Semin Oncol Nurs* 2021;37(4):151170.
127. Kelley GA, Kelley KS. Exercise ve cancer-related fatigue in adults: A systematic review of previous systematic reviews with meta-analyses. *BMC Cancer* 2017;17:693.
128. De Lazzari N, Niels T, Tewes M, et al. A systematic review of the safety, feasibility ve benefits of exercise for patients with advanced cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4478.
129. Dun L, Xian-Yi W, Xiao-Ying J. Effects of moderate-to-vigorous physical activity on cancer-related fatigue in patients with colorectal cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Arch Med Res* 2020;51(2):173–179.
130. Jiang M, Ma Y, Yun B, et al. Exercise for fatigue in breast cancer patients: An umbrella review of systematic reviews. *Int J Nurs Sci* 2020;7(2):248–254.
131. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: A systematic review ve meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:479–494.
132. Wang P, Wang D, Meng A, et al. Effects of walking on fatigue in cancer patients: A systematic review ve meta-analysis. *Cancer Nurs* 2022;45(1):e27 0–e278.
133. Belloni S, Arrigoni C, Caruso R. Effects from physical exercise on reduced cancer-related fatigue: A systematic review of systematic reviews ve meta-analysis. *Acta Oncol* 2021;60(12):1678–1687.
134. Nadler MB, Desnoyers A, Langelier DM, et al. The effect of exercise on quality of life, fatigue, physical function, ve safety in advanced solid tumor cancers: A meta-analysis of randomized control trials. *J Pain Symptom Manage* 2019;58(5):899–908.e7.
135. Wagoner CW, Lee JT, Battaglini CL. Community-based exercise programs ve cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29(9):4921–4929.
136. Shaver AL, Sharma S, Nikita N, et al. The effects of physical activity on cancer patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors: A scoping review. *Cancers (Basel)* 2021;13(24):6364.
137. Machado P, Morgado M, Raposo J, et al. Effectiveness of exercise training on cancer-related fatigue in colorectal cancer survivors: A systematic review ve meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2022;30:5601–5613.
138. Gerland L, Baumann FT, Niels T. Resistance exercise for breast cancer patients? Evidence from the last decade. *Breast Care (Basel)* 2021;16(6): 657–663.
139. Medeiros Torres D, Jorge Koifman R, da Silva Santos S. Impact on fatigue of different types of physical exercise during adjuvant chemotherapy ve radiotherapy in breast cancer: Systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2022;30(6):4651–4662.
140. Andersen MF, Midtgård J, Bjerre ED. Do patients with prostate cancer benefit from exercise interventions? A systematic review ve meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(2):972.
141. Mochamat, Cuhls H, Sellin J, et al. Fatigue in advanced disease associated with palliative care: A systematic review of non-pharmacological treatments. *Palliat Med* 2021;35(4):697–709.
142. Chapman EJ, Martino ED, Edwards Z, et al. Practice review: Evidence-based ve effective management of fatigue in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2022;36(1):7–14.
143. Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, et al. Exercise, sleep ve cancer-related fatigue: Are they related? *Neurophysiol Clin* 2017;47(2):111–122.

144. Serda IFBC, van Roekel E, Lynch BM. The role of physical activity in managing fatigue in cancer survivors. *Curr Nutr Rep* 2018;7(3):59–69.
145. Christensen JF, Simonsen C, Hojman P. Exercise training in cancer control ve treatment. *Compr Physiol* 2018;9(1):165–205.
146. Zyzniowska-Banaszak E, Kucharska-Mazur J, Mazur A. Physiotherapy ve physical activity as factors improving the psychological state of patients with cancer. *Front Psychiatry* 2021;12:772694.
147. Sheill G, Guinan EM, Peat N, et al. Considerations for exercise prescription in patients with bone metastases: A comprehensive narrative review. *PMR* 2018;10(8):843–864.
148. Zaorsky NG, Allenby T, Lin J, et al. Exercise therapy ve radiation therapy for cancer: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(4):973–983.
149. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine Roundtable report on physical activity, sedentary behavior, ve cancer prevention ve control. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(11):2391–2402.
150. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):468–484.
151. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(11):2375–2390.
152. Fong AJ, Sabiston CM, Nadler MB, et al. Development of an evidence-informed recommendation guide to facilitate physical activity counseling between oncology care providers ve patients in Canada. *Transl Behav Med* 2021;11(4):930–940.
153. Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, et al. A systematic review of rehabilitation ve exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin* 2021;71(2):149–175.
154. Stout NL, Silver JK, Alfano CM, et al. Long-term survivorship care after cancer treatment: A new emphasis on the role of rehabilitation services. *Phys Ther* 2019;99(1):10–13.
155. Ester M, Eisele M, Wurz A, et al. Current evidence ve directions for future research in ehealth physical activity interventions for adults affected by cancer: Systematic review. *JMIR* 2021;7(3):e28852.
156. van der Leeden M, Huijsmans RJ, Geleijn E, et al. Tailoring exercise interventions to comorbidities ve treatment-induced adverse effects in patients with early stage breast cancer undergoing chemotherapy: A framework to support clinical decisions. *Disabil Rehabil* 2018;40(4):486–496.
157. Butts JF, Schmitz KH, Onks C, et al. Implementing a physical activity consultation clinic during a global pandemic. *Curr Sports Med Rep* 2021;20(8):389–394.
158. Zetzel T, Renner A, Pittig A, et al. Yoga effectively reduces fatigue ve symptoms of depression in patients with different types of cancer. *Support Care Cancer* 2021;29(6):2973–2982.
159. Patel SR, Zayas J, Medina-Inojosa JR, et al. Real-world experiences with yoga on cancer-related symptoms in women with breast cancer. *Glob Adv Health Med* 2021;10:2164956120984140.
160. Dong B, Xie C, Jing X, et al. Yoga has a solid effect on cancer-related fatigue in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(1):5–16.
161. Lin PJ, Peppone LJ, Janelins MC, et al. Yoga for the management of cancer treatment-related toxicities. *Curr Oncol Rep* 2018;20:5.
162. O'Neill M, Samaroo D, Lopez C, et al. The effect of yoga interventions on cancer-related fatigue ve quality of life for women with breast cancer: A systematic review ve meta-analysis of randomized controlled trials. *Integr Cancer Ther* 2020;19(2):1534735420959882.
163. Song J, Wang T, Wang Y, et al. The effectiveness of yoga on cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2021;48(2):207–228.
164. Wayne PM, Lee MS, Novakowski J, et al. Tai Chi ve Qigong for cancer-related symptoms ve quality of life: A systematic review ve meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2017;12(2):256–267.
165. Xiang Y, Lu L, Chen X, et al. Does Tai Chi relieve fatigue? A systematic review ve meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12(4):e0174872.
166. Yang L, Winters-Stone K, Rana B, et al. Tai Chi for cancer survivors: A systematic review toward consensus-based guidelines. *Cancer Med* 2021;10(21):7447–7456.
167. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, et al. Exercise ve other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: A systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52(10):651–658.
168. Liu C, Qin M, Zheng X, et al. A meta-analysis: Intervention effect of mind-body exercise on relieving cancer-related fatigue in breast cancer patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:9980940.
169. Cheng D, Wang X, Hu J, et al. Effect of Tai Chi ve resistance training on cancer-related fatigue ve quality of life in middle-aged ve elderly cancer patients. *Chin J Integr Med* 2021;27:265–272.
170. Song S, Yu J, Ruan Y, et al. Ameliorative effects of Tai Chi on cancer-related fatigue: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2018;26(7):2091–2102.
171. Rutkowski S, Czech O, Wrzeczono A, et al. Virtual reality as a chemotherapy support in treatment of anxiety ve fatigue in patients with cancer: A systematic review ve meta-analysis ve future research directions. *Complement Ther Med* 2021;61:102767.
172. Pyszora A, Budzynski J, Wojcik A, et al. Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: Randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2017;25(9):2899–2908.
173. Hunter EG, Gibson RW, Arbesman M, et al. Systematic review of occupational therapy ve adult cancer rehabilitation: Part 1. Impact of physical activity ve symptom management interventions. *Am J Occup Ther* 2017;71(2):7102100030p1–7102100030p11.
174. Wirtz P, Baumann FT. Physical activity, exercise ve breast cancer—What is the evidence for rehabilitation, aftercare, ve survival? A review. *Breast Care (Basel)* 2018;13(2):93–101.
175. Klafke N, Mahler C, von Hagens C, et al. The effects of an integrated supportive care intervention on quality of life outcomes in outpatients with breast ve gynecologic cancer undergoing chemotherapy: Results from a randomized controlled trial. *Cancer Med* 2019;8(8):3666–3676.
176. Lizán L, Pérez-Carbonell L, Comellas M. Additional value of patient-reported symptom monitoring in cancer care: A systematic review of the literature. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4615.
177. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, ve exercise treatments for cancer-related fatigue: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):961–968.
178. Bennett S, Pigott A, Beller EM, et al. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(11):CD008144.
179. Pearson EJM, Morris ME, di Stefano M, et al. Interventions for cancer-related fatigue: A scoping review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27(1):e12516.
180. Ream E, Hughes AE, Cox A, et al. Telephone interventions for symptom management in adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6(6):CD007568.
181. Tuominen L, Stolt M, Meretoja R, et al. Effectiveness of nursing interventions among patients with cancer: An overview of systematic reviews. *J Clin Nurs* 2019;28(13-14):2401–2419.
182. Seiler A, Klaas V, Troster G, et al. eHealth ve mHealth interventions in the treatment of fatigued cancer survivors: A systematic review ve meta-analysis. *Psychooncology* 2017;26(9):1239–1253.
183. Xu A, Wang Y, Wu X. Effectiveness of e-health based self-management to improve cancer-related fatigue, self-efficacy ve quality of life in cancer patients: Systematic review ve meta-analysis. *J Adv Nurs* 2019;75(12):3434–3447.
184. Huang J, Han Y, Wei J, et al. The effectiveness of the Internet-based self-management program for cancer-related fatigue patients: A systematic review ve meta-analysis. *Clin Rehabil* 2020;34(3):287–298.
185. Du S, Hu L, Dong J, et al. Patient education programs for cancer-related fatigue: A systematic review. *Patient Educ Couns* 2015;98(11):1308–1319.
186. Howell D, Harth T, Brown J, et al. Self-management education interventions for patients with cancer: A systematic review. *Support Care Cancer* 2017;25:1323–1355.
187. Sadeghi E, Gozali N, Moghaddam Tabrizi F. Effects of energy conservation strategies on cancer related fatigue ve health promotion lifestyle in breast cancer survivors: A randomized control trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(10):4783–4790.
188. Carlson LE, Zelinski E, Toivonen K, et al. Mind-body therapies in cancer: What is the latest evidence? *Curr Oncol Rep* 2017;19:67.
189. Cramer H, Lauche R, Paul A, et al. Hypnosis in breast cancer care: A systematic review of randomized controlled trials. *Integrative Cancer Therapies* 2015;14(1):5–15.
190. Kwekkeboom K, Zhang Y, Campbell T, et al. Randomized controlled trial of a brief cognitive-behavioral strategies intervention for the pain, fatigue, ve sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer. *Psychooncology* 2018;27(12):2761–2769.
191. Müller F, Wijayanto F, Abrahams H, et al. Potential mechanisms of the fatigue-reducing effect of cognitive-behavioral therapy in cancer survivors: Three randomized controlled trials. *Psychooncology* 2021;30(9):1476–1484.
192. Bruggeman-Everts FZ, Wolvers MDJ, van de Schoot R, et al. Effectiveness of two web-based interventions for chronic cancer-related fatigue compared to an active control condition: Results of the "Fitter na kank-

- er” randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2017;19(10):e336.
193. Willems RA, Bolman CA, Mesters I, et al. Short-term effectiveness of a web-based tailored intervention for cancer survivors on quality of life, anxiety, depression, ve fatigue: randomized controlled trial. *Psychooncology* 2017;26(2):222–230.
 194. Dun L, Xian-Yi W, Si-Ting H, et al. Effects of sleep interventions on cancer-related fatigue ve quality of life in cancer patients: A systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2022;30(16):3043–3055.
 195. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, et al. Behavioral ve psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2021;17(2):255–262. doi: 10.5664/jcsm.8986.
 196. Hung CM, Zeng BY, Zeng BS, et al. Cancer-related fatigue: Light therapy: Updated meta-analysis of randomised controlled trials [published online ahead of print July 15, 2021]. *BMJ Support Palliat Care*. doi:10.1136/bmjspcare-2021-003135.
 197. Xiao P, Ding S, Duan Y, et al. Effect of light therapy on cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2021;63(2):e188–e202.
 198. Starreveld DEJ, Daniels LA, Kieffer JM, et al. Light therapy for cancer-related fatigue in (non-)Hodgkin lymphoma survivors: Results of a randomized controlled trial. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4948.
 199. Wu LM, Amidi A, Valdimarsdottir H, et al. The effect of systematic light exposure on sleep in a mixed group of fatigued cancer survivors. *J Clin Sleep Med* 2018;14(1):31–39.
 200. Johnson JA, Garland SN, Carlson LE, et al. Bright light therapy improves cancer-related fatigue in cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Cancer Surviv* 2017;12(2):206–215.
 201. Yennurajalingam S, Carmack C, Balachandran D, et al. Sleep disturbance in patients with cancer: A feasibility study of multimodal therapy. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11(2):170–179.
 202. Johnson JA, Subnis U, Carlson LE, et al. Effects of a light therapy intervention on diurnal salivary cortisol in fatigued cancer survivors: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2020;139:110266.
 203. Kronish IM, Cheung YK, Julian J, et al. Clinical usefulness of bright white light therapy for depressive symptoms in cancer survivors: Results from a series of personalized (N-of-1) trials. *Healthcare (Basel)* 2019;8(1):10.
 204. Toivonen KI, Zernicke K, Carlson LE. Web-based mindfulness interventions for people with physical health conditions: Systematic review. *J Med Internet Res* 2017;19(8):e303.
 205. Haller H, Winkler MM, Klose P, et al. Mindfulness-based interventions for women with breast cancer: An updated systematic review ve meta-analysis. *Acta Oncol* 2017;56(12):1665–1676.
 206. Xie C, Dong B, Wang L, et al. Mindfulness-based stress reduction can alleviate cancer-related fatigue: A meta-analysis. *J Psychosom Res* 2020;130:109916.
 207. Schell LK, Monsef I, Wöckel A, et al. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3):CD011518.
 208. He J, Hou JH, Qi J, et al. Mindfulness-based stress reduction interventions for cancer related fatigue: A meta-analysis ve systematic review. *J Natl Med Assoc* 2020;112(4):387–394.
 209. Zhang Q, Zhao H, Zheng Y. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on symptom variables ve health-related quality of life in breast cancer patients—A systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2019;27(3):771–781.
 210. Wyatt G, Lehto R, Guha-Niyogi P, et al. Reflexology ve meditative practices for symptom management among people with cancer: Results from a sequential multiple assignment randomized trial. *Res Nurs Health* 2021;44(5):796–810.
 211. Kim DY, Hong SH, Jang SH, et al. Systematic review for the medical applications of meditation in randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(13):1244.
 212. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, et al. Exercise ve other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: A systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017;52(10):651–658.
 213. Han QQ, Fu Y, Le JM, et al. The therapeutic effects of acupuncture ve electroacupuncture on cancer-related symptoms ve side-effects. *J Cancer* 2021;12(23):7003–7009.
 214. Tan JB, Wang T, Kirshbaum MN, et al. Acupoint stimulation for cancer-related fatigue: A quantitative synthesis of randomised controlled trials. *Complement Ther Clin Pract* 2021;45:101490.
 215. Jang A, Brown C, Lamoury G, et al. The effects of acupuncture on cancer-related fatigue: Updated systematic review ve meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2020;19:1534735420949679.
 216. Wu C, Zheng Y, Duan Y, et al. Nonpharmacological interventions for cancer-related fatigue: A systematic review ve Bayesian network meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2019;16(2):102–110.
 217. Zhang Y, Lin L, Li H, et al. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018;26(2):415–425.
 218. Hsieh SH, Wu CR, Romadlon DS, et al. The effect of acupressure on relieving cancer-related fatigue: A systematic review ve meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2021;44(6):e578–e588.
 219. Mao H, Mao JJ, Guo M, et al. Effects of infrared laser moxibustion on cancer-related fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2016;122(23):3667–3672.
 220. Wang T, Zhai J, Liu XL, et al. Massage therapy for fatigue management in breast cancer survivors: A systematic review ve descriptive analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:9967574.
 221. Ben-Arye E, Dahly H, Keshet Y, et al. Providing integrative care in the pre-chemotherapy setting: A pragmatic controlled patient-centered trial with implications for supportive cancer care. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(9):1825–1833.
 222. Bu X, Ng PH, Xu W, et al. The effectiveness of virtual reality-based interventions in rehabilitation management of breast cancer survivors: Systematic review ve meta-analysis. *JMIR Serious Games* 2022;10(1):e31395.
 223. Qi Y, Lin L, Dong B, et al. Music interventions can alleviate cancer-related fatigue: A metaanalysis. *Support Care Cancer* 2021;29(7):3461–3470.
 224. Zeng Y, Zhang JE, Cheng ASK, et al. Meta-analysis of the efficacy of virtual reality-based interventions in cancer-related symptom management. *Integr Cancer Ther* 2019;18:1534735419871108.
 225. Yang Y, Fu F, Gao H, et al. Art therapy for anxiety, depression, ve fatigue in females with breast cancer: A systematic review. *J Psychosoc Oncol* 2019;37(1):79–95.



Michelle M. Kim, Nicolette M. Gabel, Kyle R. Noll, Annette Compter, Sanne B. Schagen, ve Jeffrey S. Wefel

Çevirenler : Selçuk Uylaş, Özgür Tanrıverdi

GİRİŞ

Biyolojideki ilerlemeler, uzun süreli sağ kalım yaşayabilecek hasta alt gruplarının belirlenmesinde ve tedavisinde daha fazla hassasiyet sağladığından, mevcut ve yeni tedavilerin yanı sıra hastalığın nörobilişsel etkilerinin anlaşılması onkoloji uygulamasının kritik bir parçasıdır. Bilişsel işlev bozukluğuna yönelik tedaviler sınırlı kalsa da önleyici stratejilerdeki ilerlemeler ve klinik çalışmalarda nörobilişsel, işlevsel ve yaşam kalitesi son noktalarının yaygın kullanımı, terapötik faydanın daha doğru tahmin edilmesini ve hasta bakımının daha fazla bireyselleştirilmesini sağlayacaktır.

NÖROKOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Hem merkezi sinir sistemi (MSS) hem de MSS dışı hastalıkları içeren kanserli hastalar, tümörün varlığı ve uygulanan antineoplastik tedavilerle ilişkili olarak sıklıkla bozulmuş nörokognitif fonksiyon sergilerler. Sonuç olarak, hastalar sıklıkla işlevsel bağımsızlık ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde azalmalar yaşarlar.^{1,2} Ayrıca, kanserli hastalar hastalık seyri boyunca en önemli öncelik olarak nörokognitif fonksiyonlarının korunmasına ilişkin endişelerini bildirirler ve nörokognitif fonksiyonların formal olarak değerlendirilmesi, nörokognitif bozuklukların ayırıcı tanısına yardımcı olabilir ve nörokognitif fonksiyonların korunmasına veya iyileştirilmesine yardımcı olmak için müdahale hedeflerine işaret edebilir. Nörokognitif fonksiyonların ölçülmesi bazı kanser popülasyonlarında prognostik öneme de sahiptir ve bozulma hastalığın ilerlemesini ve hatta sağ kalımı öngörmektedir.³ Bu bulgular ışığında, nörokognitif fonksiyonların değerlendirmesinin yalnızca hasta bakımının kritik bir yönü olarak kabul edilmekle kalmayıp aynı zamanda giderek artan bir şekilde klinik çalışmalara son nokta olarak dahil edilmesi şartırtıcı değildir.

Nörolojik muayene ve kısa nörobilişsel tarama ölçümleri (örneğin Mini-Mental Durum Muayenesi ve Montreal Bilişsel Değerlendirme) kaba motor, duyuşsal ve temel nörobilişsel eksikliklerin belirlenmesine yardımcı olabilir ve bu yöntemler kanser hastalarında daha yaygın, ince ve klinik olarak ilgili bozuklukları belirlemek için gereken hassasiyetten yoksundur ve ilgilenilen tüm nörokognitif fonksiyon alanlarını kapsamlı bir şekilde örneklemmez.⁴ Buna karşılık, kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme, serebral disfonksiyonun spesifik belirtilerini tespit etmeye duyarlı bir dizi standartlaştırılmış objektif testin uygulanmasını içerir. Testler, öğrenme ve hafıza, işlem hızı, dikkat, ifade edici ve alıcı dil, yürütme işlevi (soyut muhakeme, planlama ve karar verme dahil) ve görsel algılama ve yapılandırma gibi işlevleri değerlendiren standartlaştırılmış psikometrik araçların uygulanmasını içerir. Test uygulaması eğitim gerektirir ve normatif verilerin uygulanmasına ve sonuçların doğru yorumlanmasına izin vermek için oldukça kontrollüdür. Bu performans dayalı testlere ek olarak, nöropsikolojik değerlendirme hastalığın ve tedavinin etkisini hasta perspektifinden daha iyi anlamak için genellikle semptom yükünü, duyuşsal refahı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini içeren öz

bildirim ölçümlerinin uygulanmasını içerir. Bazı öz bildirim envanterleri hastanın nörokognitif fonksiyon algısını ölçen maddeler içermesine rağmen, öz bildirim dayalı nörokognitif kaygılar ile objektif nörokognitif fonksiyon arasındaki uyumun sınırlı olduğunu belirtmek önemlidir. Bu durum, en azından kısmen, duyuşsal semptomların etkisi ve hastanın bilişsel fonksiyona ilişkin içgörüsünün potansiyel değişkenliği ile ilişkili görünmektedir.⁵ Performansa dayalı testler bu tür faktörlerden büyük ölçüde bağımsız olduğu sürece,¹ serebral bütünlüğün daha doğrudan bir ölçümünü temsil etmektedir ve bu nedenle onkoloji ortamında nörokognitif fonksiyonların sorgulanması için altın standart olmaya devam etmektedir.

KANSERLE İLİŞKİLİ BİLİŞSEL İŞLEV BOZUKLUĞU İNSİDANSI

Merkezi Sinir Sistemi Kanseri

Nörokognitif fonksiyonların bozulması, beyin tümörlü hastalarda engelliliğe katkıda bulunan başlıca faktörler arasındadır. Oranlar tümör histolojisine ve hatta moleküler alt tipe göre değişse de beyin tümörlü hastaların çoğunda (%60-90), genellikle en belirgin olarak öğrenme, hafıza ve yürütücü işlev alanlarında olmak üzere, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma görülecektir.⁶

Lezyon yerleşimi, beyin tümörlü hastalarda bozulmuş nörokognitif fonksiyonun paternine ve şiddetine önemli bir katkıda bulunur.^{7,8} Sol hemisferdeki tümörler daha fazla nörokognitif fonksiyon bozukluğu riski taşıyabilir, ancak sağ taraflı lezyonları olan hastalarda da bozukluklar yaygındır. Lokalize lezyonlar fokal defisitlere neden olabilir (örneğin, sol frontal operkulum tümör lokalizasyonu ile ilişkili ekspresif afazi), ancak çok sayıda çalışma, nispeten sınırlı beyin tümörleri olan hastalarda bile geniş nörokognitif fonksiyon defisitlerinin altında yaygın serebral değişikliklerin yatabileceğini göstermektedir.⁹ Beyin metastazı olan hastalarda, beyin lezyonlarının hacmi nörokognitif fonksiyon bozukluğunun yaygınlığı ve ciddiyeti ile tutarsız bir şekilde ilişkilidir.¹⁰ Buna karşılık, bazı kanıtlar daha büyük, infiltratif gliomların daha ciddi nörokognitif fonksiyon bozukluğu riski taşıdığını göstermektedir,⁸ ancak tümör büyüme kinetiğinin daha da önemli bir katkı sağlayıcı olabileceği görülmektedir. Tümör derecesi ve/veya moleküler özellikler, tümör büyüme hızının önemli belirleyicileridir ve bazı beyin tümörü popülasyonlarında lezyon hacminden bağımsız olarak nörokognitif fonksiyonlar ile ilişkili görünmektedir.¹¹ Başka bir deyişle, daha agresif progresyon gösteren yüksek dereceli gliomu olan hastalar, düşük dereceli tümörü olanlara göre daha ciddi nörokognitif fonksiyon bozukluğu sergilemektedir.¹² Daha agresif izositrat dehidrojenaz wild tip gliomlu hastalar izositrat dehidrojenaz mutant tümörlü hastalara kıyasla daha kötü nörokognitif fonksiyon, daha fazla beyin ağrı bozulması ve beyaz cevher mikro yapısının daha az korunmasını barındırır.¹³ Malign beyin tümörlü hastalarda hastalık zaman içinde ilerleme eğilimindedir ve sonunda radyografik tümör yükünün artmasına ve sıklıkla klinik kötüleşmeye neden olur. Nörokognitif fonksiyonlardaki düşüş gliomalı hastalarda radyografik ilerlemeden önce görülebilir, bu da nörokognitif fonk-

ve algılanan bilişsel bozukluğu olan 128 sistemik kanser hastası üzerinde yapılan yeni bir randomize kontrollü çalışmada, yeni bilişsel beceriler öğrenmeye odaklanan 7 haftalık grup temelli atölye çalışmaları ile pasif bir kontrol bekleme listesinden oluşan 7 haftalık eğitim atölyelerinin aktif kontrolü değerlendirilmiştir. Davranışsal beceri eğitimi kohortu, eğitim atölyesi katılımcılarına kıyasla neredeyse tüm bilişsel testlerde başlangıçtan itibaren iyileşme yaşamıştır ve her üç grubun karşılaştırılması, bilişsel beceri eğitimi grubunda dikkat, konsantrasyon ve bildirimsel ve çalışma belleği ölçümlerinde iyileşmeler olduğunu ortaya koymuştur.⁵⁹

Egzersiz müdahaleleri, bilişsel ve fiziksel işlevleri ve genel yaşam kalitesini iyileştirmek için tedavi sonrası ortamda da giderek daha fazla kullanılmaktadır.⁶⁰ ancak kanser hastalarında nörokognitif fonksiyonları iyileştirmede etkili olduğuna dair kanıtlar şu anda sınırlıdır, çünkü birkaç randomize kontrollü çalışma tamamlanmıştır ve çoğu birincil sonuç olarak bilişsel işlevlerdeki nesnel değişiklikleri ölçmemektedir. Bununla birlikte, küçük kavram kanıtlama çalışmaları motive olmuş hastalarda uygulanabilirliği göstermektedir ve kanser hastalarında fiziksel uygunluk, bilişsel test performansı ve bilişsel semptomlar arasındaki ilişkiyi anlamak için güvenli ve tolere edilebilir egzersiz rejimlerinin daha büyük denemelerinin yapılması gerekmektedir.

Farmakolojik Yaklaşımlar

Kanser tedavisini takiben bilişsel bozukluğun tedavisine yönelik farmakolojik müdahaleler, plasebo kontrollerinin eksikliği, küçük örneklem büyüklüğü ve mevcut çalışmalarda sonuç ölçümlerindeki sınırlamalar gibi bir dizi metodolojik eksiklik nedeniyle mevcut literatür tarafından iyi bir şekilde desteklenmemiştir.⁶¹ Asetilkolinesteraz inhibitörü donepezil, randomize kontrollü bir çalışmada fayda sağladığını göstermiştir, ancak etkileri en ağır bilişsel bozukluğu olan hastalarla sınırlı görünmektedir.⁶¹ Sınırlı kanıtlar

göz önüne alındığında, farmakolojik bir müdahale için öneri bireyselleştirilmeli ve hastanın eksikliklerine özgü faktörlerin yanı sıra hasta tercihini de içermelidir. Dikkat eksikliği bozukluklarını tedavi etmek için rutin olarak kullanılan psikostimülanlar, dikkatin yanı sıra işlem hızı veya yürütme işlevindeki eksiklikler için yardımcı olabilirken, bir asetilkolinesteraz inhibitörü kolinerjik aktiviteye bağlı hafıza eksiklikleri için yardımcı olabilir. Devam eden çalışmalar, kanserden kurtulanlarda bilişsel işlev bozukluğunun yönetimi için yeni farmakoterapötik müdahaleleri test edecektir.

SONUÇ

Merkezi sinir sistemi ve MSS dışı kanserleri olan birçok hasta daha uzun süre hayatta kalsa da başarılı onkolojik sonuç sadece hayatta kalmayı en üst düzeye çıkarmanın yanı sıra işlev ve refahı da sürdürmektedir. Ne yazık ki, nörokognitif fonksiyonların bozulması kanser ve ilgili tedavilerin yaygın bir sonucu olmaya devam etmekte ve hastanın bağımsızlığında ve sağlıklı ilgili yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilendirilmektedir. Buna göre, nörokognitif fonksiyonların değerlendirilmesi ve sağlıklı ilgili yaşam kalitesi envanterleri aracılığıyla bu sonuçların ölçülmesi, kanser tedavisinin net klinik faydasını belirlemek için klinik çalışmalarda kritik öneme sahiptir. Ayrıca, standart uygulamada rutin değerlendirme değerli ve klinik olarak bilgilendirici olabilir. Önemli işlevsel eksiklikler ve semptomlar tanımlanabilir ve müdahale için hedeflenebilir, ancak nörokognitif fonksiyon bozukluğunu önlemenin ve/veya hafifletmenin daha etkili yolları karşılanmamış kritik bir ihtiyaç alanıdır. Son gelişmelere rağmen, gelişmiş preklinik modeller, fizyolojik nörogörüntüleme yöntemlerinin rutin olarak dahil edilmesi ve gelişmiş analitik teknikler yoluyla elde edilen kanserle ilişkili nörolojik işlev bozukluğunun altında yatan spesifik moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, alanı ilerletmek ve klinik bakımı iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Noll KR, Bradshaw ME, Weinberg JS, et al. Relationships between neurocognitive functioning, mood, and quality of life in patients with temporal lobe glioma. *Psychooncology* 2017;26(5):617–624.
- Noll KR, Bradshaw ME, Weinberg JS, et al. Neurocognitive functioning is associated with functional independence in newly diagnosed patients with temporal lobe glioma. *Neurooncol Pract* 2018;5(3):184–193.
- Johnson DR, Sawyer AM, Meyers CA, et al. Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2012;14(6):808–816.
- Meyers CA, Wefel JS. The use of the Mini-Mental State Examination to assess cognitive functioning in cancer trials: No ifs, ands, but, or sensitivity. *Am Soc Clin Oncol* 2003;21(19):3557–3558.
- Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ, et al. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncol* 2008;47(1):63–70.
- Noll KR, Bradshaw ME, Parsons MW, et al. Monitoring of neurocognitive function in the care of patients with brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(7):1–14.
- Noll KR, Ziu M, Weinberg JS, et al. Neurocognitive functioning in patients with glioma of the left and right temporal lobes. *J Neurooncol* 2016;128(2):323–331.
- van Kessel E, Baumfalk AE, van Zandvoort MJ, et al. Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: A systematic review of neurocognitive functioning prior to anti-tumor treatment. *J Neurooncol* 2017;134(1):9–18.
- Noll KR, Walbert T, Wefel JS. Impaired neurocognitive function in glioma patients: From pathophysiology to novel intervention strategies. *Curr Opin Neurol* 2020;33(6):716–722.
- Schimmel WC, Gehring K, Hanssens PE, et al. Cognitive functioning and predictors thereof in patients with 1–10 brain metastases selected for stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2019;145(2):265–276.
- Wefel JS, Noll KR, Rao G, et al. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol* 2016;18(12):1656–1663.
- Noll KR, Sullaway C, Ziu M, et al. Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection. *Neuro Oncol* 2015;17(4):580–587.
- Derks J, Kulik S, Wesseling P, et al. Understanding cognitive functioning in glioma patients: The relevance of IDH-mutation status and functional connectivity. *Brain Behav* 2019;9(4):e01204.
- Olson B, Marks DL. Pretreatment cancer-related cognitive impairment— Mechanisms and outlook. *Cancers* 2019;11(5):687.
- van der Willik KD, Hauptmann M, Józ'wiak K, et al. Trajectories of cognitive function prior to cancer diagnosis: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(5):480–488.
- Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, et al. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol* 2017;13(1):52–64.
- Steinworth S, Wenz F, Wildermuth S, et al. Cognitive function in patients with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery: Prospective long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1430–1437.
- Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1049–1060.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(4):401–409.
- Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlated with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1260–1266.
- Brown PD, Chung C, Liu DD, et al. A prospective phase II randomized trial of proton radiotherapy vs intensity-modulated radio-

- therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1337–1347.
22. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive ve radiographic changes related to radiotherapy: Initial prospective findings. *Neurology* 2002; 59(1):40–48.
 23. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: A North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1175–1183.
 24. Wilke C, Grosshans D, Duman J, et al. Radiation-induced cognitive toxicity: Pathophysiology ve interventions to reduce toxicity in adults. *Neuro Oncol* 2018;20(5):597–607.
 25. Connor M, Kim MM, Cao Y, et al. Precision radiotherapy for gliomas: Implementing novel imaging biomarkers to improve outcomes with patient-specific therapy. *Cancer J* 2021;27(5):353–363.
 26. Ng JCH, See AAQ, Ang TY, et al. Effects of surgery on neurocognitive function in patients with glioma: A meta-analysis of immediate post-operative ve long-term follow-up neurocognitive outcomes. *J Neurooncol* 2019;141(1):167–182.
 27. Noll KR, Chen HS, Wefel JS, et al. Alterations in functional connectomics associated with neurocognitive changes following glioma resection. *Neurosurgery* 2021;88(3):544–551.
 28. Rossi M, Ambrogio F, Gay L, et al. Is supratotal resection achievable in low-grade gliomas? Feasibility, putative factors, safety, ve functional outcome. *J Neurosurg* 2019;132(6):1692–1705.
 29. Meskal I, Gehring K, Rutten G-JM, et al. Cognitive functioning in meningioma patients: A systematic review. *J Neurooncol* 2016;128(2):195–205.
 30. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, ve management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019;30(12):1925–1940.
 31. van Dam FS, Boogerd W, Schagen SB, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(3):210–218.
 32. Mayo SJ, Lustberg M, M Dhillon H, et al. Cancer-related cognitive impairment in patients with non-central nervous system malignancies: An overview for oncology providers from the MASCC Neurological Complications Study Group. *Support Care Cancer* 2021;29(6):2821–2840.
 33. Jim HS, Phillips KM, Chait S, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(29):3578–3587.
 34. Mandelblatt JS, Ahles TA, Lippman ME, et al. Applying a life course biological age framework to improving the care of individuals with adult cancers: Review ve research recommendations. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1692–1699.
 35. Dias-Carvalho A, Ferreira M, Ferreira R, et al. Four decades of chemotherapy-induced cognitive dysfunction: Comprehensive review of clinical, animal ve in vitro studies, ve insights of key initiating events. *Arch Toxicol* 2022;96(1):11–78.
 36. Palmer JL, Trotter T, Joy AA, et al. Cognitive effects of tamoxifen in pre-menopausal women with breast cancer compared to healthy controls. *J Cancer Surviv* 2008;2(4):275–282.
 37. Van Dyk K, Crespi CM, Bower JE, et al. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer* 2019;125(5):681–689.
 38. Underwood E, Rochon P, Moineddin R, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(2):299–310.
 39. Schilder C, Seynaeve C, Linn S, et al. Effects of tamoxifen ve exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with early breast cancer: Results from the TEAM trial neuropsychological side study. *Cancer Res* 2009;69(2 Suppl):1133.
 40. Ganz PA, Van Dyk K. Cognitive impairment in patients with breast cancer: Understanding the impact of chemotherapy ve endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1871.
 41. Andela CD, Matte R, Jazet IM, et al. Effect of androgen deprivation therapy on cognitive functioning in men with prostate cancer: A systematic review. *Int J Urol* 2021;28(8):786–798.
 42. McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2014;22(8):2271–2280.
 43. Marandino L, Vignani F, Buttigliero C, et al. Evaluation of cognitive function in trials testing new-generation hormonal therapy in patients with prostate cancer: A systematic review. *Cancers* 2020;12(9):2568.
 44. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659–668.
 45. McGinnis GJ, Friedman D, Young KH, et al. Neuroinflammatory ve cognitive consequences of combined radiation ve immunotherapy in a novel preclinical model. *Oncotarget* 2017;8(6):9155.
 46. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome ve neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–638.
 47. Belin C, Devic P, Aygnac X, et al. Description of neurotoxicity in a series of patients treated with CAR T-cell therapy. *Sci Rep* 2020;10(1):1–9.
 48. Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(1):34–43.
 49. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1429–1437.
 50. Duman JG, Dinh J, Zhou W, et al. Memantine prevents acute radiation-induced toxicities at hippocampal excitatory synapses. *Neuro Oncol* 2018;20(5):655–665.
 51. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333–1341.
 52. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1019–1029.
 53. Lu D, Andersson TM, Fall K, et al. Clinical diagnosis of mental disorders immediately before ve after cancer diagnosis: A nationwide matched cohort study in Sweden. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1188–1196.
 54. Tsimopoulou I, Pasquali S, Howard R, et al. Psychological prehabilitation before cancer surgery: A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4117–4123.
 55. Park HS, Kim CJ, Kwak HB, et al. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity ve mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology* 2018;133:451–461.
 56. Coomans MB, van der Linden SD, Gehring K, et al. Treatment of cognitive deficits in brain tumour patients: Current status ve future directions. *Curr Opin Oncol* 2019;31(6):540–547.
 57. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: A randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3712–3722.
 58. Ferguson RJ, Sigmon ST, Pritchard AJ, et al. A randomized trial of videoconference-delivered cognitive behavioral therapy for survivors of breast cancer with self-reported cognitive dysfunction. *Cancer* 2016;122(11):1782–1791.
 59. Cherrier MM, Higano CS, Gray HJ. Cognitive skill training improves memory, function, ve use of cognitive strategies in cancer survivors. *Support Care Cancer* 2022;30(1):711–720.
 60. Gerritsen JK, Vincent AJ. Exercise improves quality of life in patients with cancer: A systematic review ve meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2016;50(13):796–803.
 61. Karschnia P, Parsons MW, Dietrich J. Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. *Lancet Oncol* 2019;20(2):e92–e102.

98 Kansere Bağlı Ağrının Yönetimi

Lauren Chiec ve Judith A. Paice

Çeviren : Eda Eylemer Mocan

GİRİŞ

Ağrının tanımlanması ve yönetimi, kanser hastalarına bakım veren kişiler için olmazsa olmaz bir yetenektir. Ağrı, bireyin yaşam kalitesinin tüm yönlerini etkileyen ve korkulan bir durum olmaya devam etmektedir. Kanser ağrısını kontrol altına almak için çok çeşitli müdahaleler kullanılmasına rağmen ağrı hala daha hastalar için önemli bir semptom olmaya devam etmektedir. Geniş kapsamlı sistemik bir derlemede, araştırmacılar kanser tedavisi alan hastaların yaklaşık %55'inin ağrı yaşadığını, metastatik ya da ileri evre hastalıkta prevalansın %66.4 olduğunu buldular.¹ Bu derlemede tüm hastaların %38'inde orta-ciddi ağrı olduğu rapor edildi. Asıl üzücü olan kısım önceki sistemik derlemede de 10 yıl öncesinde kanser hastalarının benzer ağrılara sahip olduğu bulunmuştu.² Çeşitli klinik kılavuzları kapsamlı ağrı yönetimi için geliştirilmekte.³⁻⁶ Kanser ağrısının güvenli ve etkili bir şekilde ele alınması etik bir zorunluluktur ve onkoloji ile ilgilenenlerin büyük çoğunluğu kendilerini bu ilkelere adanmıştır. Yine de bu semptom neden bu kadar belirgin olmaya devam ediyor?

Kanser ağrısının devam eden kalıcılığının bir nedeni de kanser tedavilerinin olağanüstü başarısı, hastaların daha uzun yaşaması ve çoğunun malignitesinin kür olmasıdır. Ancak bu başarı beraberinde kemoterapi ile ilişkili periferik nöropati, graft versus host hastalığı ve çeşitli bazı tedavi toksisitelerini beraberinde getirir. Ek olarak kanserle savaşımların artık daha uzun yaşamları nedeniyle, hastalarda yaşam kalitelerini bozabilen yaşa bağlı bir takım ağrı sendromları da gelişebilmektedir.

Toplumsal olaylar, kanser ağrısının prevalansına önemli ve olumsuz katkıda bulunmaktadır. Eşi benzeri görülmemiş opioid salgını, akıllarda büyük bir yer tutmakta ve pek çok kişi bu fenomenin ortaya çıkardığı acıya tanık olmaktadır. Ayrıca, COVID-19 pandemisinin yarattığı sosyal izolasyon ve diğer negatif etkiler son 12 aylık dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç ilişkili ölümleri hızlandırarak 100.000'in üzerine çıkardı.⁷ Bu durum halk sağlığı acili olarak düşünülmüş ve düzelmesi konusunda dramatik çabalara ihtiyaç duyulmuştur.

Ne yazık ki, ilaç ilişkili ölümleri kontrol etme çabaları, kanser ağrısı olan kişiler için istenmeyen sonuçlara yol açmıştır.^{8,9} Azalan opioid üretimi, kısıtlara yol açarak temel ilaçlara erişimi sınırlandırmakta veya geciktirmektedir.¹⁰ Sigorta şirketlerinin öncelikli olarak ruhsatlandırma gereksinimleri gecikmelere, formül seçeneklerinin sınırlandırılmasına ve hastalar için yüksek ek ödemelerin artmasına sebep olurken onkolojide görev yapan kişilerin de külfetli evrak işlerini tamamlaması için gereken süreyi arttırır.¹¹ Opioidlerin reçetelenmesine yönelik düzenleme ve yasal işlem korkusu konusundaki artan endişe, onkologların reçetelerini etkilemiştir.¹² Yüksek opioid ölüm oranlarına sahip kırsal bir bölgede yaşayan 4.000'den fazla kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %60'ından fazlası hiçbir zaman usulüne uygun opioid reçetesi almamıştır.¹³ Birkaç çalışmada onkologlar tarafından yazılan reçetelerde morfin eş-değeri günlük doz (MEDD)'da verilen opioidlerinin dozlarının daha

az olduğu rapor edildi.^{14,15} Bir çalışma, kanser ilişkili kemik metastazi olan kişilerde MEDD'e göre dozların 78 mg'den 40 mg'ye azaldığını ve 2011'den 2017'ye kadar geçen sürede %37 azalma olduğunu ortaya koydu. Bir başka büyük çalışma da kötü prognozlu kanserli hastalarda daha az kişinin uzun etkili opioid aldığı ve MEDD'de 85,6 mg'den 64,6 mg'ye düştüğünü buldu.¹⁶ Bu bulgularla ilişkili olarak, 2007'den 2017'ye kadar ağrıyla ilgili acil servis ziyaretlerindeki artış %13,2'den %50,8'e yükseldi.

Hastaların tüm bu etkilerin kesişimini hissetmeleri şaşırtıcı değildir. Kanserli insanlar ve sevdikleri, bağımlılık korkusu gibi karmaşık ve çelişkili duyguların yanı sıra bu erişim sorunlarının ve opioidler hakkında olumsuz medya mesajlarının bir sonucu olarak damgalanma ve suçluluk yaşadıklarını bildirmektedirler. Birçoğu, klinisyenlerle ağrı hakkında tartışmaktan kaçınarak, dozları atlayarak veya opioid dozlarını azaltarak bu engellere yanıt verir.^{17,18} Tüm bu eylemler de yetersiz ağrı kontrolüne katkıda bulunmaktadır.

Kanser hastalarına güvenli ve etkili ağrı yönetimi sağlamanın önündeki bu önemli ve görünüşte ezici engelleri nasıl aşabiliriz? Bu bölüm, kapsamlı kanser ağrısı yönetimi sağlamak için çalışan onkoloji hekimlerine bilgi sağlarken mevcut kanıtlarımızdaki boşlukları belirleyecek ve savunuculuğun gerekli olduğu alanları açıklayacaktır.

DEĞERLENDİRME

Ağrının Tipi

Kapsamlı ağrı değerlendirmesi yaparken (ağrı değerlendirmesi, fonksiyonel bozukluk, stres, fiziksel, psikolojik, sosyal durumu etkileyen ruhsal faktörler), kanser tedavisi öyküsü, komorbiditeleri, psikososyal ve psikiyatrik öyküsü ile birlikte ele almak gerekir.^{6,19} Kanser ağrısında etkili bir rahatlamada ilk adım ağrının tipini ve ilgili ayırıcı tanıları net olarak ortaya koymak ile başlar.^{3,20} Kanser ağrıları; etiyojisi, süresi, niteliği ve yoğunluğu dahil olmak üzere çeşitli şekillerde tanımlanır (Tablo 98.1). Bu veriler, kanser tedavilerinin

TABLO 98.1

Kanser Ağrısının Kategorizasyonu

Etyoloji	Zamanlama	Kalite ve Mekanizma	Yoğunluk
Kanserle ilgili	Akut	Nosiseptif	Hafif orta
Tedaviyle ilgili	Kronik	Nöropatik	Orta
Kanser veya tedavisiyle ilgisi yok	Akut kronik	Visseral	Şiddetli

sürekliliği eğitim gereklidir. Trajik opioid kullanımı salgını ve bunun sonucunda ortaya çıkan ölümler ile yürek burkan COVID-19 salgını dahil olmak üzere güncel tıbbi olayların etkisi, zaman içinde gelişerek kanser hastalarının ağrı yönetimini etkileyecektir. Kanser ağrısının altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için araştırmalara şiddetle ihtiyaç var çünkü bu bilimsel bulgular nihayetinde

ağrıyı hafifletmek için hedefe yönelik müdahalelere yol açacaktır. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerle ilgili kanıtlardaki boşlukları doldurmak için de çalışmalara ihtiyaç vardır. Savunuculuk, kanser hastalarının rahatlamasını engelleyen çok sayıda engelin açık bir şekilde farkında olmayı ve bu engellerin üstesinden gelmek için güçlü bir kararlılığı gerektirir.

KAYNAKLAR

- van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review ve meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–1090.e1079. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437–1449. doi:10.1093/annonc/mdm056.
- PDQ Supportive ve Palliative Care Editorial Board. Cancer Pain (PDQ): Health Professional Version. 2022 Jun 28. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
- World Health Organization. WHO Guidelines for the Pharmacological ve Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults ve Adolescents Geneva, 2018.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv166–iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.
- Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain* 2019;23(4):660–668. doi:10.1002/ejp.1346.
- Drug Overdose Deaths in U.S. Top 100,000 Annually, https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2021/20211117.htm. Accessed November 30, 2021.
- Paice JA. Navigating cancer pain management in the midst of the opioid epidemic. *Oncology (Williston Park)* 2018;32(8):386–390, 403.
- Paice JA. Cancer pain management ve the opioid crisis in America: How to reserve hard-earned gains in improving the quality of cancer pain management. *Cancer* 2018;124(12):2491–2497. doi:10.1002/cncr.31303.
- Bruera E. Parenteral opioid shortage—treating pain during the opioid overdose epidemic. *N Engl J Med* 2018;379(7):601–603. doi:10.1056/NEJMp1807117.
- Vidal M, Reddy A, Rodriguez E, et al. Challenges to opioid prescription access among patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2019;22(2):121–122. doi:10.1089/jpm.2018.0577.
- Page R, Blanchard E. Opioids ve cancer pain: Patients' needs ve access challenges. *J Oncol Pract* 2019;15(5):229–231. doi:10.1200/JOP.19.00081.
- LeBaron VT, Camacho F, Balkrishnan R, et al. Opioid epidemic or pain crisis? Using the Virginia all payer claims database to describe opioid medication prescribing patterns ve potential harms for patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019;15(12):e997–e1009. doi:10.1200/JOP.19.00149.
- Haider A, Zhukovsky DS, Meng YC, et al. Opioid prescription trends among patients with cancer referred to outpatient palliative care over a 6-year period. *J Oncol Pract* 2017;13(12):e972–e981. doi:10.1200/JOP.2017.024901.
- Zhang H, Paice J, Portenoy R, et al. Prescription opioids dispensed to patients with cancer with bone metastasis: 2011–2017. *Oncologist* 2021;26(10):e1890–e1892. doi:10.1002/onco.13898.
- Enzinger AC, Ghosh K, Keating NL, et al. US trends in opioid access among patients with poor prognosis cancer near the end-of-life. *J Clin Oncol* 2021;39(26):2948–2958. doi:10.1200/JCO.21.00476.
- Azizoddin DR, Knoerl R, Adam R, et al. Cancer pain self-management in the context of a national opioid epidemic: Experiences of patients with advanced cancer using opioids. *Cancer* 2021;127(17):3239–3245. doi:10.1002/cncr.33532.
- Wright EM, El-Jawhri A, Temel JS, et al. Patient patterns ve perspectives on using opioid regimens for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2019;57(6):1062–1070. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.02.023.
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3325–3345. doi:10.1200/JCO.2016.68.5206.
- Arthur J, Reddy A. Opioid prescribing in an opioid crisis: What basic skills should an oncologist have regarding opioid therapy? *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(5):39. doi:10.1007/s11864-019-0636-3.
- Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011(9784);377:2236–2247. doi:10.1016/S0140-6736(11)60236-5.
- McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: A critical review. *Psychol Med* 1988;18(4):1007–1019. doi:10.1017/s0033291700009934.
- McGuire DB, Kaiser KS, Haisfield-Wolfe ME, et al. Pain assessment in noncommunicative adult palliative care patients. *Nurs Clin North Am* 2016;51(3):397–431. doi:10.1016/j.cnur.2016.05.009.
- Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer ve other diseases. *Pain* 1983;17(2):197–210. doi:10.1016/0304-3959(83)90143-4.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties ve scoring methods. *Pain* 1975;1(3):277–299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5.
- Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer* 2000;88:2164–2171. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000501)88:9<2164::aid-cncr24>3.0.co;2-5.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment Of Cancer Therapy scale: Development ve validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570–579. doi:10.1200/JCO.1993.11.3.570.
- Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative ve quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 1997;50(4):441–450. doi:10.1016/s0895-4356(96)00428-3.
- Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318(2):197–198. doi:10.1001/jama.2017.7156.
- Portenoy RK. The physical examination in cancer pain assessment. *Semin Oncol Nurs* 1997;13(1):25–29. doi:10.1016/s0749-2081(97)80046-0.
- Van Seville YZ, Stansborough R, Wardill HR, et al. Management of mucositis during chemotherapy: From pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep* 2015;17(11):50. doi:10.1007/s11912-015-0474-9.
- Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: Prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1472–1478. doi:10.1200/JCO.2010.33.0308.
- Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: A double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1463–1472. doi:10.1016/S1470-2045(15)00199-0.
- Moore DC, Pellegrino AE. Pegfilgrastim-induced bone pain: A review on incidence, risk factors, ve evidence-based management. *Ann Pharmacother* 2017;51(9):797–803. doi:10.1177/1060028017706373.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1739–1747. doi:10.1200/JCO.2013.52.4629.
- Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: A newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist* 2017;22(6):627–630. doi:10.1634/theoncologist.2016-0390.
- Ventafredda V, Saita L, Ripamonti C, et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7:93–96.
- Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). StatPearls. Treasure Island (FL), 2021.

40. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD012638. doi:10.1002/14651858.CD012638.pub2.
41. Gerriets V, Anderson J, Nappe TM. Acetaminophen. StatPearls. *Treasure Island (FL)*, 2021.
42. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD012637. doi:10.1002/14651858.CD012637.pub2.
43. Huang R, Jiang L, Cao Y, et al. Comparative efficacy of therapeutics for chronic cancer pain: A Bayesian network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(20):1742–1752. doi:10.1200/JCO.18.01567.
44. Twycross R, Pace V, Mihalyo M, et al. Acetaminophen (paracetamol). *J Pain Symptom Manage* 2013;46:747–755. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.08.001.
45. Magee DJ, Jhanji S, Poulogiannis G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ve pain in cancer patients: A systematic review ve reappraisal of the evidence. *Br J Anaesth* 2019;123(2):e412–e423. doi:10.1016/j.bja.2019.02.028.
46. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728–738. doi:10.1038/ajg.2009.115.
47. Coxib ve traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N. Vascular ve upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769–779. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
48. Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2015;49(2):161–172. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.05.021.
49. Mercadante S, Tirelli W, David F, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: A randomized controlled study. *Clin J Pain* 2010;26(9):794–797. doi:10.1097/ajp.0b013e3181ecd895.
50. Corli O, Floriani I, Roberto A, et al. Are strong opioids equally effective ve safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016;27(6):1107–1115. doi:10.1093/annonc/mdw097.
51. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(4):CD003868. doi:10.1002/14651858.CD003868.pub4.
52. Morphine Sulfate Tablets [package insert]. Columbus, OH: Roxane Laboratories, Inc.; 2012.
53. Hermens JM, Ebertz JM, Hanifan JM, et al. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl, ve oxycodone. *Anesthesiology* 1985;62(2):124–129. doi:10.1097/00000542-198502000-00005.
54. Babul N, Darke AC, Hagen N. Hydromorphone metabolite accumulation in renal failure. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(3):184–186. doi:10.1016/0885-3924(94)00121-Z.
55. Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(10):CD010270. doi:10.1002/14651858.CD010270.pub2.
56. Morley JS, Bridson J, Nash TP, et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: A double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17(7):576–587. doi:10.1191/0269216303pm815oa.
57. Davis MP. Methadone does not block NMDA receptors. *J Pain Symptom Manage* 2021;62(3):e7–e8. doi:10.1016/j.jpainsymman.2021.05.014.
58. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: What is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998;16(10):3216–3221. doi:10.1200/JCO.1998.16.10.3216.
59. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone ve with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(9):CD006601. doi:10.1002/14651858.CD006601.pub4.
60. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5(5):CD012508. doi:10.1002/14651858.CD012508.pub2.
61. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2007;27(1):75–83. doi:10.2165/00044011-200727010-00007.
62. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD011460. doi:10.1002/14651858.CD011460.pub2.
63. Poulain P, Denier W, Douma J, et al. Efficacy ve safety of transdermal buprenorphine: A randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(2):117–125. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.09.011.
64. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain ve palliative care. *Palliat Med* 2006;20(1):s25–30.
65. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics ve syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004;18(3):177–183. doi:10.1191/0269216304pm890oa.
66. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, et al. Safe ve appropriate use of methadone in hospice ve palliative care: Expert consensus white paper. *J Pain Symptom Manage* 2019;57(3):635–645.e634. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.12.001.
67. US Department of Health ve Human Services. HHS Guide for Clinicians on the Appropriate Dosage Reduction or Discontinuation of Long-Term Opioid Analgesics; 2019. https://www.hhs.gov/opioids/sites/default/files/2019-10/Dosage_Reduction_Discontinuation.pdf. Accessed Novem-ber 30, 2021.
68. Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother* 2005;39(4):727–731. doi:10.1345/aph.1E309.
69. Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(5):369–372. doi:10.1016/s0885-3924(01)00249-4.
70. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358(22):2332–2343. doi:10.1056/NEJMoa0707377.
71. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100(4):851–858. doi:10.1002/cncr.20028.
72. Jones CM, Compton W, Vythilingam M, et al. Naloxone co-prescribing to patients receiving prescription opioids in the Medicare Part D program, United States, 2016–2017. *JAMA* 2019;322(5):462–464. doi:10.1001/jama.2019.7988.
73. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1–49. doi:10.15585/mmwr.r6501e1.
74. Guy GP Jr, Haegerich TM, Evans ME, et al. Vital signs: Pharmacy-based naloxone dispensing—United States, 2012–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(31):679–686. doi:10.15585/mmwr.mm6831e1.
75. Silvestre J, Reddy A, de la Cruz M, et al. Frequency of unsafe storage, use, ve disposal practices of opioids among cancer patients presenting to the emergency department. *Palliat Support Care* 2017;15(6):638–643. doi:10.1017/S1478951516000158.
76. Reddy A, de la Cruz M, Rodriguez EM, et al. Patterns of storage, use, ve disposal of opioids among cancer outpatients. *Oncologist* 2014;19(7):780–785. doi:10.1634/theoncologist.2014-0071.
77. de la Cruz M, Reddy A, Balankari V, et al. The impact of an educational program on patient practices for safe use, storage, ve disposal of opioids at a comprehensive cancer center. *Oncologist* 2017;22(1):115–121. doi:10.1634/theoncologist.2016-0266.
78. Reddy A, de la Cruz M. Safe opioid use, storage, ve disposal strategies in cancer pain management. *Oncologist* 2019;24(11):1410–1415. doi:10.1634/theoncologist.2019-0242.
79. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, ve quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359–1367. doi:10.1001/jama.2013.2813.
80. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive duloxetine for cancer-related neuropathic pain nonresponsive or intolerant to opioid-pregabalin therapy: A randomized controlled trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage* 2019;58(4):645–653. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020.
81. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(8):CD011091. doi:10.1002/14651858.CD011091.pub2.
82. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5(6):357–368. doi:10.1177/2045125315612334.
83. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57(9):1583–1588. doi:10.1212/wnl.57.9.1583.
84. Semenchuk MR, Davis B. Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain: An open-label study. *Clin J Pain* 2000;16(1):6–11. doi:10.1097/00002508-200003000-00002.
85. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: A randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2909–2917. doi:10.1200/JCO.2004.08.141.
86. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, ve pregabalin in neuropathic cancer pain: A prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J*

- Hosp Palliat Care* 2012;29(3):177–182. doi:10.1177/1049909111412539.
87. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin ve an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: A randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(2):183–189. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.11.013.
 88. Jiang J, Li Y, Shen Q, et al. Effect of pregabalin on radiotherapy-related neuropathic pain in patients with head ve neck cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(2):135–143. doi:10.1200/JCO.18.00896.
 89. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med* 2010;11(3):456–465. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00796.x.
 90. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, ve the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017;14(10):e1002396. doi:10.1371/journal.pmed.1002396.
 91. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, et al. Pregabalin ve the risk for opioid-related death: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2018;169(10):732–734. doi:10.7326/M18-1136.
 92. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: Systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):553–559. doi:10.1177/0269216310378546.
 93. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: Beneficial ve adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013;46(4):581–590.e581. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.10.230.
 94. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review ve meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
 95. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69(7–8):751–754.
 96. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: Evaluation of pain ve quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7(5):590–597. doi:10.1200/JCO.1989.7.5.590.
 97. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(4):CD010756. doi:10.1002/14651858.CD010756.pub2.
 98. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review ve meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456–2473. doi:10.1001/jama.2015.6358.
 99. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain ve an overview of general harms: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;167(5):319–331. doi:10.7326/M17-0155.
 100. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, et al. Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review ve meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10(1):14–24. doi:10.1136/bmjspcare-2019-002032.
 101. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: The role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(4):462–472. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.01.001.
 102. Hoskin P, Sundar S, Reczko K, et al. A multicenter randomized trial of ibandronate compared with single-dose radiotherapy for localized metastatic bone pain in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(10):djv197. doi:10.1093/jnci/djv197.
 103. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer ve bone metastases: Results from a randomized, double-blind study of denosumab ve zoledronic acid. *Cancer* 2013;119(4):832–838. doi:10.1002/cncr.27789.
 104. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications ve quality of life in advanced breast cancer: Results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4841–4849. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3310.
 105. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: Assessment ve management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer* 2015;23(4):1157–1168. doi:10.1007/s00520-014-2525-4.
 106. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–822. doi:10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
 107. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: Results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012;23(12):3045–3051. doi:10.1093/annonc/mds175.
 108. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005(4):CD003345. doi:10.1002/14651858.CD003345.pub2.
 109. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(6):1073–1074. doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.09.005.
 110. Yomiya K, Matsuo N, Tomiyasu S, et al. Baclofen as an adjuvant analgesic for cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2009;26(2):112–118. doi:10.1177/1049909108327968.
 111. Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E. Chronic administration of ketamine for analgesia. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21(1):7–14.
 112. Jackson K, Ashby M, Howell D, et al. The effectiveness ve adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. *J Palliat Care* 2010;26(3):176–183.
 113. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: A randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(4):246–252. doi:10.1016/s0885-3924(00)00194-9.
 114. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6(6):CD003351. doi:10.1002/14651858.CD003351.pub3.
 115. Okamoto Y, Tsuneto S, Tanimukai H, et al. Can gradual dose titration of ketamine for management of neuropathic pain prevent psychotomimetic effects in patients with advanced cancer? *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:450–454. doi:10.1177/1049909112454325.
 116. Derry S, Lloyd R, Moore RA, et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007393. doi:10.1002/14651858.CD007393.pub2.
 117. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(5):539–547. doi:10.1200/JCO.2011.37.0437.
 118. Turk DC. Cognitive-behavioral approach to the treatment of chronic pain patients. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:573–579. doi:10.1016/s1098-7339(03)00392-4.
 119. Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress ve pain in breast cancer patients: A meta-analysis. *J Behav Med* 2006;29(1):17–27. doi:10.1007/s10865-005-9036-1.
 120. Johannsen M, O'Connor M, O'Toole MS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy on late post-treatment pain in women treated for primary breast cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3390–3399. doi:10.1200/JCO.2015.65.0770.
 121. Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell LC. Psychological approaches to understanding ve treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601–630. doi:10.1146/annurev.psych.56.091103.070302.
 122. Pinto-Carral A, Molina AJ, de Pedro A, et al. Pilates for women with breast cancer: A systematic review ve meta-analysis. *Complement Ther Med* 2018;41:130–140. doi:10.1016/j.ctim.2018.09.011.
 123. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(6):1140–1153. doi:10.1016/j.apmr.2015.01.006.
 124. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26(4):1019–1028. doi:10.1007/s00520-017-4013-0.
 125. Dhawan S, Andrews R, Kumar L, et al. A randomized controlled trial to assess the effectiveness of muscle strengthening ve balancing exercises on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain ve quality of life among cancer patients. *Cancer Nurs* 2020;43(4):269–280. doi:10.1097/NCC.0000000000000693.
 126. Robb K, Oxberry SG, Bennett MI, et al. A Cochrane systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(4):746–753. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.03.022.
 127. Moon JY, Kurihara C, Beckles JP, et al. Predictive factors associated with success ve failure for Calmare (Scrambler) therapy: A multicenter analysis. *Clin J Pain* 2015;31(8):750–756. doi:10.1097/AJP.0000000000000155.
 128. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4–12. doi:10.1016/j.prro.2016.08.001.
 129. Hird A, Chow E, Zhang L, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: Results from three Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):193–197. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.044.
 130. van der Linden YM, Westhoff PG, Stellato RK, et al. Dexamethasone for the prevention of a pain flare after palliative radiation therapy for

- painful bone metastases: The multicenter double-blind placebo-controlled 3-armed randomized Dutch DEXA study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(3): 546–553. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.007.
131. Fabregat C, Almendros S, Navarro-Martin A, et al. Pain flare-effect prophylaxis with corticosteroids on bone radiotherapy treatment: A systematic review. *Pain Pract* 2020;20(1):101–109. doi:10.1111/papr.12823.
 132. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798–804. doi:10.1093/jnci/dji139.
 133. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(5):678–686. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.023.
 134. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 ve survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–223. doi:10.1056/NEJMoa1213755.
 135. Health Quality Ontario. Vertebral augmentation involving vertebroplasty or kyphoplasty for cancer-related vertebral compression fractures: A systematic review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(11):1–202.
 136. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(3):225–235. doi:10.1016/S1470-2045(11)70008-0.
 137. Vranken JH, Zuurmond WW, de Lange JJ. Continuous brachial plexus block as treatment for the Pancoast syndrome. *Clin J Pain* 2000;16(11):327–333. doi:10.1097/00002508-200012000-00009.
 138. Patt RB. *Cancer Pain*. Lippincott; 1993:650.
 139. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(3):CD007519. doi:10.1002/14651858.CD007519.pub2.
 140. Amr YM, Makharita MY. Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: A prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(5):944–956.e942. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.01.015.
 141. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3541–3546. doi:10.1200/JCO.2010.32.2750.
 142. Robertson DH. Transsacral neurolytic nerve block. An alternative approach to intractable perineal pain. *Br J Anaesth* 1983;55(9):873–875. doi:10.1093/bja/55.9.873.
 143. Hong D, Andren-Sandberg A. Punctate midline myelotomy: A minimally invasive procedure for the treatment of pain in inextirpable abdominal and pelvic cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(1):99–109. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.06.012.
 144. Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain, drug-related toxicity, ve survival. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4040–4049. doi:10.1200/JCO.2002.02.118.
 145. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, et al. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, ve possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Ann Oncol* 2005;16(5):825–833. doi:10.1093/annonc/mdi156.
 146. Myers J, Chan V, Jarvis V, et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: A systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18(2): 137–149. doi:10.1007/s00520-009-0784-2.
 147. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: A cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg* 2002;97(4):803–810. doi:10.3171/jns.2002.97.4.0803.
 148. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices ve guidelines. *Neuromodulation* 2017;20(2):96–132. doi:10.1111/ner.12538.
 149. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(2):167–176. doi:10.1001/jama.2018.8907.
 150. Mao JJ, Liou KT, Baser RE, et al. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors: The PEACE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(5):720–727. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0310.
 151. Dai L, Liu Y, Ji G, et al. Acupuncture ve derived therapies for pain in palliative cancer management: Systematic review ve meta-analysis based on single-arm ve controlled trials. *J Palliat Med* 2021;24(7):1078–1099. doi:10.1089/jpm.2020.0405.
 152. Yang J, Wahner-Roedler DL, Zhou X, et al. Acupuncture for palliative cancer pain management: Systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11(3):264–270. doi:10.1136/bmjspcare-2020-002638.
 153. He Y, Guo X, May BH, et al. Clinical evidence for association of acupuncture ve acupressure with improved cancer pain: A systematic review ve meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6(2):271–278. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5233.
 154. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, et al. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(10):CD007753. doi:10.1002/14651858.CD007753.pub3.
 155. Tsai CL, Liu LC, Liao CY, et al. Yoga versus massage in the treatment of aromatase inhibitor-associated knee joint pain in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Sci Rep* 2021;11(1):14843. doi:10.1038/s41598-021-94466-0.
 156. Carson JW, Carson KM, Olsen M, et al. Yoga practice predicts improvements in day-to-day pain in women with metastatic breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2021;61(6):1227–1233. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.10.009.
 157. Eyigor S, Uslu R, Apaydin S, et al. Can yoga have any effect on shoulder ve arm pain ve quality of life in patients with breast cancer? A randomized, controlled, single-blind trial. *Complement Ther Clin Pract* 2018;32:40–45. doi:10.1016/j.ctcp.2018.04.010.
 158. Osypuk K, Ligibel J, Giobbie-Hurder A, et al. Qigong mind-body exercise as a biopsychosocial therapy for persistent post-surgical pain in breast cancer: A pilot study. *Integr Cancer Ther* 2020;19:1534735419893766. doi:10.1177/1534735419893766.
 159. Blackburn L, Hill C, Lindsey AL, et al. Effect of foot reflexology ve aromatherapy on anxiety ve pain during brachytherapy for cervical cancer. *Oncol Nurs Forum* 2021;48(3):265–276. doi:10.1188/21.ONF.265-276.
 160. Keenan A, Keithley JK. Integrative review: Effects of music on cancer pain in adults. *Oncol Nurs Forum* 2015;42(6):E368–375. doi:10.1188/15.ONF.E368-E375.
 161. Huang J, Liu H, Chen J, et al. The effectiveness of tai chi in patients with breast cancer: An overview of systematic reviews ve meta-analyses. *J Pain Symptom Manage* 2021;61(5):1052–1059. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.10.007.
 162. Compton P, Chang YP. Substance abuse ve addiction: Implications for pain management in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):203–209. doi:10.1188/17.CJON.203-209.
 163. Arthur J, Edwards T, Lu Z, et al. Health care provider attitudes, beliefs, ve perceived confidence in managing patients with cancer pain ve non-medical opioid use. *J Pain Symptom Manage* 2020;61(1):128–135.e6. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.06.040.
 164. Paice JA. Under pressure: The tension between access ve abuse of opioids in cancer pain management. *J Oncol Pract* 2017;13(9):595–596. doi:10.1200/JOP.2017.026120.
 165. Yusuf M, Braun IM, Pirl WF. A systematic review of substance use ve substance use disorders in patients with cancer. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;60:128–136. doi:10.1016/j.genhosppsych.2019.04.016.
 166. Ho P, Rosenheck R. Substance use disorder among current cancer patients: Rates ve correlates nationally in the Department of Veterans Affairs. *Psychosomatics* 2018;59(3):267–276. doi:10.1016/j.psym.2018.01.003.
 167. Yennurajalingam S, Arthur J, Reddy S, et al. Frequency of ve factors associated with nonmedical opioid use behavior among patients with cancer receiving opioids for cancer pain. *JAMA Oncol* 2021;7(3):404–411. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6789.
 168. Paice JA. Risk assessment ve monitoring of patients with cancer receiving opioid therapy. *Oncologist* 2019;24(10):1294–1298. doi:10.1634/theoncologist.2019-0301.
 169. Dev R, Kim YJ, Reddy A, et al. Association between tobacco use, pain expression, ve coping strategies among patients with advanced cancer. *Cancer* 2019;125(1):153–160. doi:10.1002/cncr.31783.
 170. Koyyalagunta D, Bruera E, Aigner C, et al. Risk stratification of opioid misuse among patients with cancer pain using the SOAPP-SF. *Pain Med* 2013;14(5):667–675. doi:10.1111/pme.12100.
 171. Yennurajalingam S, Edwards T, Arthur JA, et al. Predicting the risk for aberrant opioid use behavior in patients receiving outpatient supportive care consultation at a comprehensive cancer center. *Cancer* 2018;124(19):3942–3949. doi:10.1002/cncr.31670.
 172. Martin HD, Modi SS, Feldman SS. Barriers ve facilitators to PDMP IS Success in the US: A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2021;219:108460. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108460.
 173. Tang M, Arthur J, Reddy A, et al. Deficiencies with the use of prescrip-

- tion drug monitoring program in cancer pain management: A report of two cases. *J Palliat Med* 2021;24(5):751–754. doi:10.1089/jpm.2020.0537.
174. Arthur JA. Urine drug testing in cancer pain management. *Oncologist* 2020;25(2):99–104. doi:10.1634/theoncologist.2019-0525.
175. Arthur JA, Edwards T, Lu Z, et al. Frequency, predictors, ve outcomes of urine drug testing among patients with advanced cancer on chronic opioid therapy at an outpatient supportive care clinic. *Cancer* 2016;122(23):3732–3739. doi:10.1002/cncr.30240.
176. Arthur JA, Tang M, Lu Z, et al. Random urine drug testing among patients receiving opioid therapy for cancer pain. *Cancer* 2021(6);127:968–975. doi:10.1002/cncr.33326.
177. Leap KE, Chen GH, Lee J, et al. Identifying prevalence of ve risk factors for abnormal urine drug tests in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2021;62(2):355–363. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.11.033.
178. Barbera L, Seow H, Husain A, et al. Opioid prescription after pain assessment: A population-based cohort of elderly patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1095–1099. doi:10.1200/JCO.2011.37.3068.

99 Besin Desteği

David A. August, Matthew A. Beier, ve Catherine Hambleton Davis
Çevirenler : Meltem Demirtaş Gülmez, Merve Turan

GİRİŞ

Diyet ve beslenme durumu kanserde önemli rol oynar. Diyet faktörleri, tanımlanabilir atfedilebilir kanser risklerinin önemli bileşenleridir^{1,2} ve beslenme tavsiyelerine daha iyi uyularak önemli sayıda yaygın kanserin önlenilebileceği tahmin edilmektedir³. Kansere bağlı malnütrasyon ve kanser kaşeksi, hasta stresine önemli katkıda bulunur. Yetersiz beslenme ve kilo kaybı genellikle kanser hastalarının ölümüne katkıda bulunduğundan, kanserin genellikle *zayıflatıcı bir hastalık* olduğu düşünülür.⁴ Bununla birlikte, aşırı beslenme ayrıca kanser patogenezini ve prognozunu etkiler ve kanser tedavisinin etkinliğini belirler.

Yetersiz beslenme, kanserin ayırt edici özelliğidir. Kanser hastalarının yaklaşık %40'ı kilo kaybı ile başvurur ve yaşam kalitesi ve sağkalımı derinden etkileyen kanser kaşeksi sendromu (KKS), ilerlemiş maligniteleri olan hastaların %80 kadarında gelişebilir.^{5,6} Tanı anında normal vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı azalmış sağkalım için prognostiktir. Ayda %2,75'ten fazla kilo verme oranı da kötü bir prognoza işaret eder.⁷ Kanser hastalarında kilo kaybı semptom stresi (yorgunluk, depresyon ve sosyal geri çekilme dahil), düşük yaşam kalitesi ve artan cerrahi morbidite ile ilişkilidir.^{8,9} Kanser kaşeksi sendromu ile ilişkili progresif yetersiz beslenme, kansere bağlı tüm ölümlerin %25 kadarını oluşturur ve aksi halde hayat kurtaran kanser tedavilerinin uygulanmasını engelleyebilir.¹⁰

Görünüşte paradoksal olarak, aşırı beslenme (vücut kitle indeksi >30 kg/m²), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser ölümlerinin %15'inden fazlasında, hatta genellikle kilo kaybıyla ilişkilendirilen kanserli hastalarda bile atfedilebilir bir nedendir. Obezite, endometrium kanseri, serviks kanseri ve meme kanseri gibi kadın kanserlerinin görülmesinde ve mortalitesinde özellikle önemli bir rol oynar.^{11,12} Kanser mortalitesi ve obezitenin patofizyolojisi arasındaki varsayılan bağlantılar, fizik muayene ve tarama çalışmalarında gecikmiş saptamay; obez hastalarda hassas cerrahi, radyasyon tedavisi ve kemoterapi uygulama zorluğu, etkinliğin azalmasına ve yan etkilerinin artmasına neden olur; lipositlerin steroid ve cinsiyet hormonu metabolizmasındaki rolü; obez hastalarda değişmiş sitokin ortamı; obezitenin proinflatuar ve prooksidan etkileri; ve bağırsak mikrobiyomunun değişiklikleri içermektedir.^{13,14}

Kanser hastalarının beslenme bakımı, yetersiz beslenmenin varlığını ve/veya riskini tanıma hedeflerine odaklanmalıdır; beslenme gereksinimlerinin değerlendirilmesi; etkisiz ve potansiyel olarak zararlı tedavilerden kaçınırken uygun beslenme müdahalelerinin tanımlanması ve uygulanması; fonksiyon ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi; ve etkili antikanser tedavilerini uygulama becerisini geliştirmek amaçlı olmalıdır.

KANSER HASTALARINDA YETERSİZ BESLENME NEDENLERİ

Kanser hastalarında birincil beslenme bozukluğu, iştahı baskılayan ve besinlerin etkin kullanımını engelleyen metabolik ortamdır (Tablo 99.1).^{15,16} Bu iddiayı destekleyen bir dizi gözlem vardır: Parenteral beslenme (PB) desteği, azalan besin alımının veya bağırsak yetmezliğinin üstesinden gelmek için kullanılabilir, ancak bu,

kilo kaybını ve KKS'nin klinik işaretlerini nadiren tersine çevirir; insanlarda basit açlığın klinik ve metabolik özellikleri, kanser hastalarında görülenlerden belirgin şekilde farklıdır; kanser kilo kaybı iştahtaki değişikliklerden önce gelebilir; bazı durumlarda, algılanan iştahsızlık aslında kilo kaybına yanıt olarak gıda alımının adaptif bir şekilde azalmasıdır.^{16,17}

Başta besin ve enerji alımını azaltmak olmak üzere kanser hastalarında kilo kaybına katkıda bulunan diğer faktörler arasında anoreksi, semptom stresi, psikososyal faktörler, tat değişiklikleri (disguzi), gastrointestinal disfonksiyon ve kanser tedavisinin yan etkileri yer alır. Gıda alımını değiştirebilecek kanserle ilişkili semptomlar arasında psikolojik faktörler, ağrı, mide bulantısı, kusma, anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyon yer alır. Tat alma bozukluğu kemoterapi, radyasyon tedavisi ve cerrahinin doğrudan bir yan etkisi olabilir, ancak psikolojik kaynaklı da olabilir (yiyeceklerden kaçınma, beklentisel bulantı ve kusma dahil).¹⁸ Gastrointestinal disfonksiyon kanser hastalarında sık görülür, tümörün doğrudan etkileri (ör., gastrointestinal obstrüksiyon) veya tedavinin yan etkileri veya komplikasyonları ile ilgili olabilir.

TABLO 99.1

Kanser Hastalarında Kilo Kaybı ve Malnütrasyon Mekanizmaları

	Etken	Etki
Azalmış Alım		
Metabolik nedenler	Sitokinler, peptitler ve hormonlar	İştah azalması, kronik inflamatuvar durum ile merkezi aracılı anoreksi
Semptom stresi	Depresyon ve diğer psikolojik faktörler	İştah ve yemeğe ilgede azalma
Kanser tedavisinin yan etkileri	Ağrı, mide bulantısı, kusma, ishal, kabızlık, yorgunluk, disguzi (tat değişikliği), şartlı gıda tiksintisi	İştah ve yemeğe ilgede azalma Ağrılı çiğneme ve yutma
	Gastrointestinal disfonksiyon (obstrüksiyon, dismotilite, fistül, malabsorpsiyon)	Fonksiyonel bağırsak yetmezliği Sıvı ve elektrolit bozuklukları
Değişmiş Metabolizma		
Metabolik nedenler	Sitokinler, peptitler ve hormonlar	Değişmiş enerji metabolizması; fazla harcanan protein, karbonhidrat ve lipid döngüsü; artmış kas, lipid ve visseral katabolizması

Özel Beslenme Formülleri: Bağışıklık Güçlendirici Formüller

Bağışıklığı güçlendirici formüllerin potansiyel faydalarını değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlar hem perioperatif hem de yoğun bakım ünitesi ortamında test edilmiş ve çeşitli arginin, glutamin, RNA ve/veya omega-3 yağ asitleri kombinasyonları içeren enteral formüllerdir. Bulgular değişken olsa da, bu formüller genellikle daha az enfeksiyöz komplikasyon ve postoperatif ortamda daha kısa kalış süreleri ile sonuçlanır. Ancak, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmazlar ve cerrahi olmayan hastalarda kanıtlanmış bir faydaları yoktur.^{68,69}

Beslenme Desteğinin Tümör Büyümesine Etkisi

Tarihsel olarak, beslenme desteğinin tümör büyümesini ve metastazını uyarma potansiyeli konusunda endişe dile getirilmiştir. Fare modellerinde, enerji gereksinimlerinin üzerinde sağlanan PN, tümör büyüme oranını iki kattan fazla artırabilir. İnsanlarda, beslenme desteği sağlanması, tümör hücreleri çoğalmasında ve protein sentezini uyarabilir, ancak bu bulgu tutarlı değildir. Beslenme desteğinin yetersiz beslenen hastalarda kullanıldığında tümör büyümesi ve yayılması üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu gösteren hiçbir klinik sonuç verisi yoktur.⁷⁰ Bununla birlikte, yetersiz beslenme, önemli bir risk oluşturmaktadır. Malnütrisyon veya malnütrisyon riskinin açıkça gösterildiği kanser hastalarında beslenme desteği kullanılmalıdır.

Kanserli Hastalarda Glisemik Kontrol

Hiperglisemi stresli, kritik hastalarda ve beslenme desteği alan hastalarda sıklıkla görülür. Stres hormonlarının yüksek seviyeleri, insülin direncini artıran enflamatuvar sitokinler tarafından sistemik aktivasyon ve karbonhidrat açısından zengin beslenme desteğinin uygulanması dahil olmak üzere birçok faktör (çoğu kanser hastalarında mevcuttur) buna katkıda bulunur.⁷¹ Kanser hastaları da dahil olmak üzere ciddi şekilde hasta olan hastalarda, hiperglisemi oluşumu, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.⁷² Beş büyük çalışma, beslenme desteği alan kritik hastalarda sıkı glisemik kontrolün rolünü araştırmıştır ve özet halinde belirtilmişlerdir.⁷³ Genel olarak, sıkı glukoz kontrolü alan hastalarda mortalite artmıştır (140–200 mg/dL hedefine karşı <100 mg/dL). Bu nedenle, beslenme desteği alan

kritik kanser hastalarında 140 ila 180 mg/dL aralığında bir serum kan şekeri hedeflemek ihtiyatlı görünmektedir.

Antikanser Tedavisi Almayan Hastalarda Palyatif Beslenme Desteği

Aktif olarak antikanser tedavisi almayan ilerlemiş kanserli hastalarda PN desteğinin kullanımı tartışmalıdır.⁷⁴ Şaşırtıcı derecede yaygındır. Fransız hastane koşullarında yetersiz beslenmeyle ilgili 1 günlük bir yaygınlık araştırması, ankete katılan 1.903 kanser hastasının %39'unun yetersiz beslendiğini gösterdi. Metastatik hastalığı olan hastaların %46'sı malnütrisyonduydu ve malnütrisyondlu hastaların yaklaşık %60'ı PN veya EN alıyordu.⁷⁵ Son dönem hastalık ortamında PN desteğinin genellikle boşuna ve zararlı olabileceğine dair kanıtlara rağmen böyledi. Palyatif bir ortamda, evde PN kullanımını değerlendirirken hastanın yaşam kalitesi göz önünde bulundurulmalı birincil faktör olmalıdır. Palyatif amaçlı evde PN'nin faydasını belirlerken, önemli hususlar hastanın tahmini sağkalımını, potansiyel riskleri-faydaları, hastanın ve ailesinin isteklerini içerir. Bu özel ortamda beslenme desteğinin amacı, yaşamı uzatmak ve aşırı acıya neden olan beslenmeyle ilgili semptomları iyileştirmektir. Ölümcül hastalığı olan kanser hastalarında evde PN en sık barsak obstrüksiyonu, malabsorpsiyon, fistül ve radyasyon enteriti olan hastalarda kullanılır. Bir meta-analiz, inoperabl malign barsak obstrüksiyonu nedeniyle PN alan toplam 437 hastayı kapsayan 12 çalışmayı gözden geçirdi ve faydaların sınırlı ve maliyetlerin yüksek olduğu sonucuna vardı.⁷⁶ Bununla birlikte, sağkalıma yönelik bazı öneriler vardı. Evde PN'den potansiyel olarak yararlanan hastalar, performans durumu iyi olanlardır; inoperabl barsak obstrüksiyonu olanlar; beyin, karaciğer ve akciğerler gibi ana organları tutan metastatik hastalıktan minimal semptomları olanlar; ve yavaş hastalık progresyonu olan hastalardır. Tedavi rehberleri, bir hasta aktif antikanser tedavisi için adaya ve/veya hastanın 40 ila 60 günden daha uzun yaşaması bekleniyorsa PN desteğinin sunulması gerektiğini önermektedir.⁷⁴ Ek olarak, evde PN tedavisinde, hastaların günde yaklaşık 24 saat bakıcı desteği olması gerekir. Bu kriterlere uyan çok az hasta vardır. Tartışma olmasına rağmen, sıvı tedavisi bazı hastalarda semptom sıkıntısını hafifletebilir. Ancak bu hastalarda hidrasyon yerine PN kullanılmamalıdır. Karar vermeyi optimize etmek ve bu yaşam sonu ortamında palyatif bakım sunumunu kolaylaştırmak için bu hastalar, aileleri ve klinisyenleri arasında dürüst ve samimi tartışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Willett WC. Diet, nutrition, ve avoidable cancer. *Environ Health Perspect* 1995;103(suppl 8):165–170.
2. McKenzie F, Biessy C, Ferrari P, et al. Healthy lifestyle and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(16):e2850.
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity ve cancer: A global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at dietandcancerreport.org.
4. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974;33(2):568–573.
5. Martin L, Birdsall L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539–1547.
6. Sun L, Quan XQ, Yu S. An epidemiological survey of cachexia in advanced cancer patients ve analysis on its diagnostic ve treatment status. *Nutr Cancer* 2015;67(7):1056–1062.
7. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: Prevalence ve impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(4):400–407.
8. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2012;11:27.
9. Wheelwright SJ, Johnson CD. Patient-reported outcomes in cancer cachexia clinical trials. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9(4):325–332.
10. Penet MF, Bhujwalla ZM. Cancer cachexia, recent advances, ve future directions. *Cancer J* 2015;21(2):117–122.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, ve mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–1638.
12. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness ve cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794–798.
13. Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The host microbiome regulates ve maintains human health: A primer ve perspective for non-microbiologists. *Cancer Res* 2017;77(8):1783–1812.
14. Fosam A, Perry RJ. Current mechanisms in obesity ve tumor progression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020;23(6):395–403.
15. August DA, Huhmann MB. Nutritional support of the cancer patient. In: Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, et al., eds. *Modern Nutrition in Health ve Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1194–1213.
16. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, et al. Cancer cachexia: Its mechanism ve clinical significance. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8491–8504.
17. Maccio A, Sanna E, Neri M, et al. Cachexia as evidence of the mechanisms of resistance ve tolerance during the evolution of cancer disease. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):2890–2912.
18. Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, et al. Dysgeusia ve health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sec-

- tional study. *Eur J Cancer Care* 2017;26(2):e12633–e12639.
19. August D, Huhmann M. Nutritional care of cancer patients. In: Norton JA, Barie P, Bollinger RR, et al., eds. *Surgery: Basic Science ve Clinical Evidence*. 2nd ed. New York: Springer Publishing; 2008:2123–2149.
 20. Gangadharan A, Choi SE, Hassan A, et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention ve personalized cancer care. *Oncotarget* 2017;8(14):24009–24030.
 21. Martin L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: Data versus dogma. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(3):188–198.
 22. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition ve classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489–495.
 23. Li Y, Jin H, Chen Y, et al. Cancer cachexia: Molecular mechanism ve pharmacological management. *Biochem J* 2021;478(9):1663–1688.
 24. Van Soom T, El Bakkali S, Gebruers N, et al. The effects of chemotherapy on energy metabolic aspects in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1863–1877.
 25. Vazeille C, Jouinot A, Durand JP, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, ve survival in cancer patients: A prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr* 2017;105(5):1139–1147.
 26. Da Fonseca GWP, Farkas J, Dora E, et al. Cancer cachexia ve related metabolic dysfunction. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2321–2339.
 27. Tisdale MJ. Tumor-host interactions. *J Cell Biochem* 2004;93(5):871–877.
 28. Miyamoto Y, Hanna DL, Zhang W, et al. Molecular pathways: Cachexia signaling—a targeted approach to cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):3999–4004.
 29. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123(3191):309–314.
 30. Toomey D, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995;76(12):2418–2426.
 31. Manelli M, Gamberi T, Magherini F, et al. The adipokines in cancer cachexia. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):4860–4880.
 32. Suriben R, Chen M, Higbee J, et al. Antibody-mediated inhibition of GDF15-GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice. *Nat Med*. 2020;26(8):1264–1270.
 33. Penna F, Baccino FM, Costelli P. Coming back: Autophagy in cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(3):241–246.
 34. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, et al. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(2):297.e47–310.e47.
 35. August DA, Huhmann MB, ve American Society for Parenteral ve Enteral Nutrition Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment ve in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):472–500.
 36. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48.
 37. Academy of Nutrition ve Dietetics Evidence Analysis Library. Nutrition screening: Definitions ve criteria. 2009. <http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3958>. Accessed June 11, 2022.
 38. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment ve intervention pathways in oncology. *Nutrition* 1996;12(1 suppl):S15–S19.
 39. Zhang Q, Li X-R, Zhang X, et al. PG-SGA SF in nutrition assessment ve survival prediction for elderly patients with cancer. *BMC Geriatrics* 2021;21(1):687–695.
 40. Bullock AF, Greenley SL, McKenzie GAG, et al. Relationship between markers of malnutrition ve clinical outcomes in older adults with cancer: Systematic review, narrative synthesis ve meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(11):1519–1535.
 41. British Association for Parenteral ve Enteral Nutrition. Malnutrition Universal Screening Tool. 2003. https://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_full.pdf. Accessed June 11, 2022.
 42. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3):321–336.
 43. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139(1):160–167.
 44. Reilly HM. Nutritional screening: Evaluation ve implementation of a simple Nutrition Risk Score. *Clin Nutr* 1997;14:269–73.
 45. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis ve clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(2):181–193.
 46. Evans DC, Corkins MR, Malone A, et al. The use of visceral proteins as nutrition markers: An ASPEN position paper. *Nutr Clin Pract* 2021;36(1):22–28.
 47. Kenny E, Touger-Decker R, August DA. Structured review of the value added by the registered dietitian to the care of gastrointestinal cancer patients. *Nutr Clin Pract* 2021;36(3):606–628.
 48. Porter S, Millar C, Reid J. Cancer cachexia care: The contribution of qualitative research to evidence-based practice. *Cancer Nurs* 2012;35(6):E30–E38.
 49. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: Interim results. *Nutrition* 2008;24(4):305–313.
 50. Johnson S, Ziegler J, August DA. Cannabinoid use for appetite stimulation ve weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition ve Metabolism clinical guidelines? *Nutr Clin Pract* 2021;36(4):793–807.
 51. Mazzotta P, Jeney CM. Anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, ve quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(6):1069–1077.
 52. Advani S, Advani PG, VonVille HM, et al. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials. *BMC Cancer* 2018;18(1):1174–1188.
 53. Fisch M. Treatment of depression in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:105–111.
 54. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325(8):525–532.
 55. Deftereos I, Kiss N, Isenring E, et al. A systematic review of the effect of preoperative nutrition support on nutritional status ve treatment outcomes in upper gastrointestinal cancer resection. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(8):1423–1434.
 56. Bozzetti F. Does nutrition support during chemotherapy increase long-term survival of cancer patients? Lessons from the past ve future perspectives. *Support Care Cancer* 2021;29(12):7269–7277.
 57. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(21):2438–2453.
 58. Kiss N, Loeliger J, Findlay M, et al. Clinical Oncology Society of Australia: Position statement on cancer-related malnutrition ve sarcopenia. *Nutr Dietetics* 2020;77(4):416–425.
 59. Greenlee H, Santiago-Torres M, McMillen K, et al. Helping patients eat better during ve beyond cancer treatment. *Cancer J* 2019;25(5):320–328.
 60. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review ve meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):371–385.
 61. Bozzetti F. Rationale ve indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002;18(11–12):953–959.
 62. Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral ve Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: Nutrition screening ve assessment. *Nutr Clin Pract* 2008;23(2):182–188.
 63. Nazzani S, Preisser F, Mazzone E, et al. In-hospital length of stay after major surgical oncological procedures. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):969–974.
 64. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365(6):506–517.
 65. Fetterplace K, Holt D, Udy A, et al. Parenteral nutrition in adults during acute illness: A clinical perspective for clinicians. *Internal Med J* 2020;50(4):403–411.
 66. Pash E. Enteral nutrition: Options for short-term access. *Nutr Clin Pract* 2018;33(2):170–176.
 67. Lord LM. Enteral access devices: Types, function, care, ve challenges. *Nutr Clin Pract* 2018;33(1):16–38.
 68. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: A systematic review ve analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):378–386.
 69. Yu K, Zheng X, Wang G, et al. Immunonutrition vs standard nutrition for cancer patients: A systematic review ve meta-analysis (Part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(5):742–767.
 70. Bozzetti F, Stanga Z. Does nutrition for cancer patients feed the tumour? A clinical perspective. *Critical Rev Oncol/Hemat* 2020;153:1–12.
 71. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363(26):2540–2546.
 72. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283–1297.
 73. Huhmann MB, August DA. Perioperative nutrition support in cancer patients. *Nutr Clin Pract* 2012;27(5):586–592.
 74. Bozzetti F. The role of parenteral nutrition in patients with malignant bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2019;27(12):4393–4399.
 75. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition ve current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196–204.
 76. Naghibi M, Smith TR, Elia M. A systematic review with meta-analysis of survival, quality of life ve cost-effectiveness of home parenteral nutrition in patients with inoperable malignant bowel obstruction. *Clin Nutr* 2015;34(5):825–837.



Lydia L. Chevalier ve Sharon L. Bober

Çevirenler : Ali Aytaç, Esin Oktay

GİRİŞ

Kanser tedavisinde süregelen gelişmeler, yeni tanı konulan kanser hastalarının çoğunun tanı konulduktan sonraki süreçte uzun yıllar yaşayacağı anlamına gelmektedir. Yaşanan bu değişiklik, kanserden kurtulan milyonlarca kişinin yaşam kalitesini korumaya ve/veya geri kazanmaya yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, kanser tedavisi nedeniyle cinsel işlevin sıklıkla ciddi bir şekilde bozulduğu yaygın olarak kabul edilse de hayatta kalan birçok kişi için cinsel yaşamın dikkate alınması ve iyileştirilmesi söz konusu olduğunda derin bir sessizlik söz konusudur. Farklı cinsiyetlerden, kültürlerden, yaş gruplarından ve hangi hastalık türüne sahip olursa olsun hastalar kanser tedavisinden¹ yıllar sonra bile önemli cinsel sağlık endişeleri yaşamakta ve bu endişeleri yönetmeye yardımcı olacak bilgi, destek ve pratik stratejilerin eksikliğinden dolayı hayal kırıklığına uğramaktadır. Bu durum kaçırılan önemli bir fırsat olarak ele alınmalıdır.² Hastalar için cinsel işlev kaybı, yaşamın bu yönünün sadece değişmekle kalmayıp aynı zamanda konuşulamaz hale gelmesinden duyulan utanç ve mahcubiyetle daha da artan bir yük oluşturmaktadır. Dahası, hastalar yaşadıkları "hasarın" geri alınamayacağından endişe etmekte ve çoğu zaman kendilerini geri dönülmez bir şekilde "sakatlanmış" gibi hissetmektedirler. Söz konusu varsayımlar, konuya değinmeyerek hastalara istemeden de olsa "hiçbir şey yapılamayacağı" mesajını veren hekimler tarafından pekiştirilmektedir - bu da talihsiz bir durumdur çünkü kanser hastalarının ve kanserden kurtulanların karşılaştığı tipik cinsel sorunların çoğu gerçekten de etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

Birçok çalışmada, sağlık uzmanlarının hastalarıyla cinsel sağlık ihtiyaçları hakkında iletişim kurmalarının önündeki engeller incelenmiştir. Bu engeller hastaya ilişkin özellikler, sağlık çalışanına ilişkin özellikler ve sisteme ilişkin sorunlar olarak kategorize edilebilir.³ Hastaya ilişkin özellikler denildiğinde, yaş, cinsiyet, partner durumu, cinsel yönelim, hastalığın seyri ile ekonomik ve sosyal durumun yanı sıra dini, kültürel ve etnik geçmişine bağlı olarak hekimleri cinsel sağlık hakkında soru sormaktan alıkoyan hastanın cinsel yaşamına ilişkin bir dizi varsayımdan bahsedilmektedir.⁴ Buna örnek olarak, doktorların dul veya boşanmış yaşı ilerlemiş bir bireyin artık cinsel olarak aktif olmadığını varsayması veya hasta başka bir kültürden geliyorsa cinsellik konusundaki endişelerini sormanın uygunsuz olacağını düşünmesi verilebilir. Sağlık çalışanına ilişkin özellikler, sağlık görevlisinin kanser sonrası cinsellik hakkında konuşmayı zorlaştırabilecek ya da kolaylaştırabilecek nitelikteki eğitim, deneyim, bilgi seviyesini ve sergilediği tutumu ifade etmektedir. Araştırmalar, deneyim ve bilgi eksikliğinin kanser hastaları ve kanserden sağ kalanlarla cinsel sağlık konusunun konuşulamasına neden olduğunu defalarca ortaya koymuştur.⁵ Son olarak, cinsel yaşam işlevlerinin ele alınması için zaman ve kaynak yetersizliği gibi sisteme ilişkin sorunlar da hekimler tarafından sıklıkla dile getirilmektedir.

Bu bölümün amacı (1) hekimleri belirli kanser türleri ve bunların tedavileriyle ilişkili olarak erkeklerde ve kadınlarda sık görülen cinsel sorunlar konusunda bilgilendirmektir. (2) Buna ek olarak, cinsel sorunlara yönelik müdahale seçeneklerini ve hem hekimler hem de hastalar için mevcut kaynakları gözden geçirmektir. (3) Son

olarak da hekimlere hastalarıyla cinsellik konusunda kısa ve anlaşılır bir şekilde konuşabilmeleri için basit bir dil sağlamanın yanı sıra, rutin klinik bakıma dahil edilebilecek kısa ve geçerliliği doğrulanmış bir takım ölçekleri gözden geçirmektir.

ERKEKLERDE KANSER

Prostat

Lokalle prostat kanseri teşhisi konan bireylerde 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %100'e yaklaşmaktadır. Tanı konulan vakalardaki artış, artan sağkalım oranları ve tanı yaşının düşmesiyle birlikte, prostat kanseri tedavilerinin ardından cinsel işlev bozukluğu giderek daha güncel bir sorun haline gelmiştir. Prostat kanseri tedavisinin önemli cinsel yan etkilerine rağmen, takip konsültasyonları sırasında çok az destek sağlanmaktadır; hastalar ve partnerleriyle yapılan araştırmalar, bu endişeleri gidermeye yönelik olarak tedaviden 3 ay sonra bir ürolog-seksolog ile yapılacak takibin en fazla faydayı sağlayacağını göstermektedir.⁶

Ameliyat

Erken evrede hastalık teşhisi konan erkekler için birincil tedavi seçeneği, cinsel işlev üzerinde büyük etkisi olan radikal prostatektomidir (RP).⁶ Ameliyat sırasında seminal veziküller çıkarılır ve vaz deferens kesilir, bu da kuru orgazmlara ve orgazm sırasında idrar kaçırmaya neden olur. Bu durum, orgazmlardan memnuniyetsizlik duyulması ve cinsel aktivitelerden kaçınılması ile ilişkilidir.⁷ Ayrıca, ameliyat sırasında kavernöz sinirler etkilenebilir ve bu da erkeklerin %50 ila %80'inde erektil disfonksiyona (ED) neden olabilir.⁸ Bu nedenle, özellikle bilateral sinir koruyucu cerrahi mümkünse, hastaların ameliyat sonrası erektil fonksiyonlarını sürdürmelerine yardımcı olma etkili oldukları kanıtlandığı için sinir koruyucu cerrahi yaklaşımlar tercih edilmektedir.⁹ Erektil fonksiyonla ilgili sinirlerin iyileşme süresi yaklaşık 18 ay ila 24 aydır. Ameliyatın neden olduğu denervasyon düz kas atrofisi, erektil doku apoptozu ve/veya hipoksiye bağlı doku hasarına neden olabilir ve bunların hepsi de penis uzunluğu ve çevresinde azalmaya katkıda bulunabilir.¹⁰ RP ayrıca inkontinans, klimaktüri ve ağırlı orgazm ve anorgazmi gibi orgazm işlevinde değişiklikler de dahil olmak üzere genel cinsel sağlığı etkileyen bir dizi ek yan etkiye yol açabilir.¹¹

Şu anda ED için çeşitli tedaviler bulunmaktadır. Erektil disfonksiyon için birinci basamak tedavi, etkili ve noninvasif oldukları için genellikle oral ilaçlardır.¹² Oral ilaçlar fiziksel ve psikolojik yan etkilere neden olabileceğinden ameliyat sonrası 18 ay ila 24 ay boyunca etkili olmayabilir, alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Bu seçenekler arasında intrakavernozal enjeksiyon tedavisi, transüretral alprostadil ve vakum ereksiyon cihazları yer almaktadır. İntrakavernozal enjeksiyon tedavisi çoğu hastada etkilidir,¹² ancak kullanımı kaygı yaratabilir. Vakum ereksiyon cihazı kullanımı, erkeklerin el tipi bir vakum pompası kullanarak ereksiyona ulaşmasını sağlayan alternatif mekanik bir yöntemdir.¹² Etki mekanizması nedeniyle, vakum ereksiyon cihazı penil kısılma sorununu azaltmada da faydalı olabilir.¹³ Son olarak, penil protez kullanımı da ED için

makalesi yayınlamıştır. İncelemenin ardından yazarlar, klinik onkoloji ortamında deneme uygulaması da dahil olmak üzere kapsamlı psikometrik testlerden geçtikten sonra, geniş kullanım için psikometrik olarak geçerli kabul edilen üç ölçek belirlediler. Bu ölçekler Los Angeles'taki Kaliforniya Üniversitesi Prostat Kanseri Endeksi/Genişletilmiş Prostat Kanseri Endeksi Bileşimi (UCLA PCI/EPIC),¹³² Uluslararası Eretil Fonksiyon Endeksi (IIEF),¹³³ ve Kadın Cinsel Fonksiyon Endeksi (FSFI).¹³⁴ 20 maddelik UCLA PCI prostat kanseri sonrası yaşam kalitesinin bir ölçeğidir ve IIEF özellikle prostat kanseri sonrası cinsel fonksiyonun bir ölçeğidir. Her iki ölçek de ücretsiz olarak kullanılabilir, ancak IIEF 5 ila 10 dakika içinde kendi kendine uygulanabilir ve klinik ortamında kullanımı en kolay yöntem olabilir. 19 maddelik FSFI, kadınlar için genel bir cinsel işlevsellik ölçeğidir ve yazarların "standart belirleme" aracı olma kriterlerini karşılayan tek kadın ölçeğidir. FSFI de ücretsiz olarak temin edilebilir ve tamamlanması 10 dakikadan az sürer. Yakın zamanda, Scientific Network on Female Sexual Health ve Cancer, özellikle kanserden kurtulanlar için, hastanın sorunları ele almak için daha fazla bilgi veya destek isteyip istemediğini de içeren dört sorudan oluşan çok kısa bir cinsel işlev bozukluğu tarama kontrol listesini uygulamaya koymuştur.¹³⁵ Çok fazla zaman alan veya yoğun bir muayenehanede bir sağlık çalışanının ele alabileceğinden daha fazla bilgi sağlayabilecek ölçeklerin aksine, kısa bir hedefli kontrol listesi etkili bir alternatif olabilir. Bu ölçek, geniş bir yelpazedeki kadın kanser hastalarını kullanılmıştır. Anket ölçeklerinin mevcut olmasına rağmen, bazı hastaların (özellikle azınlık gruplarının) cinsel sağlıkları hakkında sorulan sorulara yanıt verme olasılıklarının daha düşük olduğu unutulmamalıdır.¹³⁶

Müdahale

Cinsel sağlık ihtiyaçları yoğunluk ve karmaşıklık bakımından farklılık göstermekte ve farklı düzeylerde tedavi gerektirmektedir.¹³⁷ Tedavide önemli bir ilk adım, cinsel sağlık hakkında soru sormak ve böylece hastalara bu endişelerini doktorlarıyla konuşmalarının uygun olduğunu göstermektir. Ardından, sağlık çalışanları kısa psikoeğitim sunabilir. Örneğin, onkoloji muayenehanelerinde genellikle yorgunluk, diyet ve duygusal değişikliklerin yönetimi hakkında bazı temel eğitimlerin yanı sıra ek kaynaklar hakkında bilgi sunan eğitici "ipucu sayfaları" bulunur; böyle bir listeye cinsel sağlığı da eklemek mantıklıdır. Birçok kanser hastası için bu bilgi, ihtiyaçlarını karşılamak için genellikle yeterlidir. Diğer hastalar için, daha detaylı tavsi-

yelerde bulunmak üzere ek konsültasyon ve/veya sevk gerekebilir.¹³⁷ Hastalar müdahale ihtiyaçlarının nasıl karşılanacağına dair farklı tercihler dile getireceklerinden (örn. yazılı materyaller veya yüz yüze görüşme), bu konuyu her hastayla görüşmek önemlidir.^{138,139}

Hastaların çoğuna bu seçeneklerle iyi hizmet verilse de bazıların daha yoğun terapi için yönlendirilmesi gerekebilir.¹³⁷ Ek müdahaleler, seks terapisi ve/veya çift danışmanlığı konusunda uzmanlaşmış bir terapistle görüşmeyi içerebilir. Diğer uygun yönlendirmeler üroloji, jinekoloji, endokrinoloji, psikiyatri ve pelvik taban fizik tedavisi için olabilir. Disiplinler arasında ve toplum içinde iş birliğine dayalı ilişkiler geliştirilmelidir, böylece bir sorun tespit edildiğinde uygun kaynaklara ulaşmak mümkün olacaktır. Genellikle, bir onkoloji muayenehanesinde, cinsel sağlık konularında birincil kaynak kişi olarak hizmet verebilecek ve mevcut kaynakların güncellenmesinden ve yerel yönlendirme olanaklarıyla ilgili temaların sürdürülmesinden sorumlu olabilecek bir klinisyen (doktor, hemşire, sosyal hizmet uzmanı veya psikolog) belirlenmesi yararlı olabilir. Amerikan Psikososyal Onkoloji Derneği (<https://apos-society.org>), Seks Terapisi ve Araştırma Derneği (<https://sstatnet.org>) ve Amerikan Cinsel Eğitimciler, Danışmanlar ve Terapistler Derneği (<https://www.aasect.org>) gibi çeşitli profesyonel kuruluşların, cinsel işlev bozukluğu ile çalışma konusunda uzmanlaşmış profesyonelleri bulmak için rehberlere ve kaynaklara sahip olduğunu belirtmek önemlidir. Özetle, onkologların kanser sonrası cinsel sağlık konusunu gündeme getirmeleri zorunludur. Ancak, atılacak bir sonraki adım belirsiz olduğu durumlarda bir soruna dikkat çekmek için kendimizi rahat veya yetkin hissetmenin çok da kolay olmadığı farkındayız. Onkologlar, genellikle hastalarıyla cinsel sorunlar hakkında konuşmak için herhangi bir resmi eğitim almazlar. Ayrıca hem doktorlar hem de hastalar açık cinsel görüntüler ve içeriklerle dolu bir kültürde yaşamalarına rağmen, cinsellik hakkında açık ve dürüst bir şekilde konuşmak pek sık rastlanan bir durum değildir. Neyse ki, kanserden kurtulma süreci daha fazla ilgi görmeye devam ettikçe, kanser sonrası cinsel işlevsellik de muhtemelen uzmanların daha fazla odağı haline gelecek ve ek eğitim fırsatları ortaya çıkacaktır. Bu alandaki sürekli tıp eğitimi açısından, örneğin, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği ve Amerikan Psikososyal Onkoloji Derneği son zamanlarda cinsellik ve kanser üzerine genişletilmiş konferans öncesi atölye çalışmaları ve sempozyumlar sunmuştur. Diğer tüm beceriler gibi, cinsel sorunlarla ilgili iletişim de pratik gerektirir, ancak tekrarlanan çabayla ustalık kazanmak mümkündür.

KAYNAKLAR

- Seguin L, Touzani R, Bouhnik AD, et al. Deterioration of sexual health in cancer survivors five years after diagnosis: Data from the French National prospective VICAN survey. *Cancers* 2020;12(11):3453.
- Hordern A, Street A. Issues of intimacy and sexuality in the face of cancer: The patient perspective. *Cancer Nurs* 2007;30(6):e11-e18.
- Park ER, Norris RL, Bober SL. Sexual health communication during cancer care: Barriers and recommendations. *Cancer J* 2009;15(1):74-77.
- Bober SL, Chevalier LL. Culture ve sexual medicine: A road map for clinical inquiry ve practice. *J Sex Med* 2021;18(9):1475-1478.
- Palacios LAG, Krouwel EM, den Ouden BL, et al. Suitable sexual health care according to men with prostate cancer ve their partners. *Support Care Cancer* 2018;26(12):4169-4176.
- Naccarato AM, Consuelo Souto S, Matheus WE, et al. Quality of life ve sexual health in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Aging Male* 2018;23(5):346-353.
- Mitchell SA, Jain RK, Laze J, et al. Post-prostatectomy incontinence during sexual activity: A single center prevalence study. *J Urol* 2011;186(3):982-985.
- Nelson CJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Back to baseline: Erectile function recovery after radical prostatectomy from the patients' perspective. *J Sex Med* 2013;10(6):1636-1643.
- Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life ve satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250-1261.
- Lai LY, Shindel AW. Penile length ve its preservation in men after radical prostatectomy. *Curr Sex Health Rep* 2019;11(4):389-398.
- Clavell-Hernandez J, Martin C, Wang R. Orgasmic dysfunction following radical prostatectomy: Review of current literature. *Sex Med Rev* 2017;6(1):124-134.
- Feng D, Tang C, Liu S, et al. Current management strategy of treating patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: A systematic review ve meta-analysis. *Int J Impot Res* 2020;1-19.
- Pahlajani G, Raina R, Jones S, et al. Vacuum erection devices revisited: Its emerging role in the treatment of erectile dysfunction ve early penile rehabilitation following prostate cancer therapy. *J Sex Med* 2012;9(4):1182-1189.
- Segal R, Burnett AL. Erectile preservation following radical prostatectomy. *Ther Adv Urol* 2011;3(1):35-46.
- Basal S, Wambi C, Acikel C, et al. Optimal strategy for penile rehabilitation after robot-assisted radical prostatectomy based on preoperative erectile function. *BJU Int* 2013;111(4):658-665.
- Liu, C, Lopez DS, Chen M, et al. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy: A meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(12):1496-1503.
- Lips IM, van Gils CH, van der Heide UA, et al. Health-related quality of life 3 years after high-dose intensity-modulated radiotherapy with gold fiducial marker-based position verification. *BJU Int* 2009;103(6):762-767.
- Thor M, Olsson CE, Oh JH, et al. Radiation dose to the penile structures ve patient-reported sexual dysfunction in long-term prostate cancer survivors. *J Sex Med* 2015;12(12):2388-2397.

19. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. *J Urol* 2010;183(6):2206–12.
20. Stember DS, Mulhull JP. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2012;11(2):87–96.
21. Higano CS. Sexuality ve intimacy after definitive treatment ve subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3720–3725.
22. Donovan KA, Walker LM, Wassersug RJ, et al. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer ve their partners. *Cancer* 2015;121(24):4286–4299.
23. Elliott S, Latini DM, Walker LM, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Recommendations to improve patient ve partner quality of life. *J Sex Med* 2010;7(9):2996–3010.
24. Wibowo E, Schellhammer P, Wassersug RJ. Role of estrogen in normal male function: Clinical implications for patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2011;185(1):17–23.
25. Badr H, Krebs P. A systematic review ve meta-analysis of psychosocial interventions for couples coping with cancer. *Psychooncology* 2013;22(8):1688–1704.
26. Walker LM, Hampton AJ, Wassersug RJ, et al. Androgen deprivation therapy ve maintenance of intimacy: A randomized controlled pilot study of an educational intervention for patients ve their partners. *Contemp Clin Trials* 2013;34(2):227–231.
27. Almont T, Delannes M, Ducassou A, et al. Sexual quality of life ve needs for sexology care of cancer patients admitted for radiotherapy: A 3-month cross-sectional study in a regional comprehensive reference cancer center. *J Sex Med* 2017;14(4):566–576.
28. Parker WR, Wang R, He C, et al. Five year expanded prostate cancer index composite-based quality of life outcomes after prostatectomy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(4):585–590.
29. Walker LM, Robinson JW. Sexual adjustment to androgen deprivation therapy: Struggles ve strategies. *Qual Health Res* 2012;22(4):452–465.
30. Twitchell DK, Wittmann DA, Hotelling JM, et al. Psychological impacts of male sexual dysfunction in pelvic cancer survivorship. *Sex Med Rev* 2019;7(4):614–626.
31. Zhou ES, Kim Y, Rasheed M, et al. Marital satisfaction of advanced prostate cancer survivors ve their spousal caregivers: The dyadic effects of physical ve mental health. *Psychooncology* 2011;20(12):1353–1357.
32. Rosser BS, Kohli N, Polter EJ, et al. The sexual functioning of gay ve bisexual men following prostate cancer treatment: Results from the Restore study. *Arch Sex Behav* 2020;49(5):1589–1600.
33. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O, et al. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol* 2007;52(5):1438–1447.
34. Tuinman MA, Hoekstra HJ, Vidrine DJ, et al. Sexual function, depressive symptoms ve marital status in nonseminoma testicular cancer patients: A longitudinal study. *Psychooncology* 2010;19(3):238–247.
35. Eberhard J, Ståhl O, Cohn-Cedermarck G, et al. Sexual function in men treated for testicular cancer. *J Sex Med* 2009;6(7):1979–1989.
36. Parekh NV, Lundy SD, Vij SC. Fertility considerations in men with testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(Suppl 1):S14.
37. Bender JL, Wiljer D, To MJ, et al. Testicular cancer survivors' supportive care needs ve use of online support: A cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2012;20(11):2737–2746.
38. Bessa A, Martin R, Häggström C, et al. Unmet needs in sexual health in bladder cancer patients: A systematic review of the evidence. *BMC Urol* 2020;20(1):64.
39. Pederzoli F, Campbell JD, Matsui H, et al. Surgical factors associated with male ve female sexual dysfunction after radical cystectomy: What do we know ve how can we improve outcomes? *Sex Med Rev* 2018;6(3):469–481.
40. Stein JP, Hautmann RE, Penson D, et al. Prostate-sparing cystectomy: A review of the oncologic ve functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27(5):466–472.
41. Richards KA, Parks GE, Badlani GH, et al. Developing selection criteria for prostate-sparing cystectomy: A review of cystoprostatectomy specimens. *Urology* 2010;75(5):1116–1120.
42. Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, et al. Body image ve bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit ve neobladder urinary diversions. *Urology* 2010;76(3):671–675.
43. Mosbah A, El Bahnasawy M, Osman Y, et al. Early versus late rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical cystoprostatectomy: A prospective randomized study. *J Sex Med* 2011;8(7):2106–2111.
44. Zewin TS, El-Assmy A, Harraz AM, et al. Efficacy ve safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: A randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2018;50(11):2007–2014.
45. Smith AB, Crowell K, Woods ME, et al. Functional outcomes following radical cystectomy in women with bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol Focus* 2017;3(1):136–143.
46. El-Bahnasawy MS, Osman Y, El-Hefnawy A, et al. Radical cystectomy ve urinary diversion in women: Impact on sexual function. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):332–338.
47. Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: Impact on female sexual function. *Urology* 2006;67(4):742–745.
48. Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y, et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: A report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(4):358–364.
49. Elaffandi AH, Khalil HH, Aboul Kassem HA, et al. Vaginal reconstruction with a greater omentum-pedicled graft combined with a vicryl mesh after anterior pelvic exenteration. Surgical approach with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):536–542.
50. Rhoten BA. Head ve neck cancer ve sexuality: A review of the literature. *Cancer Nurs* 2016;39(4):313–320.
51. O'Brien K, Roe B, Low C, et al. An exploration of the perceived changes in intimacy of patients' relationships following head ve neck cancer. *J Clin Nurs* 2012;21(17-18):2499–2508.
52. Taberna M, Inglehart RC, Pickard RK, et al. Significant changes in sexual behavior after a diagnosis of human papillomavirus-positive ve human papillomavirus-negative oral cancer. *Cancer* 2017;123(7):1156–1165.
53. Fingeret MC, Yuan Y, Urbauer D, et al. The nature ve extent of body image concerns among surgically treated patients with head ve neck cancer. *Psychooncology* 2012;21(8):836–844.
54. Kangas M, Milross C, Taylor A, et al. A pilot randomized controlled trial of a brief early intervention for reducing posttraumatic stress disorder, anxiety ve depressive symptoms in newly diagnosed head ve neck cancer patients. *Psychooncology* 2013;22(7):1665–1673.
55. Jenewein J, Zwahlen RA, Zwahlen D, et al. Quality of life ve dyadic adjustment in oral cancer patients ve their female partners. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008;17(2):127–135.
56. Chatterjee R, Kottaridis PD, McGarrigle HH, et al. Management of erectile dysfunction by combination therapy with testosterone ve sildenafil in recipients of high-dose therapy for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(7):607–610.
57. Humphreys CT, Tallman B, Altmaier EM, et al. Sexual functioning in patients undergoing bone marrow transplantation: A longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(8):491–496.
58. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, et al. Female genital tract graft-versus-host disease: Incidence, risk factors ve recommendations for management. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(8):567–572.
59. Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, et al. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment ve hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood* 2008;111(3):989–996.
60. American Cancer Society. *Cancer Facts & Şekils* 2013. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2013.
61. Stulz A, Lamore K, Montescol L, et al. Sexual health in colon cancer patients: A systematic review. *Psychooncology* 2020;29(7):1095–1104.
62. Donovan KA, Thompson LM, Hoffer SE. Sexual function in colorectal cancer survivors. *Cancer Control* 2010;17(1):44–51.
63. Lindsey I, George B, Kettlewell J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction after rectal excision for cancer ve inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45(6):727–732.
64. Sun, V, Grant M, Wendel CS, et al. Sexual function ve health-related quality of life in long-term rectal cancer survivors. *J Sex Med* 2016;13(7):1071–1079.
65. Reese JB, Haythornthwaite JA. Importance of sexuality in colorectal cancer: Predictors, changes, ve response to an intimacy enhancement intervention. *Support Care Cancer* 2016;24(10):4309–4317.
66. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: Consensus recommendations from the North American Menopause Society ve the International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018;25(6):596–608.
67. Avis NE, Johnson A, Canzona MR, et al. Sexual functioning among early post-treatment breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018;26(8):2605–2613.
68. Boquiren VM, Esplen MJ, Wong J, et al. Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance. *Psychooncology* 2016;25(1):66–76.
69. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image ve sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006;15(7):579–594.
70. Den Oudsten BL, Van Heck GL, Van der Steeg AFW, et al. Clinical factors are not the best predictors of quality of sexual life ve sexual functioning in women with early stage breast cancer. *Psychooncology* 2010;19(6):646–656.
71. Fobair P, Spiegel D. Concerns about sexuality after breast cancer. *Cancer J* 2009;15(1):19–26.
72. Lewis-Smith H, Diedrichs PC, Harcourt D. A pilot study of a body image intervention for breast cancer survivors. *Body Image* 2018;27:21–31.
73. Tat S, Doan T, Yoo GJ, et al. Qualitative exploration of sexual health among diverse breast cancer survivors. *J Cancer Educ* 2018;33(2):477–484.
74. Pockaj BA, Degnim AC, Boughey JC, et al. Quality of life after breast cancer surgery: What have we learned ve where should we go next? *J Surg Oncol* 2009;99(7):447–455.
75. Schmidt JL, Wetzel CM, Lange KW, et al. Patients' experience of breast reconstruction after mastectomy ve its influence on postoperative satisfaction. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(4):827–834.
76. Djohan R, Gage E, Gatherwright J, et al. Patient satisfaction following nipple-sparing mastectomy ve immediate breast reconstruction: An 8-year outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(3):818–829.
77. Schover LR. Premature ovarian failure ve its consequences: Vasomotor symptoms, sexuality, ve fertility. *J Clin Oncol* 2008;26(5):753–758.
78. Farthmann J, Hanjalic-Beck A, Veit J, et al. The impact of chemotherapy for breast cancer on sexual function ve health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2603–2609.
79. Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, et al. Treatment-related amen-

- orrhea ve sexual functioning in young breast cancer survivors. *Cancer* 2014;120(15):2264–2271.
80. Barton DL, Wender DB, Sloan JA, et al. Randomized controlled trial to evaluate transdermal testosterone in female cancer survivors with decreased libido; North Central Cancer Treatment Group protocol N02C3. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):672–679.
 81. Buijs C, de Vries EG, Mourits MJ, et al. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer Treat Rev* 2008;34(7):640–655.
 82. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: Patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1601–1610.
 83. Advani P, Brewster AM, Baum GP, et al. A pilot randomized trial to prevent sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer survivors starting adjuvant aromatase inhibitor therapy. *J Cancer Surviv* 2017;11(4):477–485.
 84. Bober SL, Fine E, Recklitis CJ. Sexual health ve rehabilitation after ovarian suppression treatment (SHARE-OS): A clinical intervention for young breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2020;14(1):26–30.
 85. Scott, JL, Kayser K. A review of couple-based interventions for enhancing women's sexual adjustment ve body image after cancer. *Cancer J* 2009;15(1):48–56.
 86. McNamara B, Rosenwax L, Keesing S. A dyadic approach to understanding the impact of breast cancer on relationships between partners during early survivorship. *BMC Women's Health* 2016;16(1):57.
 87. Everhov AH, Flöter Rådestad A, Nyberg T, et al. Serum androgen levels ve sexual function before ve one year after treatment of uterine cervical cancer: A pilot study. *J Sex Med* 2016;13(3):413–424.
 88. Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, et al. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22(5):881–889.
 89. Guntupalli SR, Sheeder J, Ioffe Y, et al. Sexual ve marital dysfunction in women with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(3):603–607.
 90. Bakker R, Kenter GG, Creutzberg CL, et al. Sexual distress ve associated factors among cervical cancer survivors: A cross-sectional multicenter observational study. *Psychooncology* 2017;26(10):1470–1477.
 91. Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, et al. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):600–603.
 92. Katz A. Interventions for sexuality after pelvic radiation therapy ve gynecological cancer. *Cancer J* 2009;15(1):45–47.
 93. Bakker RM, Mens JWM, de Groot HE, et al. A nurse-led sexual rehabilitation intervention after radiotherapy for gynecological cancer. *Support Care Cancer* 2017;25(3):729–737.
 94. Brotto LA, Heiman JR, Goff B, et al. A psychoeducational intervention for sexual dysfunction in women with gynecologic cancer. *Arch Sex Behav* 2008;37(2):317–329.
 95. Schroder M, Mell LK, Hurteau JA, et al. Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1078–1086.
 96. Bober SL, Recklitis CJ, Michaud AL, et al. Improvement in sexual function after ovarian cancer: Effects of sexual therapy ve rehabilitation after treatment for ovarian cancer. *Cancer* 2017;124(1):176–182.
 97. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23(2):276–292.
 98. Yusuf M, Bober SL. Sexual health in the era of cancer genetic testing: A systematic review. *Sexual Med Rev* 2020;8(2):231–241.
 99. Rebbeck TR, Friebe T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 ve BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055–1062.
 100. Kauff ND, Domchek SM, Friebe T, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- ve BRCA2-associated breast ve gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1331–1337.
 101. Del Pup L, Villa P, Amar ID, et al. Approach to sexual dysfunction in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(3):630–634.
 102. Etchegary H, Dicks E, Tamutis L, et al. Quality of life following prophylactic gynecological surgery: Experiences of female Lynch mutation carriers. *Fam Cancer* 2018;17(1):53–61.
 103. Matloff ET, Barnett RE, Bober SL. Unraveling the next chapter: Sexual development, body image, ve sexual functioning in female BRCA carriers. *Cancer J* 2009;15(1):15–18.
 104. Rebbeck TR, Friebe T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 ve BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7804–7810.
 105. Cherven B, Sampson A, Bober SL, et al. Sexual health among adolescent ve young adult cancer survivors: A scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent ve Young Adult Oncology Discipline Committee. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):250–263.
 106. Ritenour CW, Seidel KD, Leisenring W, et al. Erectile dysfunction in male survivors of childhood cancer—A report from the childhood cancer survivor study. *J Sex Med* 2016;13(6):945–954.
 107. Frederick NN, Recklitis CJ, Blackmon JE, et al. Sexual dysfunction in young adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(9):1622–1628.
 108. Bober SL, Zhou ES, Chen B, et al. Sexual function in childhood cancer survivors: A report from project REACH. *J Sex Med* 2013;10(8):2084–2093.
 109. Moules NJ, Estefan A, Laing CM, et al. "A tribe apart": Sexuality ve cancer in adolescence. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(4):295–308.
 110. Bober SL, Zhou ES, Chen B, et al. Sexual function in childhood cancer survivors: A report from project REACH. *J Sex Med* 2013;10(8):2084–2093.
 111. Cherven B, Sampson A, Bober SL, et al. Sexual health among adolescent ve young adult cancer survivors: A scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent ve Young Adult Oncology Discipline Committee. *CA Cancer J Clin* 2020;71(3):250–263.
 112. Frederick NN, Revette A, Michaud A, et al. A qualitative study of sexual ve reproductive health communication with adolescent ve young adult oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(6):e27673.
 113. Hall AE, Boyes AW, Bowman J, et al. Young adult cancer survivors' psychosocial well-being: A cross-sectional study assessing quality of life, unmet needs, ve health behaviors. *Support Care Cancer* 2012;20(6):1333–1341.
 114. Canada AL, Schover LR, Li Y. A pilot intervention to enhance psychosexual development in adolescents ve young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(6):824–828.
 115. Rowland DL, Jannini EA, eds. Cultural Differences ve the Practice of Sexual Medicine: *A Guide for Sexual Health Practitioners*. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2020.
 116. Hall KS. Cultural differences in the treatment of sex problems. *Curr Sex Health Rep* 2019;11(1):29–34.
 117. American Cancer Society. *Cancer Facts & Şekils for African American/Black People* 2022–2024.
 118. Jenkins R, Schover LR, Fouladi RT, et al. Sexuality ve health-related quality of life after prostate cancer in African-American ve white men treated for localized disease. *J Sex Marital Ther* 2004;30(2):79–93.
 119. Giedzinska AS, Meyerowitz BE, Ganz PA, et al. Health-related quality of life in a multiethnic sample of breast cancer survivors. *Ann Behav Med* 2004;28(1):39–51.
 120. Ashing-Giwa KT, Kagawa-Singer M, Padilla GV, et al. The impact of cervical cancer ve dysplasia: A qualitative, multiethnic study. *Psychooncology* 2004;13(10):709–728.
 121. Rowland DL. *Culture ve practice: Identifying the issues*. In: Rowland DL, Jannini EA, eds. *Cultural Differences ve the Practice of Sexual Medicine: A Guide for Sexual Health Practitioners*. Trends in Andrology ve Sexual Medicine. Cham, Switzerland: Springer; 2020;3–21.
 122. Stone JP, Hartley RL, Temple-Oberle C. Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 2: Female to male. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(10):1463–1468.
 123. Wittmann D. Emotional ve sexual health in cancer: Partner ve relationship issues. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(1):75–80.
 124. Wimberly SR, Carver CS, Laurenceau JP, et al. Perceived partner reactions to diagnosis ve treatment of breast cancer: Impact on psychosocial ve psychosexual adjustment. *J Consult Clin Psychol* 2005;73(2):300–311.
 125. Rivers BM, August EM, Gwede CK, et al. Psychosocial issues related to sexual functioning among African-American prostate cancer survivors ve their spouses. *Psychooncology* 2011;20(1):106–110.
 126. Couper J, Bloch S, Love A, et al. Psychosocial adjustment of female partners of men with prostate cancer: A review of the literature. *Psychooncology* 2006;15(11):937–953.
 127. Rowland JH, Meyerowitz BE, Crespi CM, et al. Addressing intimacy ve partner communication after breast cancer: A randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):99–111.
 128. Robertson J, McNamee P, Molloy G, et al. Couple-based psychosexual support following prostate cancer surgery: Results of a feasibility pilot randomized control trial. *J Sex Med* 2016;13(8):1233–1242.
 129. Mick J, Hughes M, Cohen MZ. Using the BETTER model to assess sexuality. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8(1):84–86.
 130. Flynn KE, Reese JB, Jeffery DD, et al. Patient experiences with communication about sex during ve after treatment for cancer. *Psychooncology* 2012;21(6):594–601.
 131. Jeffery DD, Tzeng JP, Keefe FJ, et al. Initial report of the cancer Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) sexual function committee: Review of sexual function measures ve domains used in oncology. *Cancer* 2009;115(6):1142–1153.
 132. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. The UCLA prostate cancer index: Development, reliability, ve validity of a health-related quality of life measure. *Med Care* 1998;36(7):1002–1012.
 133. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–830.
 134. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191–208.
 135. Bober SL, Reese JB, Barbera L, et al. How to ask ve what to do: A guide for clinical inquiry ve intervention regarding female sexual health after cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(1):44–54.
 136. Bradford A, Reese JB, Barbera L, et al. Effect of routine screening for sexual problems in a breast cancer survivorship clinic. *Psychooncology* 2016;25(11):1375–1378.
 137. Walker LM, Wiebe E, Turner J, et al. The oncology ve sexuality, intimacy, ve survivorship program model: An integrated, multi-disciplinary model of sexual health care within oncology. *J Cancer Educ* 2021;36(2):377–385.
 138. Zhou ES, Bober SL, Nekhyudov L, et al. Physical ve emotional health information needs ve preferences of long-term prostate cancer survivors. *Patient Educ Couns* 2016;99(12):2049–2054.
 139. Stabile C, Goldfarb S, Baser RE, et al. Sexual health needs ve educational intervention preferences for women with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):77–84.



Sheila Lahijani, David Spiegel, ve Michelle B. Riba
Çeviren : Esra Savaş

GİRİŞ

Kanser teşhisi konan bireyler, kanser teşhisinin kendisi, tedavinin ilişkili etkileri, işlevsellikteki değişiklikler, ölümle ilgili sorunlar, belirsizlik ve çok sayıda psikososyal stres etkeni nedeniyle bir dizi psikolojik semptomdan muzdarip olabilir. Bir hastanın kanser teşhisine nasıl tepki vereceği ve kanser hastalığını ve tedavisini nasıl geçireceği, kişinin kişiliği, bağlanma biçimi, savunma mekanizmaları ve maneviyatının yanı sıra aile, sosyal ve çevresel faktörler gibi birçok faktör tarafından belirlenir. Psikolojik tepki, ruh halini, tedaviye bağlılığı ve kişinin sosyal desteğinin kalitesini etkiler ve çok yaygın olarak “sıkıntı” olarak ortaya çıkar.

Sıkıntı geniş bir şekilde “kansere, onun fiziksel semptomlarıyla ve tedavisiyle etkili bir şekilde başa çıkma becerisini engelleyebilecek psikolojik (bilişsel, davranışsal, duygusal), sosyal ve/veya ruhsal nitelikte çok faktörlü, nahoş, duygusal bir deneyim” olarak tanımlanır. Kırılganlık, üzüntü ve korku gibi yaygın normal duygulardan depresyon, kaygı, panik, sosyal izolasyon ve varoluşsal ve ruhsal kriz gibi engelleyici hale gelebilecek sorunlara kadar uzanan bir sürekliliğe uzanır.¹ Sıkıntının rutin değerlendirmesi ve yönetimi çok sayıda düzenleyici kurum tarafından zorunlu kılınmıştır. Bu kurumlara Uluslararası Psiko-onkoloji Derneği (IPOS) de dahildir. IPOS’a göre, kaliteli kanser bakımı psikososyal alanı rutin bakıma entegre etmeli ve duygusal sıkıntı altıncı hayati belirti olarak ölçülmelidir.^{2,3} Ulusal Kanser Enstitüsü, klinik araştırmalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesini şart koşuyor. Kansere bağlı sıkıntı belirtileri ve psikolojik rahatsızlıkların hem hasta hem de aile için önemli olumsuz sonuçları olduğu gösterilmektedir. Uyumsuz başa çıkma ve anormal hastalık davranışı, psikiyatrik durumlar, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkilidir.⁴

Yorgunluk, uyku bozukluğu, iştahta değişiklikler ve umutsuzluk gibi sıklıkla kanserle ilişkili olarak ortaya çıkan semptom kümeleri, birçok psikiyatrik durumun parçası olan somatik semptomlarla örtüşebilir. Yetenekli klinisyenler için bile, belirli kanser türleri ve hedefe yönelik tedaviler ve bunların yan etkileri ile ilgili semptom kümelerinin depresyon veya anksiyete ile ne ölçüde ilişkili olduğunu belirlemek oldukça zor olabilir. Tıbbi ve psikiyatrik karmaşıklığa rağmen, bir hastanın sıkıntısını anlamak ve psikolojik tepkilerin yönetimine yönelik geliştirilebilecek etkili stratejiler için bazı yol gösterici ilkeler vardır.

SIKLIKLA GÖRÜLEN PSİKİYATRİK DURUMLAR

Kanserli birçok hasta, hastalık deneyimi sırasında uyum sağlamakta güçlük çeker ve klinik olarak daha belirgin psikiyatrik semptomlar geliştirebilir. Kanserli hastalarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklar, depresyon, anksiyete, stresle ilişkili bozukluklar (örneğin, panik, fobiler, travma sonrası stres bozukluğu), uyum bozuklukları, deliryum ve diğer nörobilişsel bozukluklardır.⁴ Psikiyatrik hastalık veya travma öyküsünün varlığı, yetersiz veya zayıf sosyal destek, kontrolsüz semptomlar ve kadın cinsiyet gibi çeşitli faktörler artması, psikiyatrik bozukluk gelişim riski ile ilişkilidir.

Kanser teşhisi alan ve tedavi gören birçok hasta, bu deneyimi bir saldırı, kaza veya doğal afete benzer bir dizi davetsiz ve istenmeyen travmalar olarak yaşayabilir.⁵ Hastalar, kanser tanısını aldıkları tarih ve saati, kimin hangi kelimelerle nerede söylediğini ve o sıradaki hislerini hatırlayabilirler. Bunlar, psikolojik olarak genellikle dönüştürücü olan, yaşamsal değişimlere yol açan anlardır. Tanının ilk aşamalarında ve tedavinin başlangıcında, akut stres bozukluğu veya travma sonrası stres bozukluğu terimlerinin kullanılması, ortaya çıkan psikolojik sorunları en iyi şekilde özetleyebilir. Hastalar, çoğu zaman inanamama, uyuyamama, korkular ve istemsiz gelen düşünceler yaşarlar. Hayatlar ve programlar, işe veya okula gitmenin sıradan rutininden çıkıp; teknik dilde haber ve veri alma, kan verme, ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi için randevu alma gibi doktor randevularının kasırgasına dönüşüyor.

Travmaya uyum da kronikleşebilir. Tıbbi temas azaldığından, tedavinin tamamlanması bile endişe ve nüks korkusuyla dolu olabilir. Aynı zamanda, birçok hasta ve aileleri, travma sonrası büyüme olarak adlandırılan, majör yaşam stresörleriyle karşılaşmış baş ederken, hayatta neyin önemli olduğuna dair farklı bir bakış açısı geliştirirler.⁶ Kanser hastalarının büyük bir kısmında, travma ile başa çıkma ve başkalarıyla ilişki kurma, yaşamı takdir etme ve ruhsal değişimi içeren alanları geliştirme becerisi vardır. Hatta bazı vakalarda bu becerilerin uzun vadede uyum sağlamalarına yardımcı olabileceğini öngörmektedir.⁹

Genellikle hastaların, depresyon ve anksiyete gibi semptom kombinasyonları veya karışık durumları vardır. Ayrıca, uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede güçlükleri ve karmaşık ve uzun süreli ilaç kullanımına uyum sağlama problemleri gibi, tanılandırılmayan ancak yönetimi zor olan semptomlar var. Bu durum özellikle kanser kaynaklı (kansere merkezi sinir sistemi tümörlerinde olduğu gibi) veya kemoterapötik ajanlar (örn. platin bazlı tedaviler, steroidler) ile ilgili bilişsel değişiklikler olduğunda daha da zorlaşır. Bu rejimlerden bazıları, beynin bilgi depolama ve geri alma işlemlerini işleme verimliliğini değiştirebilir.¹⁰

İmmün terapileri, kontrol noktası inhibitörleri ve adaptif hücreli terapi gibi daha yeni kanser terapileri, farklı kanser türlerine sahip hastalar için etkili ve potansiyel olarak iyileştirici tedaviler olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, bu terapilerin deriyi, bağırsağı, endokrin sistemi ve periferik ve merkezi sinir sistemlerini etkileyebilecek bağışıklıkla ilgili yan etkileri olduğu bilinmektedir. Nörotoksikite, değişen zihinsel durum, davranış değişiklikleri ve/veya nöbetler olarak ortaya çıkabilir. Semptomatolojiyi daha iyi karakterize etmek, biyolojik temelleri anlamak ve bu tür yeni tedavileri alan hastalar üzerindeki bu olumsuz etkileri etkili bir şekilde yönetmek için devam eden çabalar vardır.¹¹

Psikolojik tepkileri veya bilişsel kapasitelerden bağımsız olarak, kanserli tüm hastalar intihar için daha yüksek risk altındadır. Retrospektif, popülasyona dayalı bir çalışma, genel popülasyona kıyasla kanser hastalarında standart intihar ölüm oranının 4,44 olduğunu göstermiştir.¹² İntihar riski, genel popülasyona kıyasla kanser teşhisi

TABLO 101.4

Anksiyolitikler ve Hipnotikler

Genel	Başlangıç Oral Dozu	Öneriler
Lorazepam	0.5 mg	Kaygı, mide bulantısı, uyku için; prosedürle ilgili kaygıya iyi gelir; alışma riski
Alprazolam	0.25–0.5 mg	Kısa etkili; kaygı için; aralıklı panik belirtileri için; alışma riski
Clonazepam	0.5–1 mg	Daha uzun etkili; kaygı ve panik ataklar için; uyumak; parçalanmış gıdalarla birlikte; alışma riski
Diazepam	5 mg	Uzun etkili; alışma riski
Zaleplon	5 mg	Uyku için; alışma riski
Eszopiclone	1 mg	Uyku için; alışma riski
Temazepam	15 mg	Uyku için; alışma riski
Zolpidem	2.5–5 mg	Uyku için; alışma riski
Buspirone	5–30 mg	Kaygı için; programlanmış doz
Hydroxyzine	5–100 mg	Anksiyete, uyku, kaşıntı için
Gabapentin	100 mg+	Ağrı, uyku, kaygı için

tedavi için iyi bir strateji değildir. Farklı semptom kümelerinin uzun süreli yönetimi için etkili olabilecek başka farmakolojik seçenekler vardır (Tablo 101.4).

Antipsikotikler

Antipsikotik ajanlar, tıbbi durumun kötüleşmesi sırasında ortaya çıkabilen, kaşeksi ile ilişkili metabolik dengesizlik, duygudurum bozuklukları ve steroid tedavisi ile ilişkili psikoz ve preterminal bir olay olarak ortaya çıkabilen deliryum semptomlarının yönetiminde oldukça etkili olabilir (Tablo 101.5). Ajitasyonla birleşen zaman, yer ve kişi dezoriantasyonu, zayıf ağrı yönetiminin bir işareti olarak yanlış anlaşılabilir, ancak şiddetli ağrı problem olduğunda çok yararlı olabilecek afyon ve diğer analjeziklerdeki artış, deliryumun ilerlemesine yol açabilir. Başlangıçta haloperidol gibi oral veya intravenöz olarak küçük ama artan dozlarda antipsikotikler, deliryum ve ajitasyonun kontrol altına alınmasında oldukça yardımcı olabilir.⁵⁶ Kanserli hastalar genellikle çok çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak yetersiz beslenebilir, susuz kalabilir ve karmaşık metabolik problemlere sahip olabilirler. Bunun için yaşamı tehdit eden aritmilerden kaçınmaya yönelik doğru yaşam QT aralığını izlemek önemlidir.⁵⁷

TABLO 101.5

Antipsikotik İlaçlar

Genel	Başlangıç Oral Dozu	Öneriler
Chlorpromazine	10 mg	Sedasyon için; hıçkırık; hipotansiyona neden olabilir; kan basıncını izlemek
Haloperidol	0.25 mg	Mide bulantısı için; akut ajitasyon için kullanılır; ekstrapiramidal yan etkiler ve torsades de pointe riski
Olanzapine	2.5 mg	Mide bulantısı için; yatıştırıcı; kilo alımına neden olabilir; metabolik sendrom
Risperidone	0.25 mg	Mide bulantısı için; yatıştırıcı; kilo alımına neden olabilir; metabolik sendrom
Quetiapine	25 mg	yatıştırıcı; ajitasyon ve uykusuzluğa faydalıdır
Aripiprazole	5 mg	Akatiziye neden olabilir; çok yatıştırıcı değil

SONUÇ

Kanser deneyimlerine sahip bir hastanın psikolojik ve duygusal semptomları, hastalıkla ilgili kaygı, depresyon ve stresten ilişkilerin bozulmasından sirkadiyen ritim düzensizliğine kadar değişebilir. Bu problemler, çeşitli tarama ve sonuç ölçümleri kullanılarak hastalar, bakıcılar ve sağlık uzmanları tarafından kolaylıkla değerlendirilebilir. Çeşitli müdahalelerin, hastalığın tüm evrelerinde kanser hastalarının yaşam kalitesini iyileştirebileceğine ve bazı durumlarda sağkalımı olumlu yönde etkileyebileceğine dair artan kanıtlar vardır.^{47,48} Baş etme, problem çözme, farkındalık, kognitif yeniden yapılandırma ve kabule yönelik terapötik müdahaleler, hastanın ıstırabını etkili bir şekilde ele alabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Ek olarak, hastalar ve bakıcıları için çeşitli elektronik tabanlı müdahaleler mevcuttur. Psikofarmakolojik ajanların kullanımı da klinisyenlerin hastalarının acılarını hafifletmek için kullanabilecekleri seçenekler arasında yer alır. Kanser hastalarında psikiyatrik sıkıntının belirgin prevalansı göz önüne alındığında, hastaların ruh sağlığının ve baş etme durumunun değerlendirilmesinin kapsamlı kanser bakımının bir parçası olması önemlidir. Bu yaklaşımlar hem sıkıntıyı azaltabilir hem de dayanıklılığı artırabilir.

KAYNAKLAR

- McFarland DC, Holland JC. The management of psychological issues in oncology. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(12):999–1009.
- Bultz BD, Johansen C. Screening for distress, the 6th vital sign: Where are we, and where are we going? *Psychooncology* 2011;20(6):569–571.
- Travado L, Breitbart W, Grassi L, et al. 2015 president's plenary international psycho-oncology society: Psychosocial care as a human rights issue. Challenges and opportunities. *Psychooncology* 2017;26(4):563–569.
- Caruso R, Nanni MG, Riba MB, et al. The burden of psychosocial morbidity related to cancer: Patient and family issues. *Int Rev Psychiatry* 2017;29(5):389–402.
- Cordova MJ, Riba MB, Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry* 2017;4(4):330–338.
- Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 1996;9(3):455–471.
- Cordova MJ, Cunningham LL, Carlson CR, et al. Social constraints, cognitive processing, and adjustment to breast cancer. *J Consult Clin Psychol* 2001;69(4): 706–711.
- Cordova MJ, Cunningham LL, Carlson CR, et al. Posttraumatic growth following breast cancer: A controlled comparison study. *Health Psychol* 2001;20(3):176–185.
- Carver CS, Antoni MH. Finding benefit in breast cancer during the year after diagnosis predicts better adjustment 5 to 8 years after diagnosis. *Health Psychol* 2004;23(6):595–598.
- Kesler SR, Bennett FC, Mahaffey ML, et al. Regional brain activation during verbal declarative memory in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(21):6665–6673.
- Harrison RA, Tummala S, de Groot J. Neurologic toxicities of cancer immuno-therapies: A review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20(7):27.
- Zaorsky NG, Zhang Y, Tuanquin L, et al. Suicide among cancer patients. *Nat Commun* 2019;10(1):207.
- Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, et al. Suicidal death within a year of a cancer diagnosis: A population-based study. *Cancer* 2019;125(6):972–979.

14. Anguiano L, Mayer DK Piven ML, et al. A literature review of suicide in cancer patients. *Cancer Nurs* 2012;35(4):e14–e26.
15. Misono S, Weiss NS, Fann JR, et al. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4731–4738.
16. McFarland DC, Walsh L, Napolitano S, et al. Suicide in patients with cancer: Identifying the risk factors. *Oncology (Williston Park)* 2019;33(6):221–226.
17. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: A systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1464–1488.
18. Wagner LJ, Schink J, Bass M, et al. Bringing PROMIS to practice: Brief ve precise symptom screening in ambulatory cancer care. *Cancer* 2015;121(6):927–934.
19. Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress ve unmet needs in patients with cancer: Review ve recommendations. *J Clin Oncol* 2012; 30(11):1160–1177.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic ve Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed., Text Revision, Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2022.
21. Caruso R, Nanni MG, Riba M, et al. Depressive spectrum disorders in cancer: Prevalence, risk factors ve screening for depression: A critical review. *Acta Oncol* 2017;56(2):146–155.
22. Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, et al. Screening for psychological distress in ambulatory cancer patients. *Cancer* 2005;103(7):1494–1502.
23. Zabora J, Brintzenhofe Szoc K, Curbow B, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10(1):19–28.
24. de Ridder D, Schreurs K. Developing interventions for chronically ill patients: Is coping a helpful concept? *Clin Psychol Rev* 2001;21(2):205–240.
25. Lazarus A, Folkman S. *Stress, Appraisal, ve Coping*. New York, NY: Springer; 1984.
26. Folkman S, Moskowitz JT. Positive affect ve the other side of coping. *Am Psychol* 2000;55(6):647–654.
27. Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, et al. Efficacy ve costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:2851–2862.
28. Lambert SD, Girgis A, McElduff P, et al. A parallel-group, randomised controlled trial of a multimedia, self-directed, coping skills training intervention for patients with cancer ve their partners: Design ve rationale. *BMJ Open* 2013; 3(7):e003337.
29. D’Zurilla TJ, Nezu AM. *Problem-solving Therapy: A Social Competence Approach to Clinical Intervention*. New York, NY: Springer; 1999.
30. Malcarne VL, Ko CM, Roesch SC, et al. Efficacy of problem-solving therapy for spouses of men with prostate cancer: A randomized controlled trial. *Psychooncology* 2019;28(3):497–504.
31. Lee V, Cohen SR, Edgar L, et al. Meaning-making ve psychological adjustment to cancer: Development of an intervention ve pilot results. *Oncol Nurs Forum* 2006;33(2):291–302.
32. Breitbart W. Spirituality ve meaning in supportive care: Spirituality- ve meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;10(4):272–280.
33. Compas BE, Haaga DA, Keefe FJ, et al. Sampling of empirically supported psychological treatments from health psychology: Smoking, chronic pain, cancer, ve bulimia nervosa. *J Consult Clin Psychol* 1998;66(1):89–112.
34. Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, et al. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, ve sleep disturbance symptom cluster in cancer. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(6):810–822.
35. Greer JA, Park ER, Prigerson HG, et al. Tailoring cognitive-behavioral therapy to treat anxiety comorbid with advanced cancer. *J Cogn Psychother* 2010; 24(4):294–313.
36. Hayes SC, Villatte M, Levin M, et al. Open, aware, ve active: Contextual approaches as an emerging trend in the behavioral ve cognitive therapies. *Ann Rev Clin Psychol* 2011;7:141–168.
37. Fashler SR, Weinrib AZ, Azam MA, et al. The use of acceptance ve commitment therapy in oncology settings: A narrative review. *Psychol Rep* 2018;121(2): 229–252.
38. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: Past, present ve future (commentary). *Clin Psychol* 2003;10(2):144–156.
39. Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body ve Mind to Face Stress, Pain, ve Illness*. New York, NY: Delacorte Press; 1990.
40. Xunlin NG, Lau Y, Klainin-Yobas P. The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients ve survivors: A systematic review ve meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(4):1563–1578.
41. Yalom ID, Leszcz M. *The Theory ve Practice of Group Psychotherapy*. 5th ed. New York, NY: Basic Books; 2005.
42. Spiegel D, Classen C. *Group Therapy for Cancer Patients: A Research-based Handbook of Psychosocial Care*. New York, NY: Basic Books; 2000.
43. Carlson LE, Doll R, Stephen J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness- based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3119–3126.
44. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *JAMA* 2011;305(5):502–503.
45. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, et al. Meaning-centered group psychotherapy: An effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):749–754.
46. Akechi T, Okuyama T, Onishi J, et al. Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008(2): CD005537.
47. Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L, et al. Stress ve cancer: Mechanisms, significance ve future directions. *Nat Rev Cancer* 2021;21(12):767–785.
48. Mirosevic S, Jo B, Kraemer HC, et al. “Not just another meta-analysis”: Sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Med* 2019;8(1):363–373.
49. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status ve survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3869–3876.
50. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733–742.
51. Heber E, Ebert DD, Lehr D, et al. The benefit of web-and computer-based interventions for stress: A systematic review ve meta-analysis. *J Med Internet Res* 2017;19(2):e32.
52. Innominato PF, Focan C, Gorlia T, et al. Circadian rhythm in rest ve activity: A biological correlate of quality of life ve a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res* 2009;69(11):4700–4707.
53. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM, et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep* 2014;37(5):837–842.
54. Innominato PF, Giacchetti S, Bjarnason GA, et al. Prediction of overall survival through circadian rest-activity monitoring during chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012;131(11):2684–2692.
55. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/ depressive symptoms in cancer patients: A systematic review ve meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013;13(1):1–21.
56. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clinical Oncol* 2012;30(11):1206.
57. Brell JM. Prolonged QTc interval in cancer therapeutic drug development: Defining arrhythmic risk in malignancy. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):164–172.



Lawrence Leichman, James L. Speyer, Mary Lynn Nierodzic, ve Franco M. Muggia
Çevirenler : Çağrı İslam Bosna, Özgür Tanrıverdi

GİRİŞ

Bu bölümdeki öneriler; meme, hematolojik, jinekolojik ve gastro-intestinal malignite alanlarında onkoloji hastalarını tedavi eden akademik klinisyenlerin 100 yıldan fazla bir süredir ortak edinilmiş olan deneyimlerinden elde edilmiştir. Diğer konu başlıklarında, hızla ilerleyen kayda değer bilimsel yayınlar yer alırken bu kısım düz yazı şeklindedir. Klinik onkologlar olarak hastalarımıza sıklıkla kötü haber veriyor pozisyonunda olmamıza rağmen, “Kötü haberleri nasıl vermeliyiz” konusuna adanmış bir bölüm değildir. Bunun yerine hastalara hastalıkları hakkında en iyi anlayışı göstermek adına tedavi sürecindeki adımları anlayacakları dilden karşı tarafa aktarabilmek ve hayatlarının bu zorlu yolculuğunda hekim ve hastayı bir araya getiren tedavi planlarını anlatılabilmek hedeflenmiştir. Bunu yapabilmek için kanserin teşhisi, evresi, somatik ve germinal genetiğini, tümörün tedaviye yanıt verebilirliğini belirleyen biyolojisini ve tedavinin hedeflerini açıklamalıyız. Onkoloji eğitiminde hastaların tedavi ve bakım sürecinde hasta ve yakınlarının zihinlerinde bir taslak oluşturulması umulmaktadır. Bunu yaparken kanser hastalığı ve bakımında zaten yorulmuş olan hastalarda bu sürece yeniden odaklanılması ve kanser pratiğinde hastaların kür olamaması veya tedavi hedeflerine ulaşamamanın yaygın bir durum olduğu birkaç yerde vurgulanacaktır. Bu şekilde onkologun ayrıntılı empati becerisi ve hastalığı öğretme çabası teşhis ve tedavi bilgisi kadar önemli olup hastalara rehberlik etmektedir.

Çoğu hasta için kanser; ölümü, acıyı, hayattaki yönünün kontrolünü kaybedileceğini aklı getirdiğinden ciddi bir korku nedendir. Ne olursa olsun hastalar klinik onkologlarının bu mevcut korkularını giderebileceğini umut eder. Kanser hakkındaki bilgi ve tecrübelerini aktarabilmek yeteneği, tedavi sürecinde hastaların bu korkuları zemininde ilerleyebilmemesi olarak sağlar. Her bir onkologun tedavi sürecindeki yönetimi bireysel hayat ve hasta deneyimleri nedeniyle özgün olmaktadır. Bu nedenle tek bir yaklaşım önermek yerine hastalarla etkileşimi ortak bir dile getirmek adına iletişim kurmak için atılabilecek adımlar aktarılmaya çalışılacaktır. Bölümü onkologlar olarak tüm bu karmaşıklıklar ve başarısız sonuçlar karşısında kişisel olarak nasıl başa çıkabileceğimize dair bir tartışma ile bitireceğiz.

Hastalarla yapılacak görüşmeler kanserin evresine ve tedavinin amacına göre değişiklik gösterecektir. Tedavi ile iyileşme potansiyeli olan, yeni teşhis konulmuş bir hasta ile konuşmanın, yaygın metastatik hastalığı bulunan bir hastayla konuşmadan oldukça farklı olacaktır. Hastanın hastalığının seyri boyunca da onkolog ve hasta arasındaki tedavi hedefleri ve konuşmalar değişebilir. Tedavi edilen kanserlerin biyolojisi ve doğal seyri onkolojik literatürde iyi bilinmekte ve istatistiksel olarak kategorize edilmektedir. Ancak, tüm biyolojik süreçlerde olduğu gibi değışkendirler ve öngörülemezler.

Bu nedenle bilgilendirici olmalı, dürüst olunmalı ve umut verici olunmalıdır. Bilgilendirmeler hastanın en endişeli zamanlarında anlama becerisine uygun bir dille ve ayrıntı düzeyinde sunulmalıdır. Teknik tıbbi ve bilimsel terimlerin kullanımı meslektaşlarımızla iletişim kurmamıza yardımcı olabilir, ancak bu terimler genellikle

kanserin anlamını idrak etmeye çalışan hastalar için kafa karışıklığına ve kontrol kaybına yol açabilir. Hastaların tıbbi terminolojiyi anlama seviyeleri farklıdır. Birçok hasta aksillanın ne olduğunu veya bir mutasyonun anlamını bilmez. Başarılı bir tıbbi müdahalenin temeli iyi ve uygun iletişimdir. Bir kanser hastasına terapötik bir plan sunmak kadar değerlidir.

DÜŞÜNCE TARTIŞMA VE TEDAVİ ORGANİZASYONU

Hastanın Kimliği

Karşımızdaki diğerlerinden farklı olan her bir onkoloji hastasını bireysel olarak hedef alan bir tedavi planı geliştirmek, her onkolog için ilk ve birincil görevdir. Ancak, bir tedavi stratejisi belirlenmeden ve ifade edilmeden önce, hastamız olarak başvuran kişiyi mümkün olduğunca tanımlamak gereklidir. Hastalar yaşlarının, cinsiyetlerinin ve eşlik eden hastalıklarının toplamından daha fazlasıdır ve performans durumları oldukça önemlidir. Hastanın maddi-manevi desteklerini, eğitimini, yaşam zevklerini, yaşam hedeflerini ve ayrıca tedavi stratejilerine tam olarak katılma kapasitelerini değerlendirmek de aynı derecede önemlidir. Bir tedavi planını iletmeden önce, tüm bu faktörler değerlendirilmeli ve ele alınmalıdır. Hastanın kimliğinin derin ve doğru bir analizini sağlayan sosyal ve tıbbi faktörleri göz ardı etmek, onkolog ve hasta arasında gerekli olan terapötik ortaklık şansını engelleyecektir. Hastanın hayatına anlam katan sosyal yapılar hakkında soru sormak ve bunlar hakkında konuşmak, onkologun tedavi sürecinde sık sık görülmesi gereken hasta için birçok kez kullanılabileceği bir teknik olabilir. Bu şekilde bir birey olarak hastanın, rutin 3-6 aylık takip ziyaretlerinde değerlendiren onkologu için hastalığı kadar önemli olduğu gösterilebilir.

Hastalığın Evre ve Prognozunun Açıklanması

Hekimin uzmanlık alanı ne olursa olsun, her kanser tedavi planının temel taşı, hastanın hastalığının ve evresinin boyutunun anlaşılmasıdır. Çoğu solid tümör için patolojik evre, patoloğun raporları ile tümörü patoloğa gönderen cerrahın raporları birleştirilerek belirlenir. Tümörün patolojik evresi, onlara yıldır, onkologlar tarafından hastaya tedavi planlarını açıklamak için kullanılan ilk araç olmaktadır. Ana hatlarıyla kanserin evresinin belirtilmesi, hastaya tedavi planının ve prognozun açıklanmasında başlangıç noktasıdır. İlk görüşmede, uygun radyolojik değerlendirme ile tümörün biyopsisi sonucu bildirilen klinik evre, terapötik bir plan geliştirmek için kullanılabilecek tek bilgi olabilir. Cerrahi onkologlar için klinik evre cerrahinin endikasyonunun konulması ve hangi tip cerrahinin endike olduğuna karar vermenin tek yoludur. Neoadjuvan tedaviyi planlayan medikal ve radyasyon onkologu için de hastaya klinik evreyi tanımlamak ve açıklamak aynı derecede önemlidir.

Hastalara evrelerinin prognostik bilgilerinin tümörlerine özgü olduğunu açıklamak oldukça önemlidir. Örnek olarak, evre III



Robert S. Krouse ve Arif H. Kamal

Çeviren : Bilgin Demir

GİRİŞ

Önde gelen onkoloji kuruluşlarından uzman konsensüsü, onkolog ile hasta arasındaki terapötik ilişkinin tedavi seçimi ve uygulamasının çok ötesine geçtiğini kabul etmiştir.^{1,2} Ayrıca palyatif tıp uzmanlık alanı onkologlar tarafından, özellikle kompleks veya yoğun tedavi ihtiyaçları olan ileri evre kanserli hastaların bakımına eklenebilecek bir "ekstra destek bölümü" olarak tanımlanmıştır. Uzman palyatif bakım hizmetlerinin bu modern görüşü, hastalığın ciddiyeti (örn. evresi) veya prognozundan çok karşılanmamış ihtiyaçlara odaklanır; birincil (temel; onkoloji ekibi tarafından sağlanır) ve uzman (kompleks ihtiyaçlar için uzmanlık eğitimi almış klinisyenler) palyatif bakım hizmeti olarak adlandırılan iki palyatif bakım modelinden oluşur.^{3,4}

Daha da önemli şu anda çoğu büyük kanser merkezinde bulunan özel palyatif bakım hizmetlerinin büyümesi, onkolojik olarak yetenek veya uzmanlığının herhangi bir sınırlamasından çok 21. yüzyılda kansere yönelik tedavilerin karmaşıklığını daha fazla yansıtmaktadır. Yeni onkoloji ilaçları ve tedavilerinin hızla çoğalması sebebiyle onkoloji uygulamaları bazen tüm hastalara tedavinin tüm yönleriyle birlikte destekleyici bakımı sağlamakta zorlanmaktadır. Rutin ihtiyaçları olan çoğu hasta için onkoloji ekibi ileri evre kanseri olan hastalara ihtiyaç duyulan tüm desteği görev bilinciyle ve tatmin edici bir şekilde sağlayabilir. Yapılan birkaç klinik çalışmada dirençli semptomları, kompleks psikososyal durumları veya benzersiz sıkıntı verici sebepleri olanlar için; hasta, bakıcı ve onkologların yer aldığı disiplinler arası uzman palyatif bakım hizmetlerinin olması güçlü bir kanıt ile gösterilmiştir.⁵ Bu faydalar özellikle palyatif bakım, rutin onkoloji bakımına erken entegre edildiğinde (ileri evre kanser teşhisinden <12 hafta) elde edilir. Bu da birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcılarının etkili bakım yönetimi planları oluşturmaya ve uygulamasına olanak tanır.⁶ Bu nedenle özel palyatif bakım hizmetlerinin ilerlemiş kanseri olan hastaların bakımına rutin olarak entegre edilmesi artık çoğu büyük onkoloji uzmanlık derneği tarafından tavsiye edilmektedir.¹

ERKEN UZMAN PALYATİF BAKIM

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma^{6,7-11} tutarlı, kanıta dayalı bir mesajı vurgulamaktadır. Uzman palyatif bakım hizmetlerinin standart onkolojik bakıma erken ve birlikte dahil edilmesi; hastaların yaşam kalitesi, semptom yükü, depresyon, bakıcı sıkıntısı ve sağlık ile ilgili sonuçlarını iyileştirmektedir.^{12,13} İyileştirilmiş sağlık yararlanma sonuçları, yaşamın sonuna doğru faydası az fakat çok kompleks sağlık hizmetlerinin daha az kullanılmasını içerir. Erken palyatif bakımın entegrasyonu hem aktif tedavi sırasında daha iyi destek sağlar hem de gerekirse hastalığı modifiye edici tedaviden yaşam kalitesine daha fazla odaklanmaya geçiş sırasında yardımcı olur. Genellikle «ya/ya da»¹⁴ yerine «ve/ile» yaklaşımı olarak düşünülen bu entegre bakım yaklaşımı, bir kanser teşhisinde yön bulmayla ilgili sorunların karmaşıklığını kabul ederken aynı zamanda bu ızdırabın heterojenliğini ve zamansal değişkenliğini de destekler.

Kuşkusuz hastalar, aileler ve hizmet sağlayıcıları yaşamlarının sonuna doğru artan yoğunlukta stres yaşarlar. Ölmekte olan kişinin bakımında pratik uzmanlık, palyatif bakım uzmanlarının yardım sağlayabileceği bir alan olarak kabul edilmektedir. Bunu yapmak için ekip hem hastalardan hem de ailelerinden fiziksel, psikolojik ihtiyaçlar, sosyal, kültürel, manevi sıkıntı ve rahatlık kaynakları hakkında bütüncül bir bakım planı oluşturarak kapsamlı ve düzenli değerlendirmeler yapmalıdır. Temel olarak bu tür konuların farkındalığı kanser teşhisiyle ilişkili sıkıntıyı önleyen ve hafifleten hasta merkezli yönetim planları oluşturmaya anahtarıdır.

İLETİŞİM

İletişim becerileri, tüm hizmet sağlayıcıların hastalar ve ailelerle başarılı etkileşimler kurması için anahtardır. Daha da önemli iletişim becerileri bir bireyin doğuştan gelen özellikleri değildir. Kimse hastalar ile ustalıkla iletişim kurma yeteneğiyle doğmaz. Yüksek vasıflı iletişim, prosedürel/teknik beceri veya klinik bilgi gibi iyi klinik uygulamanın diğer yönleriyle zorunlu olarak bağlantılı değildir. İletişim becerileri öğrenilmeli, uygulanmalı ve geliştirilmelidir.

Onkoloji pratiğinde güçlü iletişim için temel becerilerin çoğu, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından düzenlenen bir panelde ortaya çıktı.² Tamamında ortak ilkeleri paylaşan çok sayıda iletişim becerileri eğitim programı vardır: (1) iki yönlü iletişim için elverişli bir ortam yaratmak, (2) duygulara ve sözel olmayan ipuçlarına dikkat etmek, (3) dinlemeye bir yanıt hazırlamaktan çok bir anlama yöntemi olarak yaklaşmak ve (4) derin bir anlayışı ortaya çıkarmak için sessizliği ve duraklamaları stratejik olarak kullanmak. Sağlık personelleri hastalara ve ailelere klinik durumu etkili bir şekilde anlatabildiklerinde, son dönem kanser hastasına ulaşılabilir bakım hedeflerine odaklanan kararlar almak için daha donanımlı hale gelirler.

İLERİ EVRE KANSER DURUMUNDA ÖZEL PROBLEMLER

Son dönem hastalarda ağrı ve psikolojik sıkıntının ötesinde dikkat edilmesi gereken birçok özel konu vardır. Hastalar bu sorunlarla başvurdıklarında hastalığın derecesinin, genel performans durumunun ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi biraz zaman alabilir. Semptomların agresif palyatif tedavisi yapılmalıdır.

Dispne

Dispne, kanser hastalarında sık karşılaşılan bir semptomdur; nefes alma veya nefes alma ihtiyacının farkında olmanın rahatsız edici bir hissi (yani nefes darlığı) olarak tanımlanır. Birden fazla hastalık sürecinden kaynaklanarak kısıtlı işleve ve sağlıkla ilişkili kötü yaşam kalitesine yol açabilir. Kanser hastaları arasında dispne prevalansı, kanserin tipine ve evresine bağlı olarak %21 ile %90 arasında olduğu bildirilmiştir.¹⁵

KAYNAKLAR

1. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline - line update. *J Clin Oncol* 2017;35(1):96-112.
2. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(31):3618-3632.
3. Kaufmann TL, Kamal AH. Oncology ve palliative care integration: Co-creating quality ve value in the era of health care reform. *J Oncol Pract* 2017;13(9):580-588.
4. Quill TE, Abernethy AP. Generalist plus specialist palliative care—Creating a more sustainable model. *N Engl J Med* 2013;368(13):1173-1175.
5. Muir JC, Daly F, Davis MS, et al. Integrating palliative care into the outpatient, private practice oncology setting. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(1):126-135.
6. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: Patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1438-1445.
7. El-Jawahri A, Traeger L, Greer JA, et al. Effect of inpatient palliative care during hematopoietic stem-cell transplant on psychological distress 6 months after transplant: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35(32): 3714-3721.
8. El-Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, et al. Effects of early integrated palliative care on caregivers of patients with lung ve gastrointestinal cancer: A randomized clinical trial. *Oncologist* 2017;22(12):1528-1534.
9. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use ve end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(4):394-400.
10. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733-742.
11. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383(9930):1721-1730.
12. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, et al. Association between palliative care ve patient ve caregiver outcomes: A systematic review ve meta-analysis. *JAMA* 2016;316(20):2104-2114.
13. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: Systematic review ve meta-analysis. *BMJ* 2017;357:j2925.
14. Kamal AH, Kaufmann T. Making the right thing easier to do: Standardized integration of oncology ve palliative care. *J Oncol Pract* 2017;13(5):291-292.
15. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: A study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax* 1993;48(4):339-343.
16. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(4):212-219.
17. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, et al. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):951-957.
18. Gift AG, Narsavage G. Validity of the numeric rating scale as a measure of dyspnea. *Am J Crit Care* 1998;7(3):200-204.
19. Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993;342(8862):13-14.
20. Light RW, Muro JR, Sato RI, et al. Effects of oral morphine on breathlessness ve exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(1):126-133.
21. Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993;119(9):906-907.
22. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effects of morphine on dyspnea ve ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999;10(12):1511-1514.
23. Mitchell-Heggs P, Murphy K, Minty K, et al. Diazepam in the treatment of dyspnoea in the 'Pink Puffer' syndrome. *Q J Med* 1980;49(193):9-20.
24. Kocatepe V, Can G, Oruç Ö. Lung cancer-related dyspnea: The effects of a handheld fan on management of symptoms. *Clin J Oncol Nurs* 2021;25(6):655-661.
25. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9743):784-793.
26. Anthony T, Baron T, Mercadante S, et al. Report of the clinical protocol committee: Development of randomized trials for malignant bowel obstruction. *Journal of pain ve symptom management* 2007;14 (1 Suppl):S49-S59. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.04.011.
27. Davis M, Hui D, Davies A, et al. Medical management of malignant bowel obstruction in patients with advanced cancer: 2021 MASCC guideline update. *Support Care Cancer* 2021;29(12):8089-8096.
28. Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, et al. Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Palliat Med* 1993;7(4):295-299.
29. Feuer DJ, Broadley KE. Systematic review ve meta-analysis of corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological ve gastrointestinal cancers. Systematic Review Steering Committee. *Ann Oncol* 1999;10(9):1035-1041.
30. Wey W, Mian M, Calabrese R, et al. Palliative medical management of inoperable malignant bowel obstruction with "Triple Therapy": Dexamethasone, octreotide, ve metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care* 2021;38(4):340-345.
31. Ripamonti C. Management of bowel obstruction in advanced cancer. *Curr Opin Oncol* 1994;6(4):351-357.
32. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001;9(4):223-233.
33. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological ve gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(1):CD002764.
34. Aranha GV, Folk FA, Greenlee HB. Surgical palliation of small bowel obstruction due to metastatic carcinoma. *Am Surg* 1981;47(3):99-102.
35. Legendre H, Vanhuysse F, Caroli-Bosc FX, et al. Survival ve quality of life after palliative surgery for neoplastic gastrointestinal obstruction. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(4):364-367.
36. Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, et al. Systematic review of surgery in malignant bowel obstruction in advanced gynecological ve gastrointestinal cancer. The Systematic Review Steering Committee. *Gynecologic Oncol* 1999;75(3): 313-322.
37. Miner TJ, Jaques DP, Shriver CD. A prospective evaluation of patients undergoing surgery for the palliation of an advanced malignancy. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):696-703.
38. Olson TJP, Pinkerton C, Brasel KJ, et al. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: A systematic review. *JAMA Surg* 2014; 149(4):383-392.
39. Thampy S, Najran P, Mullan D, et al. Safety ve efficacy of venting gastrostomy in malignant bowel obstruction: A systematic review. *J Palliat Care* 2020;35(2):93-102.
40. Zucchi E, Fornasari M, Martella L, et al. Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible ve effective: A large prospective study. *Support Care Cancer* 2016;24(7):2877-2882.
41. Dittich A, Schubert B, Kramer M, et al. Benefits ve risks of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for decompression in patients with malignant gastrointestinal obstruction. *Support Care Cancer* 2017;25(9):2849-2856.
42. Ahn HJ, Kim SW, Lee SW, et al. Long-term outcomes of palliation for unresectable colorectal cancer obstruction in patients with good performance status: Endoscopic stent versus surgery. *Surg Endosc* 2016;30(11):4765-4775.
43. Liang TW, Sun Y, Wei YC, et al. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: A self-expanding metallic stent or surgery? A system review ve meta-analysis. *Surg Today* 2014;44(1):22-33.
44. Harris GJ, Senagore AJ, Lavery IC, et al. The management of neoplastic colorectal obstruction with colonic endoluminal stenting devices. *Am J Surg* 2001;181(6):499-506.
45. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: Immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(2):307-314.
46. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: Practice patterns ve predictors of morbidity ve mortality. *J Gastrointest Surg* 2014;18(7):1292-1298.
47. Lamarca A, Rigby C, McNamara MG, et al. Impact of biliary stent-related events in patients diagnosed with advanced pancreaticobiliary tumours receiving palliative chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2016;22(26):6065-6075.
48. Potts JR 3rd, Broughan TA, Hermann RE. Palliative operations for pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1990;159(1):72-77, discussion 77-78.
49. Krouse RS. Advances in palliative surgery for cancer patients. *J Support Oncol* 2004;2(1):80-87.
50. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD012506.

51. Tringali A, Didden P, Repici A, et al. Endoscopic treatment of malignant gastric ve duodenal strictures: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2014;79(1):66–75.
52. Kaw M, Singh S, Gagneja H, et al. Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003;17(4):646–650.
53. Shin YS, Choi CW, Kang DH, et al. Factors associated with clinical failure of self-expandable metal stent for malignant gastroduodenal obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(1):103–110.
54. Choi YB. Laparoscopic gastrojejunostomy for palliation of gastric outlet obstruction in unresectable gastric cancer. *Surg Endosc* 2002;16(11):1620–1626.
55. Coene PPO, Huijbregtse K, van Gulik TM, et al. Duodenal obstruction requiring surgery following endoscopic palliation in patients with pancreatic local tumors. *Neth J Med* 1994;45:A28.
56. Holbrook AG, Chester JF, Britton DC. Surgical palliation for pancreatic cancer: Will biliary bypass alone suffice? *J Royal Soc Med* 1990;83(1):12–14.
57. Huguiet M, Baume H, Manderscheid JC, et al. Surgical palliation for unresected cancer of the exocrine pancreas. *Eur J Surg Oncol* 1993;19(4):342–347.
58. Bohn KA, Ray CE Jr. Repeat large-volume paracentesis versus tunneled peritoneal catheter placement for malignant ascites: A cost-minimization study. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(5):1126–1134.
59. Barnett TD, Rubins J. Placement of a permanent tunneled peritoneal drainage catheter for palliation of malignant ascites: A simplified percutaneous approach. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(4):379–383.
60. O'Neill MJ, Weissleder R, Gervais DA, et al. Tunneled peritoneal catheter placement under sonographic ve fluoroscopic guidance in the palliative treatment of malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(3):615–618.
61. Lee A, Lau TN, Yeong KY. Indwelling catheters for the management of malignant ascites. *Support Care Cancer* 2000;8(6):493–499.
62. Kirk IR, Carrasco CH, Lawrence DD, et al. Intraperitoneal catheters: Percutaneous placement with fluoroscopic guidance. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4(2):299–304.
63. Smith DA, Weaver DW, Bouwman DL. Peritoneovenous shunt (PVS) for malignant ascites. An analysis of outcome. *Am Surg* 1989;55(7):445–449.
64. Zanon C, Grosso M, Aprà F, et al. Palliative treatment of malignant refractory ascites by positioning of Denver peritoneovenous shunt. *Tumori* 2002;88(2):123–127.
65. Bielglig SC, Calvo BF, Coit DG. Peritoneovenous shunting for nongynecologic malignant ascites. *Cancer* 2001;91(7):1247–1255.
66. Sugawara S, Sone M, Arai Y, et al. Radiological insertion of Denver peritoneovenous shunts for malignant refractory ascites: A retrospective multicenter study (JIVROSG-0809). *Cardiovasc Interv Radiol* 2011;34(5):980–988.
67. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surgical Oncol* 2009;100(4):331–334.
68. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000;66(6):561–568.
69. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1105–1113.
70. Orgiano L, Pani F, Astara G, et al. The role of “closed abdomen” hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the palliative treatment of neoplastic ascites from peritoneal carcinomatosis: Report of a single-center experience. *Support Care Cancer* 2016;24(10):4293–4299.
71. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, et al. Malignant ascites: Pathophysiology ve treatment. *Int J Clin Oncol* 2013;18(1):1–9.
72. Ong E, Diven C, Abrams A, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for palliative treatment of malignant ascites from gastrointestinal stromal tumours. *J Palliat Care* 2012;28(4):293–296.
73. Piggin C, Jones V. Malignant fungating wounds: An analysis of the lived experience. *Int J Palliat Nurs* 2007;13(8):384–391.
74. Badgwell BD, Smith K, Liu P, et al. Indicators of surgery ve survival in oncology inpatients requiring surgical evaluation for palliation. *Support Care Cancer* 2009;17(6):727–734.
75. Riot S, de Bonnecaze G, Garrido I, et al. Is the use of negative pressure wound therapy for a malignant wound legitimate in a palliative context? “The concept of NPWT ad vitam”: A case series. *Palliat Med* 2015;29(5):470–473.
76. Blakely AM, McPhillips J, Miner TJ. Surgical palliation for malignant disease requiring locoregional control. *Ann Palliat Med* 2015;4(2):48–53.
77. Rankin T, Mailey B, Suliman A, et al. Palliative reconstructive surgery may improve quality of life in high functioning noncurable head ve neck oncologic patients. *Ann Plast Surg* 2015;74(Suppl 1):S52–S56.
78. Paz IB. Major palliative amputations. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13(3):543–547, x.
79. Lund-Nielsen B, Müller K, Adamsen L. Malignant wounds in women with breast cancer: Feminine ve sexual perspectives. *J Clin Nurs* 2005;14(1): 56–64.

Sharon M. Castellino, Larissa Nekhlyudov, Matthew J. Ehrhardt, Brooke O. Cherven, Patrick M. Reagan, Jennifer J. Griggs, Louis S. Constine, ve Susan K. Parsons

Çeviren : Ali Kalem

GİRİŞ

2040 yılına kadar kanserden kurtulan tahmini 26 milyon kişiyle birlikte kanser teşhisi konan çoğu çocuk ve yetişkin için kanserin sonrasındaki uzun vadeli hayatta kalma deneyimi artık bir gerçek. Uzun dönem kanserden kurtulanların sayısı arttıkça, onkologlar, birinci basamak sağlık çalışanları ve diğer sağlık profesyonelleri için hayatta kalanların biyolojik, psikolojik ve sosyoekonomik ihtiyaçlarının karmaşık etkileşimini anlamak ve ele almak çok önemlidir. Hastalık ve tedavinin biyolojik sekelleri organ fonksiyonunu bozabilir ve dokuya özgü ve sistemik yaşamı değiştiren (örn. kısırlılık, iştih kaybı) veya yaşamı sınırlayan (örn. kardiyovasküler hastalık, ikinci maligniteler) komorbiditelere neden olabilir. Depresyon, sıkıntı ve kanserin nüksetme korkusu gibi psikolojik sekeller yaşama zevkine açıkça zarar verir. Sosyoekonomik sonuçlar, işe dönememeyi veya çalışma saatlerinin azalmasını içerebileceği gibi, yüksek tıbbi bakım maliyetleri, gelir kaybı ve kümülatif tıbbi borç gibi günlük yaşamla ilgili zorlukları şiddetlendirebilir. Hayatta kalma sonuçlarındaki eşitsizlikler, birden çok alanda ve birden çok grupta tanımlanmıştır.

Hayatta kalanların çok yönlü ihtiyaçları, kaliteli bir yaşam sağlamak için klinisyenler tarafından bir dizi eylem gerektirir. Klinisyenler, kanserin ve tedavisinin kronik fiziksel ve psikososyal etkilerini tanımalı, tedavi etmeli, ayrıca kanser tedavisi veya kronolojik yaşlanma ile ilişkili komorbid tıbbi durumları yönetmeli ve sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini teşvik etmelidir. Süreç, kanserin geçmişi ve tedavisi hakkında ayrıntılı bilgilerin toplanması, maruziyete dayalı risklerin değerlendirilmesi ve nihayetinde potansiyel geç ve uzun vadeli etkiler için gözetim ve yönetim ile başlar. Hastalık ve tedavinin ayrıntıları, potansiyel sekeller ve devam eden takip bakımı için rehberlik konusunda klinisyen ve hasta arasındaki eğitim ve iletişim, hasta tarafından erişilen sisteme göre uyarlanmış bakım sunumu modeli açısından kritik öneme sahiptir. Şekil 104.1, Tıp Fakültesi Kanserden Kurtulma Komitesi'nin önerileri üzerine inşa edilen hayatta kalma tedavisinin temel alanlarını tanımlar^{1,2}. Bu çıkarıcı rapor, kanserden sağ kurtulmanın kanser sürekliliği boyunca ayrı bir aşama olarak tanınmasına odaklandı ve kanserden kurtulanlar için sonuçları optimize etmek için aşağıdaki hedefleri belirledi:

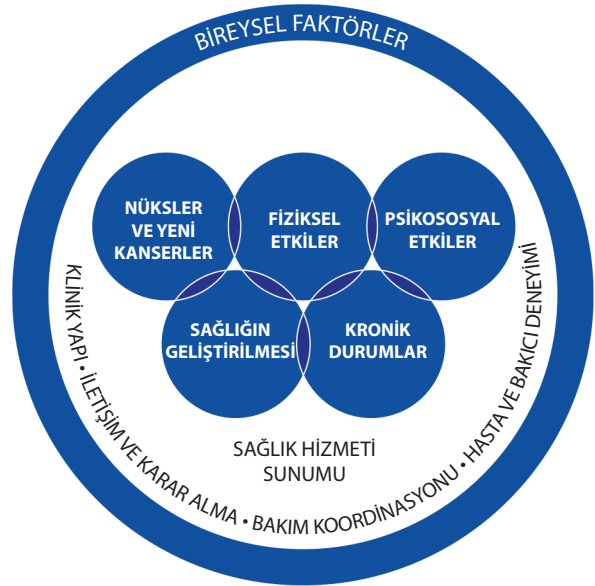
- Kanserden kurtulanların karşılaştığı tıbbi ve psikososyal sorunlara ilişkin farkındalığı artırın ve kanserden kurtulmayı kanser bakım yörüngesinin ayrı bir aşaması olarak oluşturun.
- Kanserden kurtulanlar için kaliteli sağlık hizmetini tanımlayın ve bunu başarmak için stratejiler belirleyin.
- Kanserden kurtulanların psikososyal hizmetlere, adil istihdam uygulamalarına ve sağlık sigortasına erişimini sağlamak için politikalar yoluyla yaşam kalitesini iyileştirin.

2005 yılında Tıp Fakültesi raporunun yayınlanmasından bu yana, kanserden kurtulanlar için bakım ve araştırma konusunda çok ilerleme kaydedildi ancak ideal izlem, sağlık hizmeti sunum modelleri, araştırma stratejileri ve hem hayatta kalan hastalar hem de

sağlık personelinin eğitimi hakkında pek çok cevaplanmamış soru var³⁻⁷. Bu bölüm, hayatta kalan hastaların bakımı için ihtiyaçların kapsamını ve karşılanmamış zorlukları anlamaya yönelik bir giriş niteliğindedir.

HAYATTA KALMANIN TANIMI VE SORUNUN KAPSAMI

Kanserden sağ kurtulma terimi, kanser hastalarının teşhis anından yaşamlarının sonuna kadar kapsamasına rağmen, bu bölümde birincil tedavinin tamamlanmasından sonra veya kanserin nüksetmesine ve ölüme kadar olan kanser bakımı aşamalarına odaklanacağız¹. İleri aşama kanserle yaşayan ve kronik fazda palyatif tedavilere devam eden hastaların ihtiyaçları karmaşıktır ve burada ele alınmayacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut haliyle Ulusal Kanser Enstitüsü'nü kuran 1971 Ulusal Kanser Yasası'nın kabul edilmesinden bu yana, erken teşhis ve tedavi başarılarındaki gelişmelerin bir sonucu olarak kanserden kurtulanların sayısı önemli ölçüde arttı. Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde 17 milyondan fazla^{8,9} (Şekil 104.2) ve dünya çapında 32 milyondan fazla kanser hastası vardır. 5 yıllık göreceli sağkalım oranı da istikrarlı bir şekilde artmaya devam etti ve şu anda yetişkinler için %69'a ve çocuklar için %84'e ulaştı.⁷



Şekil 104.1 Hayatta kalanların bakımı için alanlar. (From Nekhlyudov, L., et al., Developing a Quality of Cancer Survivorship Care Framework: Implications for Clinical Care, Research, ve Policy. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(11): p. 1120–1130. <https://www.nap.edu/read/25956/chapter/12#320>)

yatta kalanlara yönelik bakıma ilişkin rakip modellerin etkinliği ve maliyet etkinliği de dahil olmak üzere, hayatta kalanların uzun süreli takibi gereklidir.

Sağkalım araştırmasının yürütülmesinde çeşitli zorluklar devam etmektedir. Uzun vadeli sekelleri etkileyebilen çoklu etiyolojiler, araştırma sorularını etkili bir şekilde ele almak için genellikle daha büyük örneklem büyüklükleri gerektirir. İzleme yanlılığındaki izlem sonuçlarının eksikliği, araştırma kalitesinden önemli ölçüde ödün verebilir ve popülasyonun hareketliliği nedeniyle hayatta kalan gençlerde özellikle sorunlu olabilir. Bu nedenle, kanserden sağ çıkma araştırmalarını etkili bir şekilde yürütmek için gerekli altyapıyı oluşturmak için kaynaklara ihtiyaç vardır.

Hayatta kalanlara yönelik müdahale çalışmalarının genişleyen portföyü ve çalışma tasarımı içindeki artan karmaşıklık sayesinde, denemeler arasında sonuçları karşılaştırmak daha uygun hale geliyor. Nispeten az sayıda hayatta kalan popülasyonlarda belirli müdahaleleri test etme ve bu çalışmalarda uzun süreli hayatta kalanları çalışmaya alma ve çalışma içinde tutma yeteneği de dahil olmak üzere önemli zorluklar devam etmektedir.

FİNANSAL TOKSİSİTE: İSTİHDAM VE MALİ ZORLUK

Kanserden kurtulanlar, tıbbi sorunları tek başına yönetmenin ötesine geçen zorluklarla karşı karşıyadır. İş hayatını dengelemek ve sağlık hizmetlerine sürekli erişim birincil zorluk alanlarıdır ve kanserle ilgili mali yük önemli olabilir. Ek olarak, hayatta kalan kişi evin geçimini sağlayan kişiye, istihdam sorunları birçok aile üyesini etkileyebilir. Kadın kanser mağdurları arasındaki iş kaybı kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Tutarlı bir şekilde, düşük gelirli işçiler en yüksek iş kaybı riski altındadır, ancak ücretli hastalık izni gibi kolaylıklar işi elde tutma ile ilişkilidir⁸⁷. İşe dönebilenler arasında, kanserden kurtulan kişinin işini en üst düzeyde gerçekleştirmek için yeterince iyi olmadığına veya bir terfinin gerektirdiği ek sorumlulukları tolere edemeyeceğine dair açık veya ifade edilmemiş bir ayrımcılık olabilir. Engelli Amerikalılar Yasası (1990) ve Aile ve Tıbbi İzin Yasası (1993) gibi yasalar nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde durum yıllar içinde düzelmiş olsa da, mali yük, kanserden kurtulanlar arasında yaygın olmaya devam ediyor ve yüksek mali yük, daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendiriliyor⁸⁸. Azınlıklara ayrılmış bir

grubun üyesi olmak, genç yaş ve sigortasız olmak, mali zorluklar ve mali fedakarlıklar için risk faktörleridir⁸⁹.

Sigorta

Etkili olabilmesi için, sağlık sigortası seçenekleri mevcut, karşılanabilir ve kapsam açısından yeterli olmalıdır¹. Tarihsel olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaşın altındaki kanser mağdurları için sağlık sigortası seçenekleri genellikle bu kriterlerden bir veya daha fazlasını karşılamamaktadır. Hasta Koruma ve Uygun Maliyetli Bakımın uygulanması 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Yasa (ACA), kanser öyküsü olanlar için ömür boyu sınırlar ve önceden var olan koşullar için sigorta kapsamının reddi gibi kısıtlamaları kaldırdı; ACA'nın uygulanmasını takip eden ilk yılda, sigortasız kanser hastaları üçte bir oranında düştü⁹⁰. Buna ek olarak, ACA, daha önce tutarlı bir şekilde kapsanmayan, önleyici bakım ve kısırlığın tedavisi gibi hayatta kalanlarla özel olarak ilgili belirli hizmetler için kapsam sağladı. 65 yaşın üzerindeki kanserden kurtulanların neredeyse tamamı Medicare tarafından karşılanmaktadır, ancak ACA'daki hükümler ayrıca Medicare alıcıları için ayakta tedavi ilaçları kapsamındaki boşlukları da ele almaktadır. Kişisel kanser öyküsü olan kişilerin hayat sigortası başvuruları, işveren temelli bir grup sigortasının parçası olmadığı sürece genellikle reddedilir veya çok yüksek primlerle gelir.

SONUÇ

Kanserden kurtulanların sürekli büyüyen ve savunmasız popülasyonunun çok yönlü ihtiyaçlarına ilişkin anlayışımızda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, hayatta kalanlar için bakım gelişmekte olan bir bilim olmaya devam ediyor. Başarılı terapinin fiziksel, psikososyal ve sosyoekonomik bağlantıları, hayatta kalanlar, aileleri, arkadaşları ve toplum için yaşam kalitesini ve niceliğini tehlikeye atabilecek uzun vadeli sonuçlarıdır. Sağlık personellerinin, mümkün olduğunda bunların tespit etme ve azaltmak için müdahale ederek bu olumsuz etkileri eleştirel bir şekilde değerlendirme ve inceleme yükümlülüğü vardır. Ayrıca, en geniş anlamda bakım sağlamak için hayatta kalanların ihtiyaçlarına sosyal uyumu savunmalıyız. Kanserlin hayatta kalmasını kutlamak artık yeterli değil; hayatta kalanların ihtiyaçlarını karşılamak için çeşitli zorluklara kucak açma fırsatını da kutlamalıyız.

KAYNAKLAR

- Hewitt ME, Greenfield S, Stovall E, eds. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
- Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, et al. Developing a quality of cancer survivorship care framework: Implications for clinical care, research, and policy. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(11):1120–1130.
- Gallicchio L, Tonorez E, de Moor JS, et al. Evidence gaps in cancer survivorship care: A report from the 2019 National Cancer Institute cancer survivorship workshop. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(9):1136–1142.
- Kline RM, Arora NK, Bradley CJ, et al. Long-term survivorship care after cancer treatment—Summary of a 2017 National Cancer Policy Forum workshop. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(12):1300–1310.
- Nekhlyudov L, Ganz PA, Arora NK, et al. Going beyond being lost in transition: A decade of progress in cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2017;35(18):1978–1981.
- Chan RJ, Crawford-Williams F, Crichton M, et al. Effectiveness and implementation of models of cancer survivorship care: An overview of systematic reviews [published online ahead of print November 16, 2021]. *J Cancer Surviv*. doi:10.1007/s11764-021-01128-1.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Şekils* 2021. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2021.
- International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality ve Prevalence Worldwide in 2012*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
- Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the “Silver Tsunami”: Prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(7):1029–1036.
- Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment ve survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):363–385.
- Surveillance, Epidemiology, ve End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Data, 18 Registries, November 2020 Sub (2000–2018), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. Available at <https://www.seer.cancer.gov>.
- Mobley EM, Moke DJ, Milam J, et al. *Disparities ve Barriers to Pediatric Cancer Survivorship Care*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research ve Quality; 2021.
- Hewitt ME, Weiner SL, Simone JV, eds. *Childhood Cancer Survivorship: Improving Care ve Quality of Life*. Washington, DC: National Academies Press; 2003.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572–1582.
- Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013;309(22):2371–2381.

16. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2016;374(9):833–842.
17. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970–99: A report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1590–1601.
18. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, et al. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970–2015. *JAMA* 2017;317(8):814–824.
19. Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(4):543–549.
20. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4979–4990.
21. Landier W, Armenian SH, Lee J, et al. Yield of screening for long-term complications using the Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4401–4408.
22. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66(3):203–239.
23. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society colorectal cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015;65(6):428–455.
24. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4465–4470.
25. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Cancer Society guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1606–1621.
26. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33(9):1078–1085.
27. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(6):611–635.
28. Skolarus TA, Wolf AMD, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin* 2014;64(4):225–249.
29. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: An American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1605–1619.
30. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(8):893–911.
31. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840–1850.
32. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941–1967.
33. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3325–3345.
34. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):348–371.
35. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: A pragmatic approach to the American and European cardio-oncology guidelines. *J Am Heart Assoc* 2020;9(18):e018403.
36. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: Phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398(10299):491–502.
37. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331–1342.
38. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839–852.
39. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45–56.
40. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531–2544.
41. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439–448.
42. Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(1):34–43.
43. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—Systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25(10):1901–1914.
44. Chlebowski RT, Reeves MM. Weight loss randomized intervention trials in female cancer survivors. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4238–4248.
45. Reeves MM, Terranova CO, Eakin EG, et al. Weight loss intervention trials in women with breast cancer: A systematic review. *Obes Rev* 2014;15(9):749–768.
46. Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, et al. Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(13):990–1004.
47. Clark EJ, Stovall EL, Leigh S, et al. eds. *Imperatives for Quality Cancer Care: Access, Advocacy, Action and Accountability*. Silver Spring, MD: National Coalition for Cancer Survivorship; 1995.
48. Abshire M, Dingles VD, Cajita MIA, et al. Participant retention practices in longitudinal clinical research studies with high retention rates. *BMC Med Res Methodol* 2017;17(1):30.
49. Alderfer MA, Navsaria N, Kazak AE. Family functioning and posttraumatic stress disorder in adolescent survivors of childhood cancer. *J Fam Psychol* 2009;23(5):717–725.
50. Boehmer U, Gereige J, Winter M, et al. Transgender individuals' cancer survivorship: Results of a cross-sectional study. *Cancer* 2020;126(12):2829–2836.
51. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: Meta-analyses. *Int J Psychiatry Med* 2006;36(1):13–34.
52. Logan S, Perz J, Ussher JM, et al. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. *Psychooncology* 2019;28(1):22–30.
53. Cherven B, Sampson A, Bober SL, et al. Sexual health among adolescent and young adult cancer survivors: A scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent and Young Adult Oncology Discipline Committee. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):250–263.
54. Ganz PA. A teachable moment for oncologists: Cancer survivors, 10 million strong and growing! *J Clin Oncol* 2005;23(24):5458–5460.
55. Leach CR, Weaver KE, Aziz NM, et al. The complex health profile of long-term cancer survivors: Prevalence and predictors of comorbid conditions. *J Cancer Surviv* 2015;9(2):239–251.
56. Mandelblatt J, Kanetsky PA. Effectiveness of interventions to enhance physician screening for breast cancer. *J Fam Pract* 1995;40(2):162–171.
57. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, et al. Ridding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5814–5830.
58. Dibble KE, Kaur M, Connor AE. Disparities in healthcare utilization and access by length of cancer survivorship among population-based female cancer survivors [published online ahead of print October 18, 2021]. *J Cancer Surviv*. doi:10.1007/s11764-021-01110-x.
59. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: Achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31(5):631–640.
60. Nekhlyudov L, Schnipper JL. Cancer survivorship care plans: What can be learned from hospital discharge summaries? *J Oncol Pract* 2012;8(1):24–29.
61. Maly RC, Liang L-J, Liu Y, et al. Randomized controlled trial of survivorship care plans among low-income, predominantly Latina breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1814–1821.
62. Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: Challenges and solutions. *Lancet Oncol* 2017;18(1):e19–e29.
63. Blaes AH, Adamson PC, Foxhall L, et al. Survivorship care plans and the commission on cancer standards: The increasing need for better strategies to improve the outcome for survivors of cancer. *JCO Oncol Pract* 2020;16(8): 447–450.
64. Eshelman-Kent D, Kinahan KE, Hobbie W, et al. Cancer survivorship practices, services, and delivery: A report from the Children's Oncology Group (COG) nursing discipline, adolescent/young adult, and late effects committees. *J Cancer Surviv* 2011;5(4):345–357.
65. Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood

- ve adolescent cancer: Rationale ve approaches. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4810–4818.
66. Suh E, Daugherty CK, Wroblewski K, et al. General internists' preferences ve knowledge about the care of adult survivors of childhood cancer: A cross-sectional survey. *Ann Intern Med* 2014;160(1):11–17.
 67. Tonorez ES, Conigliaro J. Integration of cancer survivorship care ve primary care practice. *JAMA Intern Med* 2017;177(12):1732–1734.
 68. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: A comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006;24(6):848–855.
 69. Virgo KS, Lerro CC, Klabunde CN, et al. Barriers to breast ve colorectal cancer survivorship care: Perceptions of primary care physicians ve medical oncologists in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31(18):2322–2336.
 70. McCabe MS, Partridge AH, Grunfeld E, et al. Risk-based health care, the cancer survivor, the oncologist, ve the primary care physician. *Semin Oncol* 2013;40(6):804–812.
 71. Kvale EA, Sylvia Huang C-H, Meneses KM, et al. Patient-centered support in the survivorship care transition: Outcomes from the Patient-Owned Survivorship Care Plan Intervention. *Cancer* 2016;122(20):3232–3242.
 72. Nekhlyudov L, O'Malley DM, Hudson SV. Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: Gaps in evidence ve future opportunities. *Lancet Oncol* 2017;18(1):e30–e38.
 73. Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis ve treatment: Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2002;287(14):1832–1839.
 74. Kent EE, Arora NK, Rowland JH, et al. Health information needs ve health-related quality of life in a diverse population of long-term cancer survivors. *Patient Educ Couns* 2012;89(2):345–352.
 75. Chan RJ, Agbejule OA, Yates PM, et al. Outcomes of cancer survivorship education ve training for primary care providers: A systematic review. *J Cancer Surviv* 2021;16(2):279–302.
 76. Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, ve Young Adult Cancers. Version 5.0–October 2018. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/cog_ltfu_guidelines_v5.pdf.
 77. Landier W, Chen Y, Namdar G, et al. Impact of tailored education on awareness of personal risk for therapy-related complications among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3887–3893.
 78. National Cancer Institute. *Facing Forward: Life after Cancer Treatment*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018.
 79. National Coalition for Cancer Survivorship. *Cancer Survival Toolbox*. Silver Spring, MD: National Coalition for Cancer Survivorship.
 80. National Cancer Institute, Division of Cancer Control & Population Sciences Office of Cancer Survivorship, NCI Office of Cancer Survivorship (OCS) Web site. Accessed December 16, 2021. <https://cancer-control.cancer.gov/ocs>.
 81. American Cancer Society. Cancer Survivors Network Web site. Accessed December 16, 2021. <https://csn.cancer.org/>.
 82. Chan RJ, Nekhlyudov L, Duijts SFA, et al. Future research in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2021;15(5):659–667.
 83. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncol* 2015;54(5):655–668.
 84. Howell CR, Bjornard KL, Ness KK, et al. Cohort Profile: The St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) for paediatric cancer survivors. *Int J Epidemiol* 2021;50(1):39–49.
 85. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: A National Cancer Institute-supported resource for outcome ve intervention research. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2308–2318.
 86. Sears SR, Stanton AL, Kwan L, et al. Recruitment ve retention challenges in breast cancer survivorship research: Results from a multisite, randomized intervention trial in women with early stage breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(10):1087–1090.
 87. Blinder V, Eberle C, Patil S, et al. Women with breast cancer who work for accommodating employers more likely to retain jobs after treatment. *Health Aff (Millwood)* 2017;36(2):274–281.
 88. Zafar SY, McNeil RB, Thomas CM, et al. Population-based assessment of cancer survivors' financial burden ve quality of life: A prospective cohort study. *J Oncol Pract* 2015;11(2):145–150.
 89. Han X, Zhao J, Zheng Z, et al. Medical financial hardship intensity ve financial sacrifice associated with cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29(2):308–317.
 90. Soni A, Sabik LM, Simon K, et al. Changes in insurance coverage among cancer patients under the Affordable Care Act. *JAMA Oncol* 2018;4(1):122–124.

GİRİŞ

Son 70 yılda, kanseri kontrol etme konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu durum en iyi 1990 yılından bu yana Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaşa göre düzeltilmiş kanser ölümlerinde %30 düşüş ile görülmektedir.¹ Kanser kontrolü, kanseri önleme ya da koruyucu önlemler almaktan tanı, tedavi ve palyatif bakım yoluyla tüm kanser sürecini kapsar. Bu ilerlemelere rağmen, belli toplumdaki insanlar bu gelişmelerden daha fazla yararlanıyor gözükmemektedir. Bu durum farklı toplumlarda kansere bağlı mortalite-de farklılıklar ile en iyi şekilde gösterilmektedir.

Kemoterapiler, hızlı büyüyen kanser hücrelerini öldürmeyi amaçlayan sitotoksik ilaçlardır. Hedefe yönelik daha fazla tedavi geliştirildikçe, bu hedeflerin toplum içinde dağılımına ve gözden kaçabilecek hedeflerin aranmasına ilgi artmaktadır.

Aslında tıpta insan çeşitliliği üzerine yapılan çalışmalara ilgi giderek artmaktadır. Laboratuvar standartlarımızın birçoğu genç beyaz erkeklerden oluşan küçük grupların incelenmesi ile belirlenmiştir. Bunun çok çeşitliliğe sahip bir toplum için uygun olmadığı giderek daha belirgin hale geldi.² Fakat bu durumda iken aynı zamanda bir nokta üzerinde çok dikkatli olmak gerekir. Son on yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde ırka dayalı böbrek fonksiyon parametrelerinin kullanılması, bazı potansiyel siyah böbrek donörlerinin nakil için bağışta bulunmaya uygun bulunmamasına yol açmıştır.³ Kapesitabin, Avrupalılarla karşılaştırıldığında Amerikalılarda farklı bir yan etki profiline sahiptir. Bunun, yüksek miktarda folat (kapesitabinin etkilerini güçlendirdiği bilinmektedir) içeren Amerikan diyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁴

Sonuçlardaki bu farklılıklar için başlangıçta ırksal farklılıklara odaklanıldı ve bunun için yapılan araştırmalar *azınlık sağlığı araştırmaları* olarak adlandırıldı.^{5,6} Zamanla bu disiplin gelişti. Azınlık sağlığı üzerinde durulmaya devam edilirken, bazıları bu alandan hususi toplum araştırmaları, ardından sağlık eşitsizlikleri, daha sonra sağlık eşitliği olarak bahsetmeye başladı.⁷ Bugün, bunun sağlık adaleti olarak anılması yönünde artan bir talep var. Odak noktası artık ırksal farklılıkların çok ötesindedir. Sosyoekonomi, ikamet bölgesi ve hatta cinsel yönelime göre farklılıklara odaklanılır.

AZINLIK SAĞLIĞI ARAŞTIRMALARI

Azınlık sağlığı araştırması, genellikle biyomedikal araştırmalarda yeterince temsil edilmeyen azınlık ırksal ve/veya etnik grupların bu topluluklardaki sağlık sonuçlarını anlamak için ayırt edici sağlık özelliklerinin ve niteliklerinin bilimsel araştırmasıdır.⁸ Daha da önemlisi, ırk ve etnik köken biyolojik faktörler değil, sosyal faktörlerdir ve sonuçlardaki ırka göre farklılıklar, toplumun birçok düzeyindeki ırkçılık ve ayrımcılıktan kaynaklanmaktadır.

Sağlık Eşitsizliği Tanımı

Sağlık eşitsizliği (SE), klinik ihtiyaçlar ve tercihlerdeki farklılıklardan kaynaklanmayan, dezavantajlı toplulukları olumsuz etkileyen ve aşağıdakilere yol açan bir sağlık farkıdır:

- Hastalıklarda daha yüksek insidans ve/veya prevalans ve hastalığın daha erken başlaması,
- Hastalıklığın sonucunda nedenlerine yönelik daha yaygın klinik önlemler, daha yaygın sağlıksız davranışlar ve risk faktörleri
- Standartlaştırılmış ölçümler kullanılarak daha yüksek oranda hastalığa özgü semptomlar, azalan toplam günlük işlevsellik veya kişinin kendi bildirdiği sağlıkla ilgili yaşam kalitesi
- Nüfus oranlarının farklı olduğu yerlerde, hastalıklardan kaynaklanan erken ve/veya aşırı oranda ölüm
- Standartlaştırılmış bir metrik kullanarak daha fazla toplam hastalık yükü.^{9,10}

Sağlık sonuçları, genellikle bir toplumda insidans oranları, ölüm oranları ve 5 yıllık sağkalım oranları ve hatta hayat kalitesi ile tanımlanır. Sağlık eşitsizliği; ırk veya etnik grubuna, din, sosyoekonomik konum, yaş, cinsiyet, akıl sağlığı, bilişsel, duyuşal veya fiziksel engel, cinsel yönelim, cinsiyet kimliği, coğrafi konum, veya tarihsel olarak ayrımcılık veya dışlamayla bağlantılı diğer özelliklere dayalı olarak sağlık ve/veya temiz bir çevre konusunda sistematik olarak daha büyük sosyal ve/veya ekonomik engellerle karşılaşan insan gruplarında ortaya çıkan sağlık sonuçlarındaki farklılıkları yansıtır.

Sağlıkta eşitlik, özellikle uzun vadeli dezavantajlı olan belirli toplulukların, diğer topluluklara kıyasla önleyici hizmetler, tarama, teşhis veya tedavi gibi yeterli bakım almak için daha fazla yardıma ihtiyaç duyduğu kavramdır.¹¹ Bu durumdaki topluluklar ABD'de bir zamanlar beyaz Apalaş Dağı'nda yaşayan yerliler (Appalachian) ve güney kırsal toplulukları iken başa bir zamanda şehir içinde yaşayan siyah veya hispanik toplum olabilir.¹²

Toplum Sınıflandırması

Toplumu sınıflandırmak için bir takım yollar bulunmaktadır. Bu sınıflandırmalar sıklıkla birbirleri ile bağlantılıdır. Her biri, kanser nedenlerine maruz kalma veya tedavinin yeterliliği ile ilişkilendirilebilir.

İrk ve Etnik Köken

ABD kanser verilerinin çoğu ırka/etnisiteye göre yayınlanmaktadır. Sağlık eşitsizlikleriyle ilgili orijinal makaleler, ırka göre eşitsizliklerle ilgilidir. Yaşa göre düzenlenmiş ölüm oranlarındaki ırksal eşitsizlikler geçtiğimiz birkaç on yılda azalmış olsa da, hâlâ önemli ırksal eşitsizlikler vardır (Şekil 105.1). Amerika Birleşik Devletleri'nde ırk, Başkanlık Ofisi'ndeki ABD Yönetim ve Bütçe Ofisi (OMB) tarafından tanımlanır. Bu tanım zamanla değişkenlik göstermektedir. OMB, her on yıllık nüfus sayımından yaklaşık 2 yıl önce ırksal ve etnik sınıflandırmalar yayınlar. OMB, ırk tanımlarının ırklar tarafından kendinin belirlemesi, ırk tanımının biyolojik değil daha çok sosyopolitik olarak kabul edilmesini belirtiyor.

Ne yazık ki, birçok kişi ırkın biyolojik bir sınıflandırma olduğunu inanıyor. Amerikan tıp literatüründe, ırkı sosyopolitik bir sınıflandırma yerine biyolojik bir sınıflandırma olarak düşünme eğilimi vardır. İrkin biyoloji ile eşit olduğu inancı genellikle sağlık eşitsizlikleri/sağlık eşitliği alanındaki ilerlemeyi yavaşlatmıştır.¹³

TABLO 101.1

ABD Akciğer Kanseri Ölüm Oranları

	Erkek	Kadın
Beyaz	49.4	34.5
Siyah	58.8	31.1
Asyalı/Pasifik Adalı	29.3	16.9
Yerliler/Alaska Kökenliler	32.0	21.9
Latin	24.2	12.7

2013 ila 2017 verileri ve 2000 yılı standardına göre yaşa göre düzenlenmiş kullanılarak 100.000 kişi başına yıllık ölüm oranları.

Kaynak: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017. National Cancer Institute, 2020. 2021, at https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.

da, bu, Güney ve Doğu Afrika'dan gelen erkeklerin veya Güney ve Doğu Afrika'dan ve hatta Avrupa'dan HoxB13 genlerine sahip siyah Amerikalı erkeklerin agresif prostat kanseri riski altında olmadığı anlamına gelir.⁷⁰

Amerika Birleşik Devletleri'nde ırkın sosyopolitik yönü, sonuçlar üzerinde etkilidir. Her aşamadaki siyah erkekler, aynı aşamadaki beyazlara kıyasla daha yüksek prostat kanseri ölüm riskine sahiptir. Bununla birlikte, Afrika kökenli erkeklerin prostat kanseri geliştirme riski daha yüksek olsa da, birkaç çalışma, teşhis konulduktan sonra eşit hastalarda eşit tedavinin eşit sonuçlar verdiğini göstermiştir.^{71,72} Birçok tanınmış kurumda ve birkaç klinik çalışmada, aynı tedaviyi alan aynı evredeki prostat kanseri olan siyah hastalar ve beyaz hastalar aynı sonuçlara sahiptir.⁷³

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri ölüm oranları, neredeyse tüm popülasyonlarda son birkaç on yılda önemli ölçüde azaldı. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri hala kansere bağlı ölümlerin en büyük nedenidir. Tüm kanser ölümlerinin %21,7'sinden sorumludur. İlginç bir şekilde, akciğer kanseri ölüm oranları ırk ve cinsiyete göre önemli ölçüde farklılık gösterir (Tablo 105.1) ve Şekil 105.1'de gösterilen genel kanser ölüm oranlarını önemli ölçüde etkiler.

Akciğer kanserinin başlıca nedeni, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da azalmakta olan tütün kullanımıdır. Tütün kullanımı, ırk, sosyoekonomik duruma, hatta yaşanılan bölgeye göre farklılıklar vardır. Daha düşük gelirli ve daha az eğitilmiş kişilerin sigara içme olasılığı daha yüksektir, ancak kullanılan tütün türleri ve nasıl kullanıldığı konusunda da kültürel farklılıklar vardır. Örneğin: Siyah sigara içenlerin %85'i, Hispanik sigara içenlerin %46'sı ve Asyalı Amerikalı sigara içenlerin %39'u mentollü sigara içmektedir. Mentollü sigaralar, tarihsel olarak gençleri sigara içmeye ikna etmek için kullanılmış ve gençlere ve Afrikalı Amerikalılara agresif bir şekilde reklamları yapılmıştır.⁷⁴ Anestezik nitelikleri nedeniyle, mentollü sigara içenler, mentol içmeyenlere kıyasla daha derin nefes alır ve daha uzun duman tutma sürelerine sahiptir.⁷⁵ Sonuç olarak akciğer kanseri patolojiler farklı bir risk ve dağılımda ortaya çıkmaktadır.

İnsanların nasıl sigara içtiğine dair mekanikte bile önemli farklılıklar vardır. Literatürde Siyahlarda ve Yerli Amerikalılarda benzer bir sigara içme öyküsünün, beyazlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek akciğer kanseri riski verdiğini öne süren çalışmalar mevcuttu.⁷⁶ Daha ileri araştırmalar, farkın sigaradan duman alma etkinliğinde olduğunu öne sürdü; 30 paket/yıl sigara içen ortalama bir siyah Amerikalı sigara içicisi, 30 paket/yıl sigara içen, orta sınıf beyaz bir Amerikalıya göre daha fazla duman solumaktadır.⁷⁷ Bu farklılıkta kültür de önemli bir rol oynamaktadır. Sigara içen Almanlar, sigara içen İtalyanlara göre her bir sigarayı içmede daha verimli olma eğilimindedir. Bütün bunlar akciğer kanseri insidansında, patoloji dağılımında ve ölüm oranında popülasyon farklılıklarına yol açabilir.⁷⁷

Düşük SEK ve ırksal azınlıklara sahip olanlara daha yaygın olarak daha ileri hastalık teşhisi konur. Bu gruplar ayrıca, tercih edilen tedavilerin sağlanmasını zorlaştıran yandaş hastalıkların daha yüksek prevalansına sahiptir. Bakım araştırmaları, bu hastaların teşhis konduktan sonra, komorbiditeler göz önünde bulundurulduğunda bile yeterli bakım alma olasılıklarının daha düşük olduğunu göstermektedir.^{78,79} Beyaz Amerikalılarla karşılaştırıldığında, sigortalı siyah Amerikalıların bile optimalden daha az bakım alma olasılığı daha yüksektir.⁸⁰ Tek merkez deneyimleri ve klinik araştırmalar, siyah hastalar benzer tedavi gördüğünde sağkalımın beyaz hastalarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Eşit muamele, eşit hastalar arasında eşit sonuç verir, ancak eşit muamele yoktur.^{81–83}

AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ'NDEKİ KANSER EŞİTSİZLİKLERİNİN ÖLÇEKLENMESİ

Amerikan Kanser Derneği epidemiyologları normalde her yıl Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser ölümlerinin sayısına ilişkin tahminler yayınlar. 2018 tarihli bir yayında, SEK düşük olanları ölçmeye çalıştılar.⁶⁵ Üniversite eğitimi almış Amerikalıların, üniversite mezunu olmayanlara kıyasla kanserden ölme riskinin çok daha düşük olduğu kaydedildi. Bu etki ırkı aşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl meydana gelen kanser ölümlerinin %22'sinin (600.000'den 132.000'i), tüm Amerikalıların üniversite eğitimi almış Amerikalıların kanser riskini taşıması durumunda önleneceğini tahmin etmektedirler.

Onkoloji bireyselleştirilmiş tıbbı doğru ilerledikçe ve daha fazla ilaç belirli reseptörleri veya moleküler yolları hedef aldıkça, bu hedeflerin ve yolların çeşitli popülasyonlardaki dağılımını anlamak giderek daha gerekli hale gelmektedir. Ancak insan çeşitliliğine dikkat ederek bazı popülasyonları geride bırakılmamalıdır.⁸⁴

Yukarıda tartışılan 132.000 ölümün önlenmesi, yeni araştırma veya yeni tedavi gerektirmez.⁶⁵ Buradaki zorluk, bilinen kanser kontrol biliminin önleme/risk azaltma, tarama, teşhis ve tedaviyi tüm Amerikalılara üniversite eğitilmişlerin yararlandığı seviyeye taşımaktır. Siyah Amerikalılar için kanser yükü, nüfus büyüklükleriyle orantısız olsa da, eşitsizliklerden muzdarip en büyük Amerikalı grubu beyazdır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7–33.
2. Borrell LN, Elhawary JR, Fuentes-Afflick E, et al. Race and genetic ancestry in medicine – A time for reckoning with racism. *N Engl J Med* 2021;384:474–480.
3. Eneanya ND, Yang W, Reese PP. Reconsidering the Consequences of using race to estimate kidney function. *JAMA* 2019;322:113–114.
4. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008;26:2118–2123.
5. Krieger N. Refiguring “race”: Epidemiology, racialized biology, ve biological expressions of race relations. *Int J Health Serv* 2000;30:211–216.
6. Bamshad M, Wooding S, Salisbury BA, et al. Deconstructing the relationship between genetics and race. *Nat Rev Genet* 2004;5:598–609.
7. Satcher D, Higginbotham EJ. The public health approach to eliminating disparities in health. *Am J Public Health* 2008;98:400–403.
8. Jones CP. Levels of racism: A theoretic framework ve a gardener's tale. *Am J Public Health* 2000;90:1212–1215.

9. Islami F, Guerra CE, Minihaan A, et al. American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2021. *CA Cancer J Clin* 2022;72:112-143.
10. Cook BL, McGuire TG, Zuvekas SH. Measuring trends in racial/ethnic health care disparities. *Med Care Res Rev* 2009;66:23-48.
11. Cancer Disparities. 2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/disparities>. Accessed February 1, 2022.
12. Moss JL, Pinto CN, Srinivasan S, et al. Enduring cancer disparities by persistent poverty, rurality, ve race: 1990-1992 to 2014-2018. *J Natl Cancer Inst* 2022;djac038.
13. Amutah C, Greenidge K, Mante A, et al. Misrepresenting race—The role of medical schools in propagating physician bias. *N Engl J Med* 2021;384:872-878.
14. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature* 2019;570:514-518.
15. Howes RE, Dewi M, Piel FB, et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malar J* 2013;12:418.
16. Mangla A, Ehsan M, Maruvada S. Sickle Cell Anemia. *Treasure Island (FL): StatPearls*; 2020.
17. Bolnick DA. Combating racial health disparities through medical education: The need for anthropological ve genetic perspectives in medical training. *Hum Biol* 2015;87:361-371.
18. Jaruthamsophon K, Tipmanee V, Sangiemchoey A, et al. HLA-B*15:21 ve carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: Pooled-data ve in silico analysis. *Sci Rep* 2017;7:45553.
19. Drope J, Liber AC, Cahn Z, et al. Who's still smoking? Disparities in adult cigarette smoking prevalence in the United States. *CA Cancer J Clin* 2018;68:106-115.
20. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion ve number of cancer cases ve deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin* 2018;68:31-54.
21. Yabroff KR, Gansler T, Wender RC, et al. Minimizing the burden of cancer in the United States: Goals for a high-performing health care system. *CA Cancer J Clin* 2019;69:166-183.
22. Zhan FB, Lin H. Geographic patterns of cancer mortality clusters in Texas, 1990 to 1997. *Tex Med* 2003;99:58-64.
23. Saleh K, Michot JM, Camara-Clayette V, et al. Burkitt ve Burkitt-like lymphomas: A systematic review. *Curr Oncol Rep* 2020;22:33.
24. Salamat F, Semnani S, Honarvar MR, et al. 10-year trends in dietary intakes in the high- and low-risk areas for esophageal cancer: A population-based ecological study in Northern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2020;12:89-98.
25. Lu W, Zheng F, Li Z, et al. Association between environmental ve socioeconomic risk factors ve hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Public Health* 2022;10:741490.
26. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, et al. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet* 2018;14:e1007362.
27. Dean LT, Gehlert S, Neuhausser ML, et al. Social factors matter in cancer risk ve survivorship. *Cancer Causes Control* 2018;29:611-618.
28. Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffery DD, et al. Health behaviors of cancer survivors: Examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol* 2005;23:8884-8893.
29. Shoemaker ML, White MC, Hawkins NA, et al. Prevalence of smoking ve obesity among U.S. cancer survivors: Estimates from the National Health Interview Survey, 2008-2012. *Oncol Nurs Forum* 2016;43:436-441.
30. Islami F, Bandi P, Sahar L, et al. Cancer deaths attributable to cigarette smoking in 152 U.S. metropolitan or micropolitan statistical areas, 2013-2017. *Cancer Causes Control* 2021;32:311-316.
31. Agaku IT, Odani S, Okuyemi KS, et al. Disparities in current cigarette smoking among US adults, 2002-2016. *Tob Control* 2020;29:269-276.
32. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, et al. Tobacco product use among adults—United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1736-1742.
33. Kingsbury JH, D'Silva J, O'Gara E, et al. How much progress have we made? Trends in disparities in tobacco use. *Prev Chronic Dis* 2020;17:E107.
34. Garrett BE, Martell BN, Caraballo RS, et al. Socioeconomic differences in cigarette smoking among sociodemographic groups. *Prev Chronic Dis* 2019;16:E74.
35. Creamer MR, Wang TW, Babb S, et al. Tobacco product use ve cessation indicators among adults—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1013-1019.
36. Goding Sauer A, Siegel RL, Jemal A, et al. Current prevalence of major cancer risk factors ve screening test use in the United States: Disparities by education ve race/ethnicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:629-642.
37. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in obesity prevalence by race ve Hispanic origin-1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020;324:1208-1210.
38. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness ve cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798.
39. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of obesity among adults ve youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017;1-8.
40. Henley SJ, Thomas CC, Lewis DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part II: Progress toward Healthy People 2020 objectives for 4 common cancers. *Cancer* 2020;126:2250-2266.
41. Chow Z, Gan T, Chen Q, et al. Nonadherence to standard of care for locally advanced colon cancer as a contributory factor for high mortality rates in Kentucky. *J Am Coll Surg* 2020;230:428-439.
42. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:438-451.
43. Le Blanc JM, Heller DR, Friedrich A, et al. Association of Medicaid expansion under the Affordable Care Act with breast cancer stage at diagnosis. *JAMA Surg* 2020;155:1-7.
44. Mandelblatt J, van Ravesteyn N, Schechter C, et al. Which strategies reduce breast cancer mortality most? Collaborative modeling of optimal screening, treatment, ve obesity prevention. *Cancer* 2013;119:2541-2548.
45. Thomson CS, Hole DJ, Twelves CJ, et al. Prognostic factors in women with breast cancer: Distribution by socioeconomic status ve effect on differences in survival. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:308-315.
46. Gordon NH. Socioeconomic factors ve breast cancer in black ve white Americans. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:55-65.
47. Gordon NH. Association of education ve income with estrogen receptor status in primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1995;142:796-803.
48. Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, et al. Triple-negative breast cancer in African-American women: Disparities versus biology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:248-254.
49. Palmer JR, Viscidi E, Troester MA, et al. Parity, lactation, ve breast cancer subtypes in African American women: Results from the AMBER Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10):dju237.
50. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
51. Krieger N, Jahn JL, Waterman PD. Jim Crow ve estrogen-receptor-negative breast cancer: US-born black ve white non-Hispanic women, 1992-2012. *Cancer Causes Control* 2017;28:49-59.
52. Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, et al. Recurrent BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nat Genet* 1996;13:126-128.
53. Berman DB, Wagner-Costales J, Schultz DC, et al. Two distinct origins of a common BRCA1 mutation in breast-ovarian cancer families: A genetic study of 15 185delAG-mutation kindreds. *Am J Hum Genet* 1996;58:1166-1176.
54. Offit K, Gilewski T, McGuire P, et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996;347:1643-1645.
55. Martini R, Chen Y, Jenkins BD, et al. Investigation of triple-negative breast cancer risk alleles in an International African-enriched cohort. *Sci Rep* 2021; 11:9247.
56. Schmitz KH, Neuhausser ML, Agurs-Collins T, et al. Impact of obesity on cancer survivorship ve the potential relevance of race ve ethnicity. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1344-1354.
57. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress ve opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin* 2016;66:290-308.
58. Greene N, Malone J, Adams MA, et al. "This is some mess right here": Exploring interactions between Black sexual minority women ve health care providers for breast cancer screening ve care. *Cancer* 2020;127:74-81.
59. Dean LT, Greene N, Adams MA, et al. Beyond Black ve White: Race ve sexual identity as contributors to healthcare system distrust after breast cancer screening among US women. *Psychooncology* 2021;30:1145-1150.
60. Poteat TC, Adams MA, Malone J, et al. Delays in breast cancer care by race ve sexual orientation: Results from a national survey with diverse women in the United States. *Cancer* 2021;127:3514-3522.
61. Malone J, Sngun S, Dean LT, et al. Breast cancer screening ve care among black sexual minority women: A scoping review of the literature from 1990 to 2017. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:1650-1660.
62. Wojcik BE, Spinks MK, Optenberg SA. Breast carcinoma survival analysis for African American ve white women in an equal-access health care system. *Cancer* 1998;82:1310-1318.
63. Lehrberg A, Davis MB, Baidoun F, et al. Outcome of African-American compared to White-American patients with early-stage breast

- cancer, stratified by phenotype. *Breast J* 2021;27(7):573–580.
64. Polite BN, Gluck AR, Brawley OW. Ensuring equity ve justice in the care ve outcomes of patients with cancer. *JAMA* 2019;321:1663–1664.
 65. Siegel RL, Jemal A, Wender RC, et al. An assessment of progress in cancer control. *CA Cancer J Clin* 2018;68:329–339.
 66. Rhoads KE, Ngo JV, Ma Y, et al. Do hospitals that serve a high percentage of Medicaid patients perform well on evidence-based guidelines for colon cancer care? *J Health Care Poor Underserved* 2013;24:1180–1193.
 67. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer ve implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523–528.
 68. Marlin R, Créoff M, Merle S, et al. Mutation HOXB13 c.853delT in Martinican prostate cancer patients. *Prostate* 2020;80:463–470.
 69. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016;387:70–82.
 70. Darst BF, Hughley R, Pfennig A, et al. A rare germline HOXB13 variant contributes to risk of prostate cancer in men of African Ancestry. *Eur Urol* 2022; 81(5):458–462.
 71. George DJ, Halabi S, Heath EI, et al. A prospective trial of abiraterone acetate plus prednisone in Black ve White men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer* 2021;127:2954–2965.
 72. Brawley OW, Paller CJ. The realities of prostate cancer screening, treatment, ve race. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1272–1273.
 73. Brawley OW, Fletcher SA. On the black-white disparity in prostate cancer mortality. *JNCI Cancer Spectr* 2022;6(1):pkab094.
 74. Samet JM, Pentz MA, Unger JB. Flavoured tobacco products ve the public's health: Lessons from the TPSAC menthol report. *Tob Control* 2016;25:iii103–iii105.
 75. Villanti AC, Mowery PD, Delnevo CD, et al. Changes in the prevalence ve correlates of menthol cigarette use in the USA, 2004–2014. *Tob Control* 2016;25:iii14–ii20.
 76. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic ve racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333–342.
 77. Stram DO, Park SL, Haiman CA, et al. Racial/ethnic differences in lung cancer incidence in the multiethnic cohort study: An update. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:811–819.
 78. Patel MI, Schupp CW, Gomez SL, et al. How do social factors explain outcomes in non-small-cell lung cancer among Hispanics in California? *Explaining the Hispanic paradox J Clin Oncol* 2013;31:3572–3578.
 79. Lin JJ, Mhango G, Wall MM, et al. Cultural factors associated with racial disparities in lung cancer care. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:489–495.
 80. Verma V, Haque W, Cushman TR, et al. Racial ve insurance-related disparities in delivery of immunotherapy-type compounds in the United States *J Immunother* 2019;42:55–64.
 81. Wolf A, Alpert N, Tran BV, et al. Persistence of racial disparities in early-stage lung cancer treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1670–1679.e4.
 82. Blackstock AW, Herndon JE 2nd, Paskett ED, et al. Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: Report from the Cancer ve Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:284–290.
 83. Blackstock AW, Herndon JE 2nd, Paskett ED, et al. Similar outcomes between African American ve non-African American patients with extensive-stage small-cell lung carcinoma: Report from the Cancer ve Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;24:407–412.
 84. Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision medicine from a public health perspective. *Annu Rev Public Health* 2018;39:153–168.



Jeffrey B. Smerage ve Andrew L. Rosenberg
Çevirenler : Osman Bilge, Ahmet Taner Sümblül

GİRİŞ

Teletip, kanser hastaları için önemli fakat nadiren kullanılan bir teknoloji ve uygulama olmuştur¹. Tele-sağlık yeteneklerinin genişliği, kanser bakımı için önemli birçok hizmeti içerdiğinden, bu biraz paradoksaldır. Bunlar arasında uzmanlık bakımında önemli coğrafi zorluklar yaşayan hastalar için uzaktan klinik sağlık bakımı, ekip bazlı konferanslar, hasta ve profesyonel sağlıkla ilgili eğitim, klinik bakım için daha sık takip ve araştırma denemeleri yer almaktadır²⁻⁵. Çeşitli tele-sağlık programlarının kanıtları vardır. Genel ve özel sağlık hizmetleri için kayda değer maliyet faydası belirlendi.

Örnekler arasında acil servis ziyaretlerinde %50 azalma, belirli hasta popülasyonları için hastaneye kaldırılma/yeniden hastaneye kaldırılmalarda %50 ve daha yüksek azalmalar ve çeşitli maliyetlerde %50 azalma yer alır⁶. Onkoloji ile ilgili az sayıda tele-sağlık sonuç çalışması vardır ve fikir birliği şu şekildedir: Önemli düzeyde seyahat yükü olan hastalar için ve nispeten rutin takip⁷⁻¹⁰ sağlanmasına yönelik faydaların geniş çapta tanınması ve hasta erişimi, memnuniyeti ve klinik ziyaretlerle karşılaştırıldığında daha düşük maliyetler açısından eşdeğerlik gösteren birkaç Rastgele Kontrollü Çalışma (RKÇ)¹¹. Halen 2020 ortasından önce, Amerika Birleşik Devletleri'nde genel ve özel bakımlarda çeşitli tele-sağlık benimsenme oranları, ruh sağlığı gibi birkaç uzmanlık alanı veya uzak konumlardaki hastalar (askeri, kırsal bakım, ceza evleri vb.) dışında birçok hasta popülasyonunun (2,5) %1'inden azdı^{12,13}.

COVID-19 salgını, tele-sağlığın görülme biçimini, benimsenme biçimini ve muhtemelen ABD sağlık hizmetlerinde giderek daha fazla nasıl kullanılacağını değiştirdi¹⁴⁻¹⁶. Bu deneyim göz önüne alındığında, onkoloji sağlayıcılarının çeşitli tele-sağlık yöntemlerini bilinçli olarak kullanması ve geliştirmesi kanser bakımının kompleks yapısında daha da önemli hale gelecektir. COVID-19 salgını sırasında, birçok sağlık sistemi ve uygulamasında acil ve acil olmayan bakım ziyaretleri %500'den %4.500'e kadar arttı¹⁷. Ancak, COVID vaka oranları azaldıkça, tele-sağlık ziyaretlerinin toplam sağlık hizmeti ziyaretleri içindeki oranı da önemli ölçüde azaldı. Ve bu, toplam ABD sağlık bakım ziyaretlerinin yaklaşık %20'sine tekabül etmektedir¹⁷. Yine de tele-sağlık ziyaretleri, COVID öncesinden önemli ölçüde daha yüksektir ve göstergeler hastaların, sağlayıcıların ve ödeme yapanların bu yeni uygulamaları talep etmeye, sağlamaya ve teşvik etmeye devam edeceğini göstermektedir¹⁸⁻²⁰. Bu nedenlerden dolayı tele-sağlığın tutarlı bir şekilde kullanılacağı öngörülmektedir ve bir tele-sağlık stratejisi artık kanser hastalarına yönelik özel bakım sunumunda önemli bir gerekliliktir.

Tele-sağlığın birincil hedefleri ve faydaları şunları içerebilir:

1. Genişletilmiş hasta erişimi
2. Hasta ve sağlayıcı memnuniyetinin artması
3. Bakımın sürekliliği boyunca iyileştirilmiş bakım yönetimi
4. Bakım masraflarının azalması
5. Yeni hastalar ve sevkler için merkez hastanelerdeki fiziksel kapasitenin korunması
6. Doktor alımı ve işte kalmanın iyileştirilmesi
7. Daha önce erişim imkanı bulunmayan coğrafi bölgelere sunulan hizmetlerin artırılması
8. Belirli hizmetler için artan pazar payı

TANIMLAR; TELETIP, TELESAGLIK VE SANAL BAKIM

Geleneksel sağlık hizmeti ortamındaki yüz yüze etkileşimlere kıyasla uzaktan ve sanal bakımı destekleyen bilgi ve telekomünikasyon teknolojileriyle ilişkili birçok terim vardır. Her durumda, bu teknolojiler bilgileri bir yerde toplar ve bu verileri çeşitli amaçlarla gerçek zamanlı veya eş zamansız olarak başka bir yere aktarır. Çeşitli terimler arasında küçük farklılıklar mevcuttur ve çoğu uygulayıcı ve bilgi teknolojisi uzmanı, "tele-sağlık" teriminin, yüz yüze olmayan sağlık hizmetleri, hasta ve mesleki sağlıkla ilgili iş ve eğitimi, halk sağlığı faaliyetleri ve sağlık yönetimi de dahil olmak üzere bakımın sunulmasıyla ilgili bir dizi faaliyeti destekleyen dijital bilgi platformlarının ve telekomünikasyon teknolojilerinin kullanımını ifade ettiği konusunda hemfikirlerdir. Dolayısıyla "tele-sağlık" teriminin kapsamı genişler ve daha doğrudan hasta ve sağlayıcı klinik bakımının ötesinde klinik olmayan sağlık hizmetlerini de içerir^{21,22}. "Sanal sağlık hizmeti" terimi, hastalarla ve hastaya doğrudan yakın olmayan bakım çevreleriyle etkileşime giren her türlü dijital iletişim veya bilgi teknolojisi ve hizmetleri ifade eder ("geleneksel" hasta-bakıcı etkileşimlerinde olduğu gibi). Bu bölümün amaçları doğrultusunda, bir sağlık sisteminin sanal bakım paketindeki daha geniş faaliyet kümesinin bir parçası olarak tele-sağlık uygulamalarına ve yeteneklerine odaklanacağız.²³

TELESAGLIK YÖNTEMLERİ

Tele-sağlık uygulamalarının gerçekleştirildiği en yaygın iki yöntem asenkron ve senkron uygulamalardır. Asenkron tele-sağlık, kişisel etkileşimler, veri ve bilgi alışverişi ve bakım bölümünde yer alan bilgilerle ilişkili farklı zaman dilimleri ile ayrıtılır. Yaygın örnekler arasında, gelecekte gerçekleştirilecek yorum ve eylem için aktarılabilecek ve kaydedilecek veri ve görüntüleri oluşturan "sakla ve ilet" teknolojileri yer alır. Radyolojik görüntüler, patolojik görüntüler, hareketsiz görüntüler ve hem kişisel hem de profesyonel görüntüleme cihazları tarafından çekilen videolar da dahil olmak üzere tıbbi görüntüler bunun en yaygın örnekleri arasındadır.²⁴⁻²⁷ Elektronik sağlık kaydı (EHR) hasta portalı mesajlaşması, e-posta veya metin tabanlı mesajlaşma da genellikle eş zamansız olarak gerçekleştirilir. İkinci görüş ve bakım koordinasyonu değerlendirilmeleri de dahil olmak üzere, sağlayıcılar ve diğer sağlık çalışanları arasındaki elektronik meslekler arası konsültasyonların bazı yönleri bu kategoriye girmektedir²⁸. Asenkron tele-sağlık, hastaya ve bakıcıya kolaylık sağlanmasının daha az acil olduğu durumlarda genellikle faydalıdır. Programlama ihtiyacının olmamasının yanı sıra, aksi takdirde belirli konumlarda veya zaman dilimlerinde mevcut olmayacak belirli uzmanlıklardan faydalanma yeteneği de dahil olmak üzere, en üst düzeye çıkarılır.

Buna karşılık, "senkron" tele sağlık terimi genellikle gerçek zamanlı ses ve görüntü iletişiminin yanı sıra farklı konumlardaki sağlayıcıları ve hastaları birbirine bağlayan diğer gerçek zamanlı izleme verilerinin kullanımını içerir. Ashnda bu tanım, esas olarak CMS tarafından faturalandırma amacıyla kullanılır. Örnekler ara-

En azından, mevcut düzenleme gevşemeleri ve genişletilmiş kapsam kapsamına ilişkin farkındalık, aşağıdaki gibi gelecekteki politikalar için bir referans noktası olarak hizmet edebilir:

1. HIPAA esnekliği: ticari ve kişisel video ve iletişim teknolojilerinin sanal ziyaretler için kullanılmasına olanak tanır.
2. Geri Ödeme: Medicare ve Medicaid muafiyetleri, bu programlar kapsamındaki hastaların bakım almasına ve sağlayıcılara tele-sağlık olarak sunulan bu hizmetler için geri ödeme yapılmasına olanak tanır. Ticari mükellefler de benzer politikaları benimsedi.
3. Tele-sağlık lisans gereklilikleri ve eyaletler arası anlaşmalarla; sağlayıcıların bu eyaletlerde lisans almadan eyalet sınırlarının ötesinde bakım sağlamalarına izin verildi.
4. Kontrole tabi madde reçetesi yazma: Yetkili sağlayıcıların kontrollü maddeleri tele-sağlık yoluyla e-reçete yazmalarına izin verilmiştir ve şahsen tıbbi değerlendirmeye tabi tutulmaları gerekmemektedir.
5. Sorumluluk: COVID-19 ile ilgili belirli hizmetleri sunan sağlayıcılar için genişletilmiş sorumluluk koruması ve tele-sağlık erişiminin eyalet sınırları boyunca genişletilmesi.

Tele-sağlık sorumluluğu çoğunlukla yüz yüze klinik bakımla aynı yasal ve tıbbi standartlara tabidir. Tıbbi uygulama hatası sigortasına ilişkin bazı özel şartlar, çeşitli tele-sağlık yöntemleri için ek teminat gerektirir. HIPAA kapsamındaki gizlilik beklentilerine ilişkin tele-sağlık merkezine özgü diğer yasal sonuçlar. Bunlar eyalete ve tele-sağlık yöntemine göre değişebilir. HIPAA'ya göre hasta mahremiyeti, yasal ve sorumluluk konularındaki diğer temel odak noktasıdır ve daha önce tartışılmıştır.

Tele-sağlık, engelli, İngilizce konuşmayan, davranışsal sağlıklı olan ve bunları destekleyen teknolojilere veya temel altyapıya erişimi sınırlandıran sosyoekonomik faktörlere sahip hastalar için bazı zorluklar doğurmaktadır. Tele-sağlığa erişim ve bu hizmetlerin sağlanması, bu hastalar ve onların bakım verenleri için kapsayıcı olmalıdır. Engelli Amerikalılar Yasası ve HHS Sivil Haklar Bürosu (OCR) Rehberliği, sağlayıcıların ve sağlık sistemlerinin tele-sağlık hizmetlerinin uygun olduğu durumlarda ek hizmetleri de içermesini ne ve nasıl sağlaması gerektiğini şart koşturmaktadır. Bunların örnekleri şunları içerir:

1. Kör, görme kaybı ve/veya sağır hastalar: nitelikli okuyucular, büyük harflerle yazılmış yazılar, bilgisayar ekranı okuması veya basılı materyallerin ses kaydı
2. Sağır, işitme kaybı: nitelikli not tutucular, işaret dili tercümanı, sözlü tercüman, gerçek zamanlı altyazı, yazılı materyaller
3. Konuşma bozukluğu olanlar: Konuşmadan konuşmaya çeviri, yazılı bir takım yöntemler

ÖZET

Telesaglık ve sanal bakım, kanser bakımı da dahil olmak üzere sağlık hizmetlerinin sunumunda önemli bir bileşen haline geldi. Teknik, düzenleyici ve mali sınırlamalar nedeniyle ilk geliştirme yavaştı, ancak bu, COVID salgınının bir sonucu olarak zorunluluktan dolayı hızla hızlandı. Telesaglık, tüm biçimleriyle hasta erişimini artırma, kanser semptomlarının ve tedavinin yan etkilerinin yönetimini iyileştirme, ilerleme veya nüksetme takibini iyileştirme, sağlık hizmeti sunumunun verimliliğini artırma ve hatta potansiyel olarak hayatta kalmayı iyileştirme potansiyeline sahiptir. Tele-sağlığın etkili bir şekilde uygulanması karmaşık olacaktır. Birden fazla yazılım uygulaması ve bunların ilgili satıcıları, kişisel klinik kaynaklar ve doktorlar, ileri uygulama sağlayıcıları, eczacılar, hemşireler ve diğer destek personeli dahil olmak üzere çok çeşitli sağlayıcılar arasındaki etkileşimi gerektirir. Sonuç olarak, sağlayıcıların uygulaması kolay, şeffaf ve verimli iş akışlarının geliştirilmesi üzerine çok fazla düşünülmeye, uygulama bilimine dikkatli bir şekilde dikkat edilmesi önemli olacaktır. Tele-sağlık sistemlerinin klinik doğrulaması, iddia edilen faydaların gerçekleştiğini objektif olarak göstermek ve bunların yanlışlıkla zarara yol açmadığından emin olmak açısından önemli olacaktır. Tele-sağlığın bir dizi klinik kullanım durumu için optimal olması ve diğer durumlarda birebir görüşmelerin daha optimal olması muhtemeldir. Tele-sağlık ve sanal bakım, yeni teknolojiler geliştirildikçe, yayınlanan raporlar en iyi uygulamaları tanımlamaya devam ettikçe ve düzenleyiciler ve ödeme yapanlar, yayınlanan verilere yanıt olarak gereksinimleri ve beklentilerini geliştirdikçe gelişmeye devam edecek.

KAYNAKLAR

1. Kane CK, Gillis K. The use of telemedicine by physicians: Still the exception rather than the rule. *Health Aff (Millwood)* 2018;37(12):1923-1930.
2. Bashshur RL, Shannon G, Krupinski EA, et al. Sustaining and realizing the promise of telemedicine. *Telemed J E Health* 2013;19(5):339-345.
3. Enlund S. Increasing access to health care through telehealth. Accessed 10/3/2019, <https://www.ncsl.org/research/health/increasing-access-to-health-care-through-telehealth.aspx>
4. Lustig TA, Institute of Medicine (U.S.). Board on Health Care Services. The role of telehealth in an evolving health care environment: Workshop summary. National Academies Press; 2012:xi, 145 pages.
5. Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med* 2017; 377(16):1585-1592.
6. Langabeer JR, Champagne-Langabeer R, Diao, A, et al. Cost-benefit analysis of telehealth in pre-hospital care. *Journal of Telemedicine ve Telecare* 2016;23(8):747-751.
7. Chen YY, Guan BS, Li ZK, et al. Effect of telehealth intervention on breast cancer patients' quality of life and psychological outcomes: A meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2018;24(3):157-167.
8. Cox A, Lucas G, Marcu A, et al. Cancer survivors' experience with telehealth: A systematic review ve thematic synthesis. *J Med Internet Res* 2017;19(1):e11.
9. Heyer A, Granberg RE, Rising KL, et al. Medical oncology professionals' perceptions of telehealth video visits. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2033967.
10. Yunus F, Gray S, Fox KC, et al. The impact of telemedicine in cancer care. *J Clin Oncol* 2009;27(15_suppl):e20508-e20508.
11. Viers BR, Lightner DJ, Rivera ME, et al. Efficiency, satisfaction, ve costs for remote video visits following radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Eur Urol* 2015;68(4):729-735.
12. Kyle MA, Blendon RJ, Findling MG, et al. Telehealth use ve satisfaction among U.S. households: Results of a national survey. *J Patient Exp* 2021;8: 23743735211052737.
13. Darkins A. The growth of telehealth services in the Veterans Health Administration between 1994 ve 2014: A study in the diffusion of innovation. *Telemed J E Health* 2014;20(9):761-768.
14. Weigel G, Ramaswamy A, Sobel L, et al. Opportunities ve barriers for telemedicine in the U.S. during the COVID-19 emergency ve beyond. Kaiser Family Foundation; 2020. 5/11/2020. Accessed 3/31/2022. <https://www.kff.org/womens-health-policy/issue-brief/opportunities-and-barriers-for-telemedicine-in-the-u-s-during-the-covid-19-emergency-and-beyond/>
15. Loneragan PE, Washington SL III, Branagan L, et al. Rapid utilization of telehealth in a comprehensive cancer center as a response to COVID-19: Cross-sectional analysis. *J Med Internet Res* 2020;22(7):e19322.
16. Rodler S, Apfelbeck M, Stief C, et al. Lessons from the coronavirus disease 2019 pandemic: Will virtual patient management reshape uro-oncology in Germany? *Eur J Cancer* 2020;132:136-140.
17. Koles B. In depths of shutdown, telehealth at an artificial peak. State of the Union 2021: The resilient health care system. Advisory Board, Inc.; 2021
18. A milestone: Kaiser now interacts more with patients virtually than in-person. The Daily Briefing. Advisory Board; 2016. 10/13/2016.

- <https://www.advisory.com/daily-briefing/2016/10/13/kaiser-telehealth>
19. Telehealth Companies Lead Digital Health to Record VC Funding in Q1 2020 with \$3.6 Billion. Digital Health News. Mercom Capital Group; 2020. 4/13/2020. <https://mercomcapital.com/telehealth-lead-digital-health-vc-fund-ing-q1-2020/>
 20. Bestsennyy O, Gilbert R, Harris A, et al. Telehealth: A quarter-trillion-dollar post-COVID-19 reality? Insights on Healthcare Systems & Services. McKinsey ve Company; 2021. 7/9/2021. <https://www.mckinsey.com/industries/health-care-systems-and-services/our-insights/telehealth-a-quarter-trillion-dollar-post-covid-19-reality>
 21. What is telehealth? How is telehealth different from telemedicine? 2019.10/17/2019. <https://www.healthit.gov/faq/what-telehealth-how-telehealth-different-telemedicine>
 22. What Is Telehealth? NEJM Catalyst, Innovations in Care Delivery. NEJM Group; 2018. 2/1/2018. <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.18.0268>
 23. Telehealth for providers: What you need to know. Publication # 12121. 2021. March 2021. <https://www.cms.gov/files/document/telehealth-toolkit-providers.pdf>
 24. Sirintrapun SJ, Lopez AM. Telemedicine in cancer care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:540–545.
 25. Zon RT, Kennedy EB, Adelson K, et al. Telehealth in oncology: ASCO standards ve practice recommendations. *JCO Oncol Pract* 2021;17(9): 546–564.
 26. Weinstein RS, Lopez AM, Barker GP, et al. The innovative bundling of teleradiology, telepathology, ve teleoncology services. *IBM Systems Journal* 2007;46(1):69–84. doi:10.1147/sj.461.0069
 27. Weinstein RS, Graham AR, Richter LC, et al. Overview of telepathology, virtual microscopy, ve whole slide imaging: Prospects for the future. *Hum Pathol* 2009;40(8):1057–1069.
 28. Krishnan N, Fagerlin A, Skolarus TA. Rethinking patient-physician communication of biopsy results–The waiting game. *JAMA Oncol* 2015;1(8):1025–1026. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2334
 29. Gilbert M. Accelerate virtual care adoption using the 5-tier approach to virtual care services. Gartner Research; 2020. 11/4/2020. <https://www.gartner.com/en/documents/3992735>
 30. Neeman E, Kumar D, Lyon L, et al. Attitudes ve perceptions of multidisciplinary cancer care clinicians toward telehealth ve secure messages. *JAMA Netw Open* 2021;4(11):e2133877.
 31. Tevaarwerk AJ, Chandereng T, Osterman T, et al. Oncologist perspectives on telemedicine for patients with cancer. *JCO Oncol Pract* 2021;17(9): e1318–e1326.
 32. Granberg RE, Heyer A, Rising KL, et al. Medical oncology patient perceptions of telehealth video visits. *JCO Oncol Pract* 2021;17(9):e1333–e1343.
 33. Predmore ZS, Roth E, Breslau J, et al. Assessment of patient preferences for telehealth in Post-COVID-19 pandemic health care. *JAMA Netw Open* 2021;4(12):e2136405.
 34. Efficace F, Collins GS, Cottone F, et al. Patient-reported outcomes as independent prognostic factors for survival in oncology: Systematic review ve meta-analysis. *Value Health* 2021;24(2):250–267.
 35. Kerrigan K, Patel SB, Haaland B, et al. Prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer. *JCO Oncol Pract* 2020;16(4):e313–e323.
 36. Badaoui S, Kichenadasse G, Rowland A, et al. Patient-reported outcomes predict progression-free survival of patients with advanced breast cancer treated with abemaciclib. *Oncologist* 2021;26(7):562–568.
 37. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318(2):197–198.
 38. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34(6):557–565.
 39. Hough S, McDevitt R, Nachar VR, et al. Chemotherapy remote care monitoring program: Integration of SMS text patient-reported outcomes in the electronic health record ve pharmacist intervention for chemotherapy-induced nausea ve vomiting. *JCO Oncol Pract* 2021;17(9):e1303– e1310.
 40. Rothenstein LS, Agarwal A, O'Neil K, et al. Implementing patient-reported outcome surveys as part of routine care: Lessons from an academic radiation oncology department. *J Am Med Inform Assoc* 2017;24(5):964–968.
 41. Minvielle E, di Palma M, Mir O, et al. The use of patient-reported outcomes (PROs) in cancer care: A realistic strategy. *Ann Oncol* 2022;33(4):357– 359.
 42. Chan RJ, Crichton M, Crawford-Williams F, et al. The efficacy, challenges, ve facilitators of telemedicine in post-treatment cancer survivorship care: An overview of systematic reviews. *Ann Oncol* 2021;32(12):1552–1570.
 43. Posadzki P, Mastellos N, Ryan R, et al. Automated telephone communication systems for preventive healthcare ve management of long-term conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD009921.
 44. Pouls BPH, Vriezolkol JE, Bekker CL, et al. Effect of interactive eHealth interventions on improving medication adherence in adults with long-term medication: Systematic review. *J Med Internet Res* 2021;23(1):e18901.
 45. Donovan G, Hall N, Ling J, et al. Influencing medication taking behaviors using automated two-way digital communication: A narrative synthesis systematic review informed by the Behavior Change Wheel. *Br J Health Psychol* 2022;doi:10.1111/bjhp.12580
 46. Gordon J, Tsay D, Coyne S, et al. Four Challenges of Launching a Telehealth Program. NEJM Catalyst, Innovations in Care Delivery. July 17, 2017. [https:// catalyst.nejm.org/doi/abs/10.1056/CAT.17.0459](https://catalyst.nejm.org/doi/abs/10.1056/CAT.17.0459).
 47. Pessin G. Scaling virtual care requires a new look at its enabling architecture. Gartner Research Inc.; 2019. 10/21/2019. <https://www.gartner.com/en/documents/3970517>
 48. ACR-AAPM-SIIM technical standard for electronic practice of medical imaging. American College of Radiology; 2017. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Elec-Practice-Med-Imag.pdf>
 49. Report to Congress: E-health ve Telemedicine. Office of Health Policy, Office of the Assistant Secretary for Planning ve Evaluation; 2016. 8/18/2016. <https://aspe.hhs.gov/reports/report-congress-e-health-telemedicine>
 50. Notification of enforcement discretion for telehealth remote communications during the COVID-19 nationwide public health emergency. Office for Civil Rights, U.S. Department of Health & Human Services. 1/20/2021. [https:// www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/special-topics/emergency-preparedness/notification-enforcement-discretion-telehealth/index.html](https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/special-topics/emergency-preparedness/notification-enforcement-discretion-telehealth/index.html)
 51. Turner Lee N, Karsten J, Roberts J. Removing regulatory barriers to telehealth before ve after COVID-19. Brookings Institution; 2020. 5/6/2020. [https:// www.brookings.edu/research/removing-regulatory-barriers-to-telehealth-before-and-after-covid-19/](https://www.brookings.edu/research/removing-regulatory-barriers-to-telehealth-before-and-after-covid-19/)
 52. Shachar C, Engel J, Elwyn G. Implications for telehealth in a postpandemic future: Regulatory ve privacy issues. *JAMA* 2020;323(23):2375–2376.
 53. U.S. Medical Regulatory Trends ve Actions 2018. Federation of State Medical Boards; 2018. Accessed 3/31/2022. <https://www.fsmb.org/siteassets/advocacy/publications/us-medical-regulatory-trends-actions.pdf>
 54. U.S. States ve Territories Modifying Licensure Requirements for Physicians in Response to COVID-19. Federation of State Medical Boards; 2022. 3/31/2022. Accessed 3/31/2022. [https://www.fsmb.org/siteassets/advocacy/pdf/ state-emergency-declarations-licensure-requirements-covid-19.pdf](https://www.fsmb.org/siteassets/advocacy/pdf/state-emergency-declarations-licensure-requirements-covid-19.pdf)
 55. Doolittle GC, Allen A, Wittman C, et al. Oncology care for rural Kansans via telemedicine: The establishment of a tele-oncology practice. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:326.
 56. Sharma JJ, Gross G, Sharma P. Extending oncology clinical services to rural areas of Texas Via Teleoncology. *J Oncol Pract* 2012;8(2):68.
 57. Kubendran S, Sivamurthy S, Schaefer GB. A novel approach in pediatric telegenetic services: Geneticist, pediatrician ve genetic counselor team. *Genet Med* 2017;19(11):1260–1267.
 58. King K, Ford D, Haschker M, et al. Clinical ve technical considerations of an open access telehealth network in South Carolina: Definition ve deployment. *J Med Internet Res* 2020;22(5):e17348.
 59. State Telehealth Laws ve Reimbursement Policies Report. Center for Connected Health Policy; 2020. Accessed 4/12/2020. [https://www.cchpca.org/ resources/statetelehealth-laws-and-reimbursement-policies-report-spring-2022/](https://www.cchpca.org/resources/statetelehealth-laws-and-reimbursement-policies-report-spring-2022/)
 60. Interstate Medical Licensure Compact. U.S. state participation in the compact. Accessed 3/30/2022. <https://www.imlcc.org>

Ting Bao ve Jun J. Mao
Çeviren : Hayriye Tanin Demirci

GİRİŞ

Artan sayıda kanser hastası, kanserle ilişkili veya cerrahi, kemoterapi, radyasyon, hedefe yönelik tedavi, immunoterapi gibi kensere yönelik tedavilerle ilişkili semptomları yönetmek için alternatif ya da tamamlayıcı tıp tekniklerine başvurmaktadır. Bu genellikle hastaların karşılanmamış semptom ve tedavi isteği veya bütüncül sağlık yaklaşımı gereksinimlerinden kaynaklanmaktadır. Kanserden kurtulan 1.471 kişiyle yapılan bir anket, %66'sının yaşamları boyunca TAT (tamamlayıcı ve alternatif tıp) kullandığını ve %43'ünün son 12 ayda TAT kullandığını gösterdi. En sık belirtilen nedenler hastalığı önlemek, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve ağrıyı azaltmaktır. 2018'de bir Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) araştırması, ankete katılanların %39'unun kanserin diyet, vitaminler veya takviyeler gibi alternatif tedavilerle tedavi edilebileceğine inandığını gösterdi. Bu görüş özellikle 18 ila 53 yaş arasındaki genç bireylerin %40'ından fazlasında hakimdir. Ancak araştırmalar, standart anti-kanser tedavileri yerine yalnızca alternatif tıp kullanan hastaların, kullanmayanlara göre 2,5 kat daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, hasta, aile bakıcısı ve sağlık hizmeti sağlayıcılarına yönelik uyarlanmış TAT hakkında ek eğitim ve sosyal yardım için devam eden acil ihtiyacı vurgulamaktadır. Özellikle klinisyenler için, hastalara daha iyi rehberlik ve bakım sağlamak adına bazı temel TAT bilgileri kritik öneme sahiptir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, kanserle mücadele edenlerin, sağlayıcıları tavsiye ederse bir TAT tedavisini kullanma ve kullanımını açıklama olasılıkları daha yüksektir.

Yine de hastaların bir TAT ile ilgili bilgilendirme isteyebileceği ve aynı zamanda doktorların bu konuları tartışmak için hem ilgililerinin hem de sınırlı bilgilerinin olduğuna inanmaları konusu aralarında bir iletişimsizlik söz konusudur.

Son 20 yılda tamamlayıcı ve bütüncü tıp (TBT), destekleyici bakımı etkili bir şekilde iyileştiren ve yaşam kalitesini (YK) iyileştiren kanıta dayalı modaliteleri standart kanser bakımına dahil etmek için TAT'ın yerini alacak şekilde gelişmiştir. Bütünleştirici onkoloji terimi o zamandan beri "geleneksel kanser tedavilerinin yanı sıra farklı geleneklerden gelen zihin-beden uygulamalarını, doğal ürünleri ve yaşam tarzı değişikliklerini kullanan, hasta merkezli, kanıta dayalı kapsamlı bir kanser bakımı alanı" olarak kurulmuştur.

Bütünleştirici onkoloji uygulaması, genellikle doğrulanmamış iddialara dayanan, geleneksel tıbbi tedavinin reddedilmesini içerebilen ve daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olan "alternatif tıp" kullanımından farklıdır. 2018 ASCO araştırması, onkoloji camiasında süregelen mitler ve bu alandaki bilgi eksikliğinin yarattığı tehlikeler hakkında bir alarm zili çalmakla kalmadı, aynı zamanda hastaların bakım planlarında kişisel bakım çabalarını güvenli ve etkili tedavilere ve yaşam tarzı değişikliklerine yönlendiren ileriye dönük bir yol açtı.

Bu kısa zamanda olmadı. Kanser hastalarına yönelik kanıta dayalı TBT uygulamalarına odaklanmak, 2003 yılında Society for Integrative Oncology'nin (SIO) oluşumunu teşvik etti ve o zamandan beri bir dizi klinik uygulama kılavuzunu bir araya getirdi. ASCO,

2018'de meme kanserli kadınlar için SIO klinik kılavuzlarını onayladı ve o zamandan beri onkoloji bakımında bütünleştirici tedaviler için bir dizi kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzu geliştirmek üzere SIO ile işbirliği yaptığını duyurdu.

Bu kitap bölümü, onkoloji bakımında kanıta dayalı TBT müdahalelerinin etkili bir şekilde uygulanması için pratik bir kılavuz sağlar. Klinisyenlerin kanser hastalarına hastalık ve tedavisiyle ilişkili semptomları yönetmelerine yardımcı olmak için sıklıkla kullandıkları üç ana bütünleştirici onkoloji yaklaşımını ele alacağız: yaşam tarzı değişiklikleri, zihin-beden müdahaleleri, bitkisel ve diyet takviyeleri içeren doğal ürünler. Bütünleştirici onkoloji yaklaşımları, aktif antikanser tedavileri sırasında ve sonrasında hastaların bütüncül bir şekilde desteklenmesine yardımcı olabilir (Şekil 107.1). Sağlık profesyonellerinin bütünleştirici onkoloji konusundaki farkındalığını geliştirerek, üç taraf da (hastalar, aile bakıcıları ve klinisyenler) hastanın hem fiziksel hem de zihinsel refahını iyileştirmeye ve nihayetinde yaşam kalitesini ve sağkalımı iyileştirmeye odaklanmak için uyumlu bir ekip oluşturabilir.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Sağlıklı beslenme, yeterli egzersiz, kaliteli uyku, stresi azaltma ve sigara içmek gibi riskli davranışlardan kaçınma gibi yaşam tarzı faktörlerinin, kanser oluşumunun veya ölüm oranının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliklerinin, hastalığın geç etkileri ve tedavisi ile ilgili morbiditeyi azaltmada da önemli olduğu gösterilmiştir.



Şekil 107.1 Bütünleştirici onkoloji yaklaşımları, geleneksel tedavilerle birlikte çalışır.

Hastaların, hastalığın farklı aşamalarında farklı ihtiyaçları olduğu göz önüne alındığında, özellikle kanser hastalarıyla çalışma konusunda eğitim almış masaj terapistlerine ulaşabilmeleri önemlidir. Aynı zamanda, özellikle güvenli terapötik dokunuş konusunda eğitim almış terapistler tarafından belirli masaj türleri güvenli uygulanabilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, bir multimedya bakıcı eğitim programı kullanan bir masaj müdahale modelinin hastanın ağrısını, depresyonunu ve diğer semptomları azaltırken, uygulanabilir olduğunu gösterdi. Çoğu klinik çalışma, masajın sadece kısa süreli takipte semptomların anında azaltılmasına odaklanmıştır. Kanserli hastalar için masaj tedavisinin sürekli faydalarını değerlendirmek amaçlı, uzun süreli takip ile daha büyük örneklemeler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

DIYET TAKVİYELERİ VE DOĞAL ÜRÜNLER

Kanser tanıları hastaların yaklaşık üçte biri, esas olarak semptomların giderilmesi, kanserin önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için diyet takviyesi veya bitkisel ürünler kullandığını bildirmektedir. Bu konuda en önemli endişe, doğrudan takviyelerin neden olduğu toksisite potansiyeli ve ciddi yan etkilere yol açabilecek potansiyel bitki-ilaç etkileşimleridir. Ek olarak, bu etkileşimler, bir dizi mekanizma yoluyla kanser tedavisinin etkinliğini değiştirebilir. Örneğin, bazı otlar, ilaç metabolizasyonundan sorumlu karaciğer enzimlerinin aktivitesini modüle eder. Antioksidan otlar, sitotoksik terapilerin etkilerini azaltabilir ve ayrıca etkinliği antioksidatif strese bağlı olan radyasyon veya kemoterapi tedavilerinin sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, bazı otlar hormona duyarlı kanserleri uyandırabilir veya fitoöstrojenik aktiviteler yoluyla antiöstrojen tedavilerine müdahale edebilir veya serum testosteron konsantrasyonlarını artırabilir. Ek olarak, pıhtılaşma önleyici özelliklere sahip doğal ürünler, tromboz düşüklüğü olan, antikoagülan ilaçlar alan hastalarda veya peri-

operatif dönemlerde kanama riskini artırabilir ve immünstimülan bitkiler, immünsupresif tedavinin etkinliğini değiştirebilir. Son olarak, bazı doğal ürünler böbrek ve karaciğer hasarı ile doğrudan ilişkilidir.

Diğer bir önemli konu da, takviye üreticilerinin ürünlerinin güvenlik, içerik ve kalitesine ilişkin standartlara sahip olma zorunluluğunun olmaması ve olası yan etkilerin etiketlemede yer almayabilmesidir. Sağlık hizmeti sunanlar ve kanser hastaları arasında doğal ürün kullanımı konusunda diyalog eksikliği nedeniyle başka sorunlar ortaya çıkabilir.

Bir ASCO Uzman Paneli tarafından onaylanan son SIO önerileri, meme kanseri hastaları arasında takviye kullanımına ilişkin genellikle çok az kanıt olduğunu belirledi. Ayrıca, asetil-L-karnitin kanser ilişkili periferik nöropati için kullanıldığında aslında zararlı olabilir. Aloe vera ve hyaluronik asit kremleri radyasyon cilt reaksiyonları için önerilmedi ve zencefil antiemetiklerle birlikte kullanıldığında küçük bir fayda sağlayabilse de kanser ilişkili bulantı ve kusma için glutamin önerilmedi.

Pek çok doğal ürünün yaygın olarak bulunabilmesi, kanıt eksikliği ve potansiyel zararlı etkileşimler göz önüne alındığında, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastalar arasında bu konuda bir diyalog olması oldukça önemlidir. Tablo 107.2, hem hastalar hem de sağlık hizmeti sağlayıcıları için diyet takviyeleri, doğal ürün veri tabanları ve kanıta dayalı bütünleştirici tedaviler hakkında güvenilir kaynaklar içermektedir.

SONUÇ

Bütünleştirici onkoloji, hasta merkezli bir yaklaşım yoluyla kanıta dayalı tamamlayıcı tedavileri kanser bakımına dahil eder. Doktorlar ve diğer klinisyenler, kanser hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olmak için bu büyüyen alanın öneminin farkında olmalı ve ardındaki kanıtlar konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Mao JJ, Palmer SC, Straton JB, et al. Cancer survivors with unmet needs were more likely to use complementary ve alternative medicine. *J Cancer Surviv* 2008;2(2):116–124.
- Mao JJ, Palmer SC, Healy KE, et al. Complementary ve alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study. *J Cancer Surviv* 2011;5(1):8–17.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). National Cancer Opinion Survey, Harris Poll on behalf of ASCO, 2018. Accessed June 15, 2022. Available at: <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/national-survey-reveals-surprising-number-americans-believe>.
- Johnson SB, Park HS, Gross CP, et al. Complementary medicine, refusal of conventional cancer therapy, ve survival among patients with curable cancers. *JAMA Oncol* 2018;4(10):1375–1381.
- Frenkel M, Cohen L. Effective communication about the use of complementary ve integrative medicine in cancer care. *J Altern Complement Med* 2014;20(1):12–18.
- Frenkel M, Sierpina V, Sapire K. Effects of complementary ve integrative medicine on cancer survivorship. *Curr Oncol Rep* 2015;17(5):445.
- Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, et al. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014(50):346–358.
- Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, et al. A comprehensive definition for integrative oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2017;2017(52):lgx012.
- Deng GE, Frenkel M, Cohen L, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: Complementary therapies ve botanicals. *J Soc Integr Oncol* 2009;7(3):85–120.
- Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies ve integrative medicine in lung cancer: Diagnosis ve management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e420S–e436S.
- Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during ve after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):194–232.
- Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative therapies during ve after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(25):2647–2655.
- Society for Integrative Oncology. SIO announces collaboration with the American Society of Clinical Oncology (ASCO) to develop two new evidence based guidelines in 2021 ve 2022. Available at: <https://integrativeonc.org/practice-guidelines/announcements/208-announcement-of-sio-asco-collaboration-on-two-more-evidence-based-guidelines-in-2021-22>. Accessed Novem-ber 16, 2021.
- Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition ve physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices ve physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):30–67.
- Lavalette C, Adjibade M, Srour B, et al. Cancer-specific ve general nutritional scores ve cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Cancer Res* 2018;78(15):4427–4435.
- Lohse T, Faeh D, Bopp M, et al. Adherence to the cancer prevention recommendations of the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research ve mortality: A census-linked cohort. *Am J Clin Nutr* 2016;104(3):678–685.
- Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2345–2351.
- Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean diet ve invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175(11):1752–1760.
- Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence ve survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298(7):754–764.
- Greenlee H, Santiago-Torres M, McMillen KK, et al. Helping patients eat

- better during ve beyond cancer treatment: Continued nutrition management throughout care to address diet, malnutrition, ve obesity in cancer. *Cancer J* 2019;25(5):320–328.
21. Romero SAD, Jones L, Bauml JM, et al. The association between fatigue ve pain symptoms ve decreased physical activity after cancer. *Support Care Cancer* 2018;26(10):3423–3430.
 22. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8(8):CD008465.
 23. Courneya KS, Segal RJ, Gelmon K, et al. Six-month follow-up of patient-rated outcomes in a randomized controlled trial of exercise training during breast cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12): 2572–2578.
 24. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning ve quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4605–4612.
 25. Schmid D, Leitzmann ME. Television viewing ve time spent sedentary in relation to cancer risk: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(7): dju098.
 26. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity ve cancer: epidemiological evidence ve proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579–591.
 27. National Cancer Institute. Obesity ve Cancer Risk Fact Sheet. Accessed June 15, 2022. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>.
 28. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change ve risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296(2):193–201.
 29. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, et al. Opportunities ve strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008;58(6):347–371.
 30. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- ve postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: The health, eating, activity, ve lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3958–3964.
 31. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity ve survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):379–386.
 32. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity ve survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479–2486.
 33. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, et al. Effect of low-intensity physical activity ve moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, ve chemotherapy completion rates: Results of the PACES randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1918–1927.
 34. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue ve quality of life. *Ann Oncol* 2014; 25(11):2237–2243.
 35. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1104–1111.
 36. Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2015;13:121.
 37. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue ve quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015;137(2): 471–480.
 38. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, et al. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, ve fatigue in women with breast cancer: A randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2014;22(3):155–164.
 39. Schmidt T, Weisser B, Durkop J, et al. Comparing endurance ve resistance training with standard care during chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Anticancer Res* 2015;35(10):5623–5629.
 40. Rogers LQ, Courneya KS, Anton PM, et al. Effects of the BEAT Cancer physical activity behavior change intervention on physical activity, aerobic fitness, ve quality of life in breast cancer survivors: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(1):109–119.
 41. Beidas RS, Paciotti B, Barg F, et al. A hybrid effectiveness-implementation trial of an evidence-based exercise intervention for breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014(50):338–345.
 42. Murtezani A, Ibraimi Z, Bakalli A, et al. The effect of aerobic exercise on quality of life among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Res Ther* 2014;10(3):658–664.
 43. Brown JC, Schmitz KH. Weight lifting ve physical function among survivors of breast cancer: A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2184–2189.
 44. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy ve physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4124–4133.
 45. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM, et al. Impact + resistance training improves bone health ve body composition in prematurely menopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013;24(5):1637–1646.
 46. Dobek J, Winters-Stone KM, Bennett JA, et al. Musculoskeletal changes after 1 year of exercise in older breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2014; 8(2):304–311.
 47. Rock CL, Flatt SW, Byers TE, et al. Results of the exercise ve nutrition to enhance recovery ve good health for you (ENERGY) trial: A behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3169–3176.
 48. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(7):1409–1426.
 49. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: A systematic review of evidence for best practices in assessment ve management for clinical practice. *Ann Oncol* 2014;25(4):791–800.
 50. Garland SN, Barg FK, Kakouros B, et al. A qualitative examination of the factors related to the development ve maintenance of insomnia in cancer survivors. *Palliat Support Care* 2019;17(2):221–226.
 51. Shaffer KM, Applebaum AJ, DuHamel KN, et al. Cancer survivors' beliefs about the causes of their insomnia: Associations of causal attributions with survivor characteristics. *Behav Sleep Med* 2020;18(2):177–189.
 52. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological ve behavioral treatment of insomnia: Update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep* 2006;29(11):1398–1414.
 53. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological ve behavioral treatment of insomnia: An update. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2006;29(11):1415–1419.
 54. Mao JJ, Xie SX, DuHamel K, et al. The effect of acupuncture versus cognitive behavior therapy on insomnia in cancer survivors: A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2018(suppl; abstr 10001);36(15_suppl):10001.
 55. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, et al. Tai chi chih compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia in survivors of breast cancer: A randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2656–2665.
 56. Garland SN, Carlson LE, Stephens AJ, et al. Mindfulness-based stress reduction compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia comorbid with cancer: a randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2014;32(5):449–457.
 57. Garland SN, Xie SX, DuHamel K, et al. Acupuncture versus cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer survivors: A randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(12):1323–1331.
 58. Garland SN, Trevino K, Liou KT, et al. Multi-stakeholder perspectives on managing insomnia in cancer survivors: recommendations to reduce barriers ve translate patient-centered research into practice. *J Cancer Surviv* 2021;15(6):951–960.
 59. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, et al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3233–3241.
 60. Carlson LE, Toivonen K, Subnis U. Integrative approaches to stress management. *Cancer J* 2019;25(5):329–336.
 61. Sanjida S, McPhail SM, Shaw J, et al. Are psychological interventions effective on anxiety in cancer patients? A systematic review ve meta-analyses. *Psychooncology* 2018;27(9):2063–2076.
 62. Cramer H, Lange S, Klose P, et al. Yoga for breast cancer patients ve survivors: A systematic review ve meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12: 412.
 63. Harder H, Parlour L, Jenkins V. Randomised controlled trials of yoga interventions for women with breast cancer: A systematic literature review. *Support Care Cancer* 2012;20(12):3055–3064.
 64. Bradt J, Dileo C, Myers-Coffman K, et al. Music interventions for improving psychological ve physical outcomes in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10(10):Cd006911.
 65. National Center for Complementary ve Integrative Health (NCCIH). Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? Available at: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>. Accessed November 16, 2021.
 66. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, et al. Attention regulation ve monitoring in meditation. *Trends Cogn Sci* 2008;12(4):163–169.
 67. Nidich SI, Fields JZ, Rainforth MV, et al. A randomized controlled trial of the effects of transcendental meditation on quality of life in older breast cancer patients. *Integr Cancer Ther* 2009;8(3):228–234.
 68. Davanger S, Ellingsen O, Holen A, et al. Meditation-specific prefrontal cortical activation during acem meditation: An fMRI study. *Percept Mot Skills* 2010;111(1):291–306.
 69. Dickenson J, Berkman ET, Arch J, et al. Neural correlates of focused attention during a brief mindfulness induction. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013; 8(1):40–47.
 70. Engström M, Pihlgård J, Lundberg P, et al. Functional magnetic resonance imaging of hippocampal activation during silent mantra meditation. *J Altern Complement Med* 2010;16(12):1253–1258.
 71. Xu J, Vik A, Groote IR, et al. Nondirective meditation activates default mode network ve areas associated with memory retrieval ve emotional processing. *Front Hum Neurosci* 2014;8:86.

72. Lengacher CA, Johnson-Mallard V, Post-White J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psychooncology* 2009;18(12):1261-1272.
73. Henderson VP, Clemow L, Massion AO, et al. The effects of mindfulness-based stress reduction on psychosocial outcomes ve quality of life in early-stage breast cancer patients: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):99-109.
74. Wurtzen H, Dalton SO, Elsass P, et al. Mindfulness significantly reduces self-reported levels of anxiety ve depression: Results of a randomised controlled trial among 336 Danish women treated for stage I-III breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1365-1373.
75. Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- ve endocrine-related quality of life, ve well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1335-1342.
76. Andersen SR, Wurtzen H, Steding-Jessen M, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction on sleep quality: Results of a randomized trial among Danish breast cancer patients. *Acta Oncol* 2013;52(2):336-344.
77. Matousek RH, Pruessner JC, Dobkin PL. Changes in the cortisol awakening response (CAR) following participation in mindfulness-based stress reduction in women who completed treatment for breast cancer. *Complement Ther Clin Pract* 2011;17(2):65-70.
78. Carlson LE, Beattie TL, Giese-Davis J, et al. Mindfulness-based cancer recovery ve supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors. *Cancer* 2015;121(3): 476-484.
79. Carlson LE, Speca M, Patel KD, et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress ve levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ve melatonin in breast ve prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(4):448-474.
80. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, et al. Examination of broad symptom improvement resulting from mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2827-2834.
81. Johns SA, Von Ah D, Brown LF, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast ve colorectal cancer survivors: Effects on cancer-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv* 2016; 10(3):437-448.
82. Garland SN, Tamagawa R, Todd SC, et al. Increased mindfulness is related to improved stress ve mood following participation in a mindfulness-based stress reduction program in individuals with cancer. *Integr Cancer Ther* 2013;12(1):31-40.
83. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3325-3345.
84. Schlosser M, Sparby T, Vörös S, et al. Unpleasant meditation-related experiences in regular meditators: Prevalence, predictors, ve conceptual considerations. *PLoS One* 2019;14(5):e0216643.
85. Buffart LM, van Uffelen JG, Riphagen II, et al. Physical ve psychosocial benefits of yoga in cancer patients ve survivors, a systematic review ve meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012;12:559.
86. Mustian KM, Sprod LK, Janelsins M, et al. Exercise recommendations for cancer-related fatigue, cognitive impairment, sleep problems, depression, pain, anxiety, ve physical dysfunction: A review. *Oncol Hematol Rev* 2012; 8(2):81-88.
87. Bower JE, Woolery A, Sternlieb B, et al. Yoga for cancer patients ve survivors. *Cancer Control* 2005;12(3):165-171.
88. Rosenbaum E, Gautier H, Fobair P, et al. Cancer supportive care, improving the quality of life for cancer patients. A program evaluation report. *Support Care Cancer* 2004;12(5):293-301.
89. Janelsins MC, Peppone LJ, Heckler CE, et al. YOCAS(c)(R) yoga reduces self-reported memory difficulty in cancer survivors in a nationwide randomized clinical trial: Investigating relationships between memory ve sleep. *Integr Cancer Ther* 2016;15(3):263-271.
90. Sudarshan M, Petrucci A, Dumitra S, et al. Yoga therapy for breast cancer patients: a prospective cohort study. *Complement Ther Clin Pract* 2013; 19(4):227-229.
91. Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, et al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4387-4395.
92. Culos-Reed SN, Carlson LE, Daroux LM, et al. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical ve psychological benefits. *Psychooncology* 2006;15(10):891-897.
93. Vadiraja HS, Raghavendra RM, Nagarathna R, et al. Effects of a yoga program on cortisol rhythm ve mood states in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: A randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther* 2009;8(1):37-46.
94. Rao MR, Raghuram N, Nagendra HR, et al. Anxiolytic effects of a yoga program in early breast cancer patients undergoing conventional treatment: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2009;17(1):1-8.
95. Carlson LE, Doll R, Stephen J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3119-3126.
96. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 2012;118(15):3766-3775.
97. Carson JW, Carson KM, Porter LS, et al. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer* 2009;17(10):1301-1309.
98. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9(9):CD007146.
99. Wang C, Schmid CH, Iversen MD, et al. Comparative effectiveness of tai chi versus physical therapy for knee osteoarthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165(2):77-86.
100. Zhang LL, Wang SZ, Chen HL, et al. Tai chi exercise for cancer-related fatigue in patients with lung cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(3):504-511.
101. Oh B, Butow P, Mullan B, et al. Impact of medical Qigong on quality of life, fatigue, mood ve inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2010;21(3):608-614.
102. Navarro M. Qigong Improves Quality of Life in Cancer Patients. Paper presented at: 9th International Conference of the Society for Integrative Oncology (SIO), October 8, 2012.
103. Larkey LK, Roe DJ, Weihs KL, et al. Randomized controlled trial of Qigong/Tai Chi Easy on cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Ann Behav Med* 2015;49(2):165-176.
104. Li F, Harmer P, Fisher KJ, et al. Tai Chi ve fall reductions in older adults: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(2):187-194.
105. Mustian KM, Palesh OG, Flecksteiner SA. Tai Chi Chuan for breast cancer survivors. *Med Sport Sci* 2008;52:209-217.
106. Lee TI, Chen HH, Yeh ML. Effects of chan-chuang qigong on improving symptom ve psychological distress in chemotherapy patients. *Am J Chin Med* 2006;34(1):37-46.
107. Oh B, Butow PN, Mullan BA, et al. Effect of medical Qigong on cognitive function, quality of life, ve a biomarker of inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2012;20(6): 1235-1242.
108. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, et al. Tai chi, cellular inflammation, ve transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014(50):295-301.
109. Peppone LJ, Mustian KM, Janelsins MC, et al. Effects of a structured weight-bearing exercise program on bone metabolism among breast cancer survivors: a feasibility trial. *Clin Breast Cancer* 2010;10(3):224-229.
110. Janelsins MC, Davis PG, Wideman L, et al. Effects of Tai Chi Chuan on insulin ve cytokine levels in a randomized controlled pilot study on breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2011;11(3):161-170.
111. Zhang R, Lao L, Ren K, et al. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology* 2014;120(2):482-503.
112. Takeshige C. Mechanism of acupuncture analgesia based on animal experiments. In: Pomeranz B, Stux G. eds. Scientific Bases of Acupuncture. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1989.
113. Lee BY, LaRiccia PJ, Newberg AB. Acupuncture in theory ve practice. Hospital Physician 2004;40:11-18. Available online <http://www.dallasacupuncturecenter.com/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/acupunctureintheoryandpracticepart1.pdf>.
114. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008;85(4):355-375.
115. Gottschling S, Reindl TK, Meyer S, et al. Acupuncture to alleviate chemotherapy-induced nausea ve vomiting in pediatric oncology—a randomized multicenter crossover pilot trial. *Klin Padiatr* 2008;220(6):365-370.
116. Rithirangsiroj K, Manchana T, Akkayagorn L. Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea ve vomiting in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 2015;136(1):82-86.
117. Yun H, Sun L, Mao JJ. Growth of integrative medicine at leading cancer centers between 2009 ve 2016: A systematic analysis of NCI-designated comprehensive cancer center websites. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2017; 2017(52):29-32.
118. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3784-3796.
119. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3877-3883.
120. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(9):936-942.
121. Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast* 2007;16(3):223-234.

122. Henry NL, Giles JT, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: etiology and strategies for management. *Oncology (Williston Park)* 2008;22(12):1401–1408.
123. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1154–1160.
124. Bao T, Cai L, Giles JT, et al. A dual-center randomized controlled double blind trial assessing the effect of acupuncture in reducing musculoskeletal symptoms in breast cancer patients taking aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):167–174.
125. Oh B, Kimble B, Costa DS, et al. Acupuncture for treatment of arthralgia secondary to aromatase inhibitor therapy in women with early breast cancer: pilot study. *Acupunct Med* 2013;31(3):264–271.
126. Mao JJ, Xie SX, Farrar JT, et al. A randomised trial of electro-acupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use. *Eur J Cancer* 2014;50(2):267–276.
127. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(2):167–176.
128. Deng G, Vickers A, Yeung S, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5584–5590.
129. Hervik J, Mjaland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):311–316.
130. Frisk J, Carlhall S, Kallstrom AC, et al. Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flashes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *Climacteric* 2008;11(2):166–174.
131. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(4):634–640.
132. Garcia MK, Graham-Getty L, Haddad R, et al. Systematic review of acupuncture to control hot flashes in cancer patients. *Cancer* 2015;121(22):3948–3958.
133. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7188–7198.
134. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol* 2013;31(7):952–960.
135. Minton O, Higginson IJ. Electroacupuncture as an adjunctive treatment to control neuropathic pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(2):115–117.
136. Alimi D, Rubino C, Pichard-Leandri E, et al. Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4120–4126.
137. Bao T, Golubeva O, Pelsner C, et al. A pilot study of acupuncture in treating bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Integr Cancer Ther* 2014;13(5):396–404.
138. Garcia MK, Cohen L, Guo Y, et al. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A feasibility study. *J Hematol Oncol* 2014;7(1):41.
139. Bao T, Patil S, Chen C, et al. Effect of acupuncture vs sham procedure on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(3):e200681.
140. Schroder S, Liepert J, Rempis A, et al. Acupuncture treatment improves nerve conduction in peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2007;14(3):276–281.
141. Molassiotis A, Bady J, Finnegan-John J, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4470–4476.
142. Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, et al. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: A phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1731–1735.
143. Molassiotis A, Sylt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomised controlled trial. *Complement Ther Med* 2007;15(4):228–237.
144. Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial. *Cancer* 2014;120(23):3744–3751.
145. Mao JJ, Liou KT, Baser RE, et al. Effectiveness of Electroacupuncture or Auricular Acupuncture vs Usual Care for Chronic Musculoskeletal Pain Among Cancer Survivors: The PEACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(5):720–727.
146. Bao T, Iris Zhi W, Vertosick EA, et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(1):77–87.
147. Mao JJ, Wagner KE, Seluzicki CM, et al. Integrating oncology massage into chemoinfusion suites: A program evaluation. *J Oncol Pract* 2017;13(3): e207–e216.
148. Wyatt G, Sikorskii A, Rahbar MH, et al. Health-related quality-of-life outcomes: a reflexology trial with patients with advanced-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2012;39(6):568–577.
149. Toth M, Marcantonio ER, Davis RB, et al. Massage therapy for patients with metastatic cancer: a pilot randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2013;19(7):650–656.
150. Lopez-Sendin N, Alburquerque-Sendin F, Cleland JA, et al. Effects of physical therapy on pain and mood in patients with terminal cancer: A pilot randomized clinical trial. *J Altern Complement Med* 2012;18(5):480–486.
151. Wang TJ, Wang HM, Yang TS, et al. The effect of abdominal massage in reducing malignant ascites symptoms. *Res Nurs Health* 2015;38(1):51–59.
152. Kutner JS, Smith MC, Corbin L, et al. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(6):369–379.
153. Kinkad B, Schettler PJ, Larson ER, et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer* 2018;124(3):546–554.
154. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, et al. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002;11(4):254–261.
155. Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396.
156. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):CD003475.
157. Collinge W, Kahn J, Walton T, et al. Touch, Caring, and Cancer: Randomized controlled trial of a multimedia caregiver education program. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1405–1414.
158. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(4):665–673.
159. Giovannucci E, Chan AT. Role of vitamin and mineral supplementation and aspirin use in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28(26):4081–4085.
160. Anderson JG, Taylor AG. Use of complementary therapies for cancer symptom management: results of the 2007 National Health Interview Survey. *J Altern Complement Med* 2012;18(3):235–241.
161. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2014;4:177.
162. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin* 2005;55(5):319–321.
163. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, et al. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2489–2503.
164. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist* 2006;11(7):742–752.
165. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008;100(11):773–783.
166. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):603–618.
167. Liu B, Edgerton S, Yang X, et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 2005;65(3):879–886.
168. Lopresti AL, Drummond PD, Smith SJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Examining the Hormonal and Vitality Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in Aging, Overweight Males. *Am J Mens Health* 2019;13(2):1557988319835985.
169. Ulbricht C, Chao W, Costa D, et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab* 2008;9(10):1063–1120.
170. Levy I, Attias S, Ben-Arye E, et al. Perioperative risks of dietary and herbal supplements. *World J Surg* 2017;41(4):927–934.
171. Deng G, Lin H, Seidman A, et al. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: Immunological effects. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(9):1215–1221.
172. Navarro VJ, Khan I, Bjornsson E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017;65(1):363–373.
173. Hou YN, Deng G, Mao JJ. Practical Application of “About Herbs” Website: Herbs and Dietary Supplement Use in Oncology Settings. *Cancer J* 2019;25(5):357–366.
174. Newmaster SG, Grguric M, Shanmughanandhan D, et al. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med* 2013;11:222.