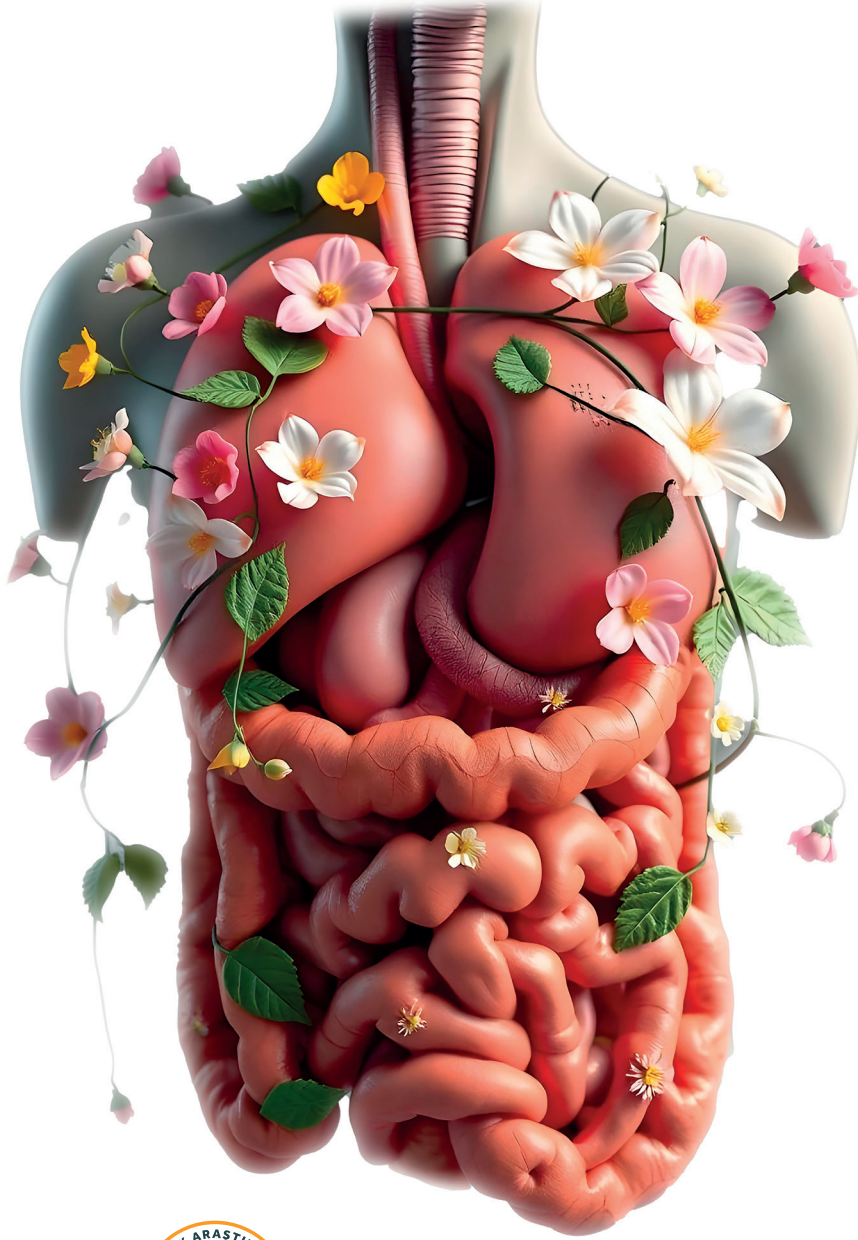


KANSER GÜNCEL

Kanserde Güncel Gelişmeler 2026

GASTROİNTESTİNAL KANSERLER SEMPOZYUMU

6-7 HAZİRAN 2026 KONYA, NOVOTEL HOTEL



**ONKOLOJİK KLİNİK
ARAŞTIRMALAR DERNEĞİ**

DETAYLI BİLGİ İÇİN

info@pukevent.com

216 385 51 79

onkad.com

BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

KANSER GÜNCEL

Kanserde Güncel Gelişmeler 2026

GASTROİNTESTİNAL KANSERLER SEMPOZYUMU

6-7 HAZİRAN 2026 KONYA, NOVOTEL HOTEL

ONKAD YÖNETİM KURULU

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet Artaç

BAŞKAN YARDIMCISI

Prof. Dr. Ahmet Sezer

GENEL SEKRETER

Doç. Dr. Okan Avcı

SAYMAN

Prof. Dr. Abdurrahman Işıkdoğan

SEMPOZYUM DÜZENLEME KOMİTESİ

SEMPOZYUM BAŞKANI

Prof. Dr. Mehmet Artaç

SEMPOZYUM BİLİMSEL SEKRETERYASI

Prof. Dr. Murat Araz

SEMPOZYUM BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Abdurrahman Işıkdoğan

Prof. Dr. Ahmet Sezer

Prof. Dr. Ahmet Taner Sümbül

Prof. Dr. Bala Başak Öven

Prof. Dr. Faysal Dane

Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Prof. Dr. Mehmet Artaç

Prof. Dr. Mesut Şeker

Prof. Dr. Metin Özkan

Prof. Dr. Murat Araz

Doç. Dr. Ender Doğan

Doç. Dr. Mustafa Karaağaç

Doç. Dr. Okan Avcı

KANSER GÜNCEL

Kanserde Güncel Gelişmeler 2026

GASTROİNTESTİNAL KANSERLER SEMPOZYUMU

6-7 HAZİRAN 2026 KONYA, NOVOTEL HOTEL

BİLDİRİ ŞEKLİ	ÇALIŞMA BAŞLIĞI	SAYFA NO
SÖZEL SUNUM 01	PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE DOTA-LM3 ANTAGONİST BAZLI 68GA VE 225AC/177LU İLE TANDEM-PRRT'NİN ROLÜ: İLK VAKA ÖRNEKLERİ	4
SÖZEL SUNUM 02	GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MALİGNİTELERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER, LABORATUVAR BULGULARI VE MORTALİTE: SOLİD TÜMÖRLERLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ	10
SÖZEL SUNUM 03	GERİATRİK METASTATİK MİDE KANSERİNDE POLİFARMASİNİN GERÇEK YAŞAM SAĞKALIM SONUÇLARINA ETKİSİ	12
SÖZEL SUNUM 04	DENOVO METASTATİK ÖZOFAGUS SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA	21
SÖZEL SUNUM 05	RAS MUTANT METASTATİK KOLOREKTAL KANSERDE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ, İNFLAMATUAR VE NÜTRİSYONEL İNDEKSLERİN PROGNOSTİK DEĞERİ	29
SÖZEL SUNUM 06	PANİTUMUMAB TEDAVİSİ ALAN METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA PRİMER TÜMÖR REZEKSİYONUNUN SAĞKALIMA ETKİSİ	36
SÖZEL SUNUM 07	HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA SORAFENİB'İN ETKİNLİĞİ: SAĞKALIM SONUÇLARI VE BAĞIMSIZ PROGNOSTİK FAKTÖRLER, TEK MERKEZ RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI	39
SÖZEL SUNUM 08	METASTATİK KOLOREKTAL KANSERDE ÜÇÜNCÜ BASAMAK REGORAFENİB'İN GERÇEK DÜNYA ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ÇALIŞMASI	45
POSTER SUNUM 01	TRASTUZUMAB TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GELİŞEN VE HER2 AMPLİFİKASYONU DEVAM EDEN METASTATİK MİDE ADENOKARSİNOMU OLGUSU	49
POSTER SUNUM 02	KRAS G12C MUTASYONLU REKTUM KARSİNOMU OLGUSUNDA ANTI-VEGF TEDAVİNİN PROGNOZA KATKISI	51
POSTER SUNUM 03	SPLENİK FLEKSURA YERLEŞİMLİ MSI-H METASTATİK KOLON KANSERİNDE KEMOTERAPİ SONRASI ÜÇÜNCÜ BASAMAKTA PEMBROLİZUMAB İLE TAM METABOLİK YANIT: OLGU SUNUMU	53
POSTER SUNUM 04	LEPTOMENİNGEAL METASTAZ İLE PREZENTE OLAN MİDE KANSERİ: OLGU SUNUMU	56
POSTER SUNUM 05	PARANEOPLASTİK MEMBRANÖZ NEFROPATİ ZEMİNİNDE METASTATİK KOLOREKTAL ADENOKARSİNOM: NEFROTİK SENDROMUN SİSTEMİK TEDAVİ ALGORİTMASINI ŞEKİLLENDİRDİĞİ BİR OLGU SUNUMU	57
POSTER SUNUM 06	AKCİĞER METASTAZI İLE NÜKS EDEN GASTRİK ADENOKARSİNOMDA NİVOLUMAB BAZLI TEDAVİ İLE TAM METABOLİK VE RADYOLOJİK YANIT	63
POSTER SUNUM 07	UZUN SÜRELİ NİVOLUMAB YANITI VE OLİGOPROGRESYONLARDA LOKAL TEDAVİ İLE SAĞLANAN KALICI HASTALIK KONTROLÜ: METASTATİK AKCİĞER ADENOKARSİNOMU OLGU SUNUMU	65

SÖZEL SUNUM 01

PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE DOTA-LM3 ANTAGONİST BAZLI 68GA VE 225AC/177LU İLE TANDEM-PRRT'NİN ROLÜ: İLK VAKA ÖRNEKLERİ

Emirhan Harbi^{1,2}, Flaminia Vocaturo³, Hamza Ugur Bozbey⁴, Didem Tastekin⁴, Refik Bilgin⁵,
Richard P. Baum⁶

1 Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Bahcesehir University, 34353 Istanbul, Turkey

2 Biruni University Research Center (B@MER), Biruni University, 34015 Istanbul, Turkey

3 Institute of Nuclear Medicine, Università Cattolica del Sacro Cuore, 00168 Rome, Italy

4 Department of Clinical Oncology, Institute of Oncology, Istanbul University, 34093 Istanbul, Turkey

5 Department of Nuclear Medicine, Istinye University Gaziosmanpasa Hospital, Istanbul, Turkey

6 CURANOSTICUM Wiesbaden-Frankfurt, Center for Advanced Radiomolecular Precision Oncology, 65191 Wiesbaden, Germany

AMAÇ: Bu çalışmada pankreatik nöroendokrin tümörlerde (pNETs), 177Lu-DOTATATE ve DOTA-LM3 antagonist bazlı α/β kombinasyonu TANDEM-PRRT (177Lu-DOTA-LM3 ve 225Ac-DOTA-LM3) dahil olmak üzere somatostatin reseptörlerini (SSTR) hedefleyen peptid reseptör radyonüklid tedavisinin (PRRT) etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdik. 177Lu/225Ac-DOTA-LM3 TANDEM-PRRT uygulamaları dünya genelinde oldukça sınırlıdır ve bu çalışma da “ilk çalışmaları” kategorisine uygundur.

GEREÇ VE YÖNTEM: pNET'li altı hastaya 177Lu-DOTA-LM3, 177Lu-DOTATATE ve 225Ac-DOTA-LM3 kullanılarak PRRT uygulamaları yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik, laboratuvar ve moleküler görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. Yanıt değerlendirmesi PET/CT ve SPET/CT kriterlerine göre yapıldı.

BULGULAR: Tüm hastalar daha önce çok sayıda sistemik ve lokal tedavi görmüştü. Çoğu hasta PRRT sonrasında önemli ölçüde tümör küçülmesi, SSTR aktivitelerinde azalma ve semptomatik iyileşme yaşadı. TANDEM-PRRT ile tedavi edilen hastalar önemli ölçüde tümör yanıtı ve karaciğer metastazlarında regresyon gösterdi. Uzun süreli ve çok sayıda PRRT döngüsü alan hastalarda, hastalık ilerleme dönemlerinde tedavi yanıtı yeniden kazanıldı. Tedavi genel olarak iyi tolere edildi; ciddi toksisite gözlenmedi.

SONUÇ: SSTR antagonisti bazlı PRRT ve α/β kombinasyon tedavisi (TANDEM-PRRT), ilerlemiş pNET hastalarında umut verici klinik ve görüntüleme yanıtları sağlayan etkili ve güvenli stratejiler sunmaktadır. Özellikle tedaviye dirençli tümörlerde veya yüksek proliferasyon indeksine (Kiel-67) sahip tümörlerde, bu yaklaşımlar antagonisti bazlı yaklaşımların ve alfa yayan radyonüklid rejimlerinin etkinliğini desteklemektedir.

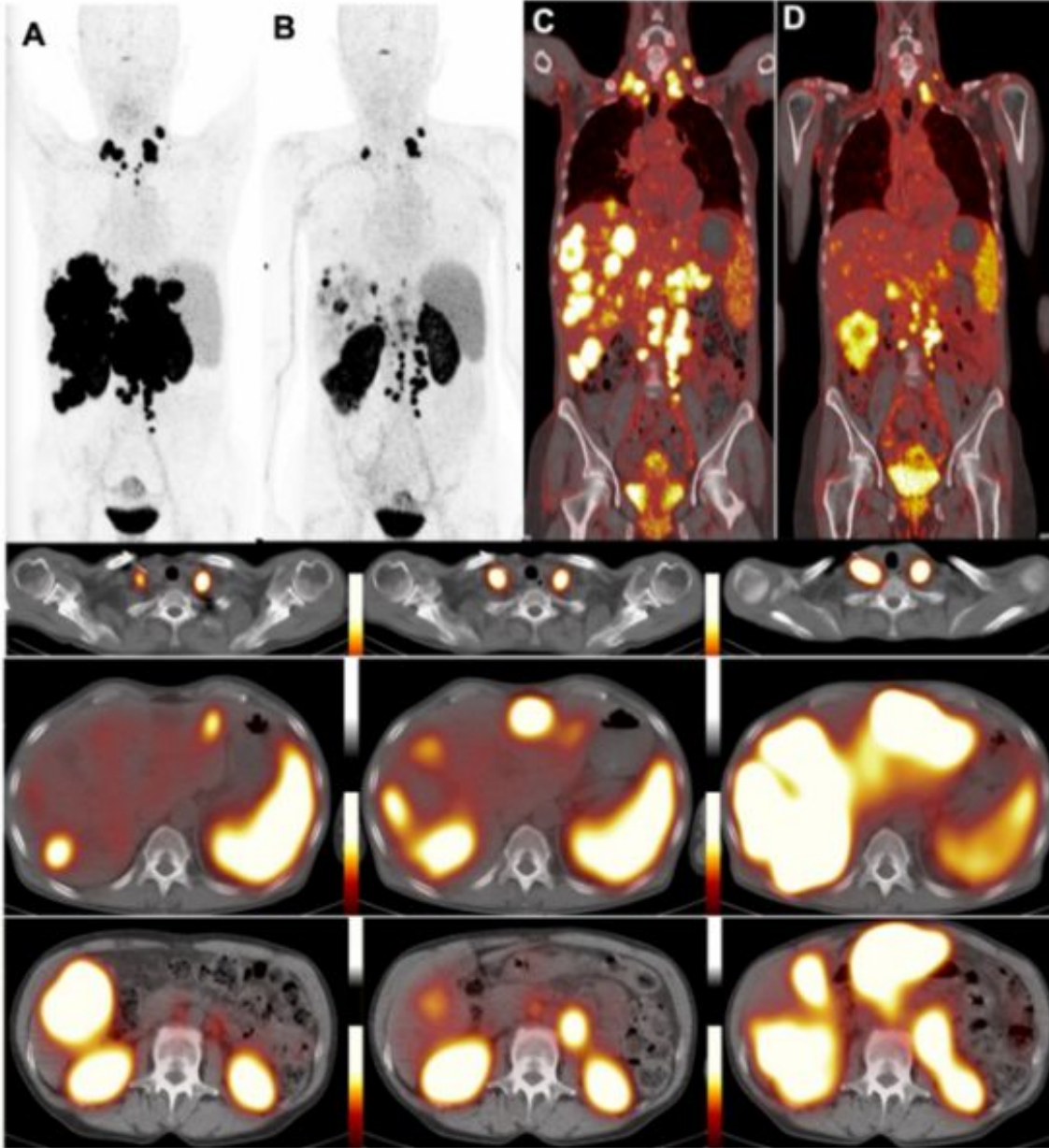
ANAHTAR KELİMELER: 225Ac, 68Ga, 177Lu, DOTA-LM3, Pankreatik Nöroendokrin Tümör

Tedaviye Yanıt ve Klinik Sonuçların Özeti

Tedavi Protokolü	Yanıt Oranı (PR+SD)	Tam/Kısmi Regresyon (%)	Hastalık Stabilizasyonu (%)	Progresyon (%)	Önemli Klinik Bulgular
^{177}Lu -DOTA-LM3 (n=2)	%83	%50	%33	%17	Semptomatik iyileşme, ağrının azalması
$^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -DOTA-LM3 TANDEM-PRRT (n=2)	%100	%66	%34	%0	Ağrı kontrolü, fonksiyonel iyileşme
^{177}Lu -DOTATOC/DOTATATE (n=2)	%75	%25	%50	%25	Hastalık stabilizasyonu, semptom kontrolü

Bu tablo 6 Vaka içindir.

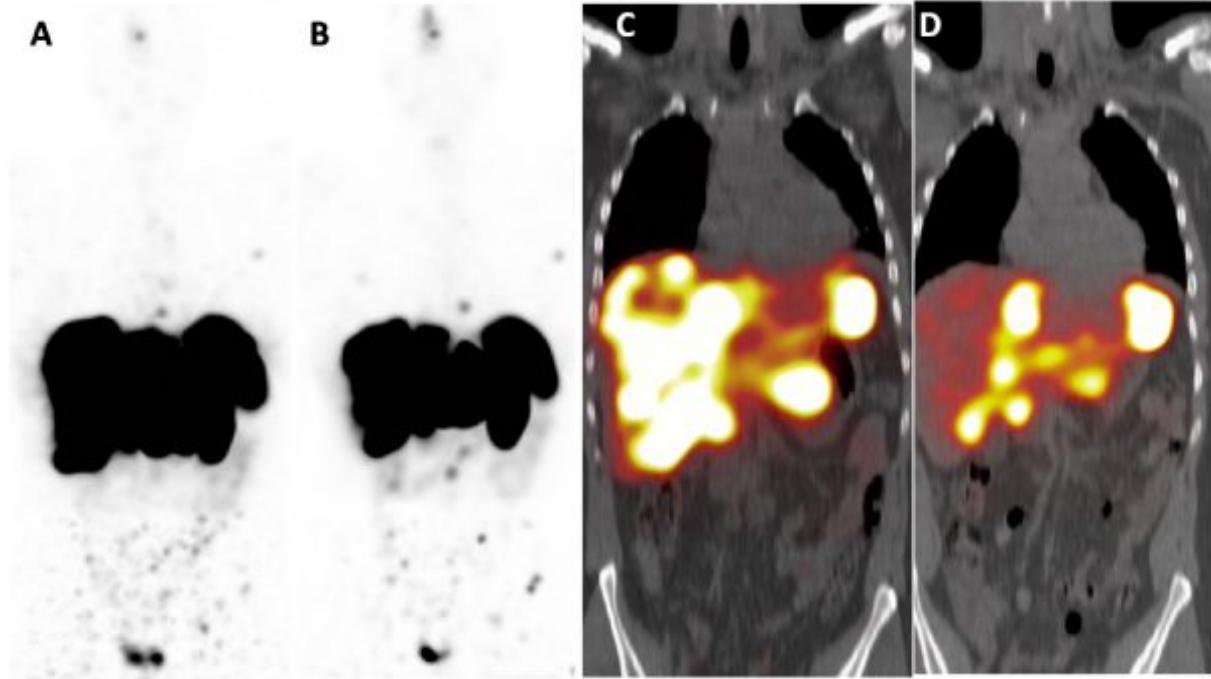
VAKA1



56 yaşındaki erkek hastaya pankreas kuyruğunda farklılaşmış pNET tanısı konuldu (evre IV, derece 3, Ki-67: %55). Başvuru sırasında yaygın karaciğer, lenf nodu ve kemik metastazları gözlemlendi. Önceden FOLFIRINOX kemoterapisi uygulanmış olmasına rağmen, ardışık 68Ga-DOTATATE ve 68Ga-DOXA-LM3 PET/BT taramaları, hastalığın önemli ölçüde ilerlediğini gösterdi. Bu nedenle, hasta PRRT için değerlendirildi ve toplamda üç döngü 177Lu-DOXA-LM3 tedavisi, kümülatif doz 18,4 GBq olacak şekilde başlatıldı. Tedavi sonrası moleküler görüntüleme değerlendirmeleri, servikal, mediastinal, retroperitoneal ve karaciğer metastazlarında önemli bir gerileme olduğunu ortaya koydu. Özellikle büyük hepatik metastatik kitlelerde ve hacimli nodal konglomeralarda önemli bir küçülme gözlemlendi; birçok lezyonda metabolik aktivite kaybı tespit edildi. Sağ alt hepatik lobda bulunan tek bir nekrotik lezyonda sınırlı ilerleme gözlemlendi ve bu durum psödoprogresyon ile tutarlı kabul edildi. Tedavi sonrası SPET/CT ve takip PET/CT incelemeleri, moleküler görüntüleme kriterlerine göre kısmi yanıt ile uyumluydu. Tedavi iyi tolere edildi; hastanın karnofsky durumu stabil kaldı ve önemli klinik iyileşme görüldü.

68Ga-DOXA-LM3 PET (MIP) görüntüleri (A-B), soldaki tarama (A) PRRT başlamadan önce, sağdaki tarama (B) ise iki tedavi döngüsünden sonra elde edilmiştir ve hastalığın genel olarak kısmi regresyonunu göstermektedir. Koronal 68Ga-DOXA-LM3 PET/CT görüntüleri (C-D), soldaki tarama PRRT öncesinde, sağdaki tarama ise iki tedavi döngüsünden sonra elde edilmiştir. Bir dizi transaxial 177Lu-SPET/CT taraması (A-C), birinci (sağdaki görüntü) ve üçüncü tedavi döngüleri (soldaki görüntü) arasında ilerleyici bir kısmi yanıt göstermektedir. Görüntü C'de (soldaki tarama), sağ karaciğerin alt kısmında artmış bir alım görülmektedir ve bu durum büyük olasılıkla psödoprogresyonu yansıtmaktadır.

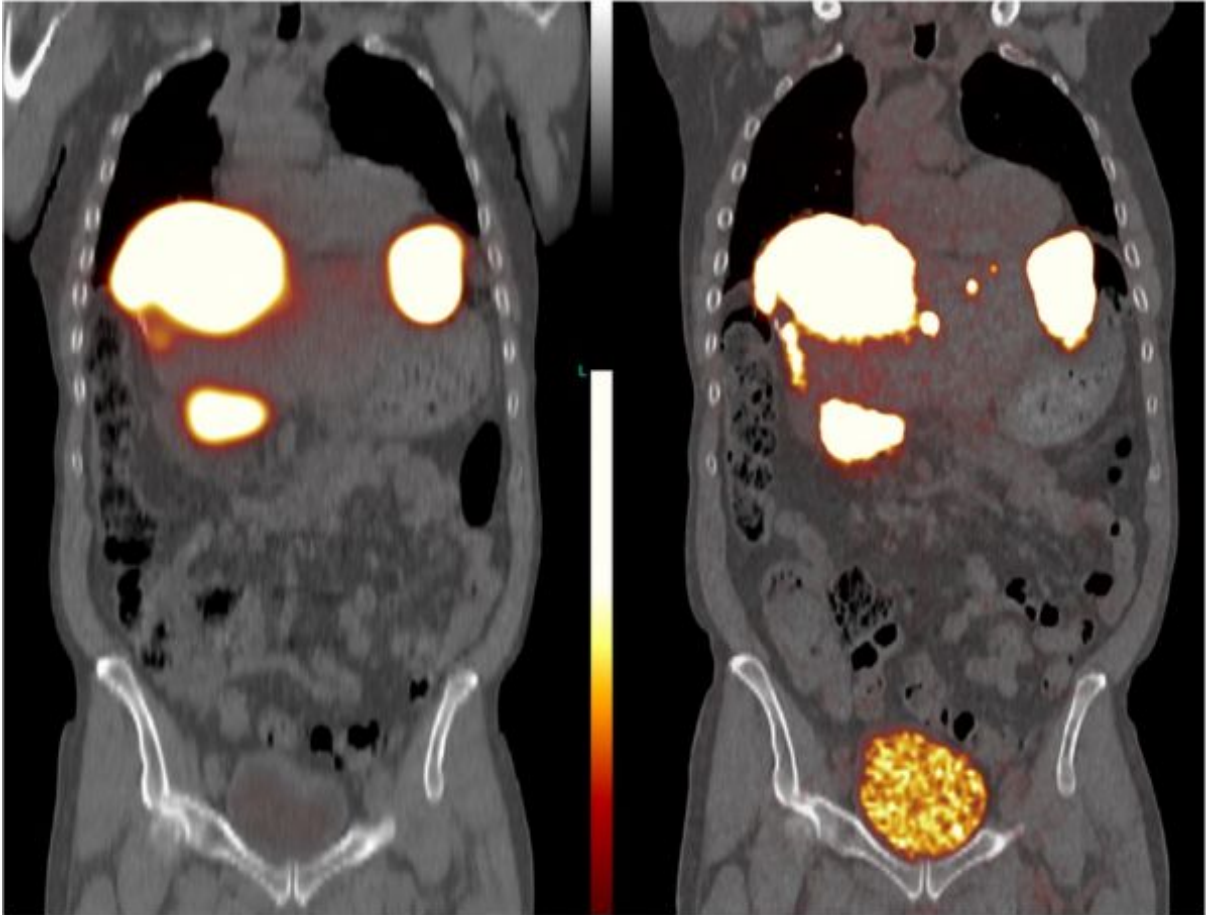
VAKA2



Hastaya farklılaşmış, derece 3 fonksiyonel pNET (VIPoma) tanısı konuldu ve ilk değerlendirilmede, yaygın bilobar karaciğer metastazları, yaygın lenf nodu tutulumu ve iskelet metastazları saptandı. Sekresyon sendromu ile uyumlu klinik olarak önemli semptomlar mevcuttu. Birinci basamak tedavi, karboplatin-etoposid kemoterapisi ve ardından semptom kontrolü için Telotristat etil ile gerçekleştirildi. Daha sonra hasta, karaciğer metastazlarını hedef alan çoklu partikül embolizasyon seansları ve sistemik hedefli tedavi olarak sunitinib ile birlikte kapesitabin-temozolomid (CAPTEM) tedavisi aldı. Bu multimodal yaklaşıma rağmen, hastalık kontrolü sınırlı kaldı. Bu nedenle, hasta dört kür ^{177}Lu -DOTATATE PRRT ve eşzamanlı somatostatin analog tedavisi (başlangıçta oktreotid, ardından lanreotid) aldı. Tedavi iyi tolere edildi ve geçici olarak hastalığın stabilizasyonunu sağladı. Ancak, takip eden ^{68}Ga -DOTA-LM3 PET/CT taramaları, karaciğer ve iskelet hastalık yükünde artışla birlikte hastalığın ilerlediğini ortaya koydu. Bu ilerleme nedeniyle, hasta ^{177}Lu ve ^{225}Ac -DOTA-LM3 kombinasyonunu içeren TANDEM-PRRT protokolüne geçmiştir (iki kür, toplam uygulanan aktivite; 31,9 GBq ^{177}Lu ve 9,5 MBq ^{225}Ac). Ağrının azalması, vücut ağırlığının sabit kalması, karnofsky performans durumunun korunması, günlük egzersize dönüş ve tam zamanlı işe dönüş dahil olmak üzere klinik olarak önemli bir iyileşme gözlemlendi. TANDEM-PRRT sonrası görüntüleme, karaciğer metastazlarında belirgin gerileme ve karaciğer boyutunda azalma gösterdi; iskelet lezyonları büyük ölçüde sabit kaldı. Takip görüntülemesi, kısmi regresyonun devam ettiğini ve karaciğerde belirgin gerileme olduğunu gösterdi. Tedavi, sadece geçici, hafif gastrointestinal semptomlarla iyi tolere edildi.

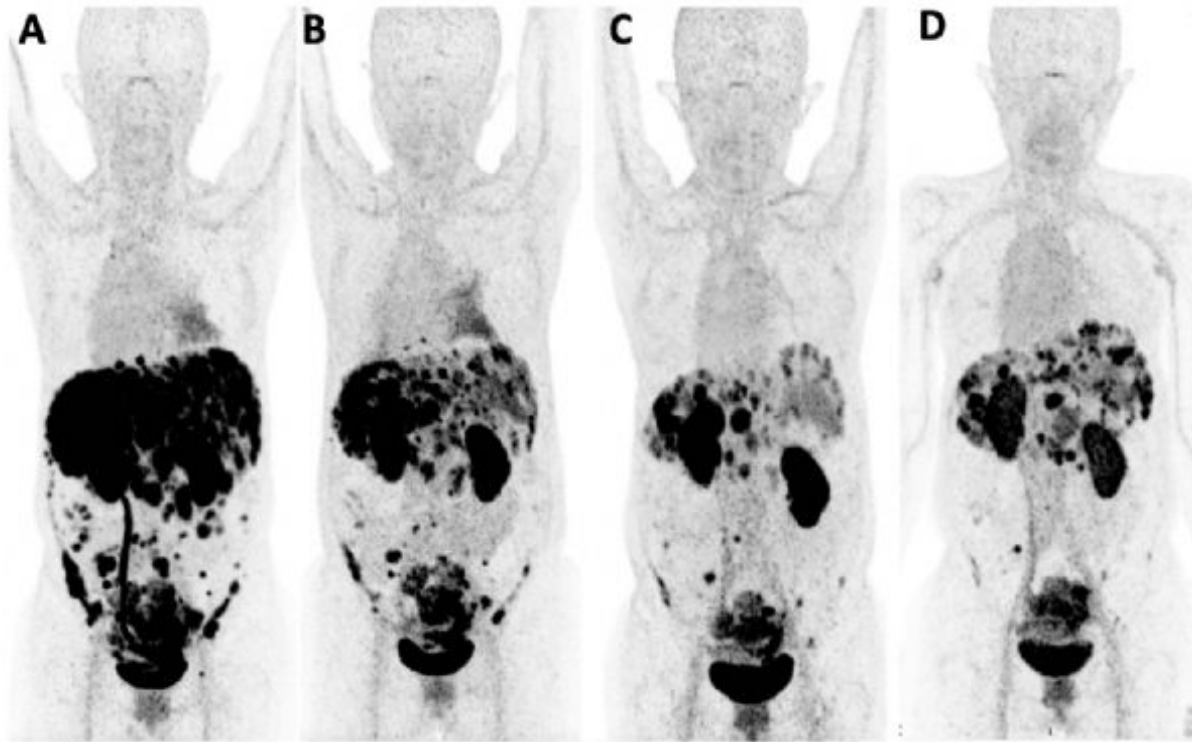
^{177}Lu tüm vücut MIP görüntüleri, ilk tedavi döngüsünden sonra (A) ve ikinci döngüden sonra (B) alım dağılımını göstermektedir. Koronal SPET/CT kesitleri, solda ilk döngü (C) ve sağda ikinci döngü (D) ile belirgin bir hepatik yanıt göstermektedir.

VAKA3



Hastaya pankreasın kuyruğunda farklılaşmış ancak proliferatif özellikler gösteren bir NET tanısı konuldu. Hasta başlangıçta karın ağrısı şikâyeti ile başvurdu ve yapılan tetkikler, lenf nodu ve karaciğer metastazları ile birlikte evre IV hastalık olduğunu ortaya çıkardı. Başlangıçta Kiel-67 %5 iken, takip sırasında %40'a yükseldi ve bu da progresyonu yansıtıyordu. Cerrahi tedavi distal pankreatektomi, splenektomi ve lenf nodu diseksiyonunu içeriyordu; ardından karaciğer metastazları için çoklu metastaz rezeksiyonları yapıldı. Ayrıca, radyofrekans ablasyonu (RFA), seçici iç radyoterapi (SIRT, diğer adıyla TARE) ve parçacık embolizasyonu gibi çeşitli lokal tedaviler uygulandı. Zamanla iskelet ve plevral metastazlar gelişti; kemik ve kafatası tabanı metastazları için radyoterapi uygulandı ve önemli semptomatik spinal tutulum nedeniyle spinal füzyon cerrahisi yapıldı. Sistemik tedavi süreci boyunca, uzun süreli somatostatin analog kullanımı, çok sayıda everolimus ve diğer hedefe yönelik ilaçlar ile CAPTEM kemoterapisi uygulandı ve periyodik olarak stabilizasyon ve kısmi yanıtlar elde edildi. Hasta, farklı merkezlerde toplam sekiz kür 177Lu bazlı PRRT aldı ve yıllar boyunca tedaviden tekrar tekrar fayda sağlandı. Son olarak, 68Ga-DOTA-LM3 PET/CT'de yaygın bilobar karaciğer metastazları, çoklu nodal ve plevral lezyonlar ve tek bir kemik lezyonu ile hastalık progresyonunu doğrulandı. Radyoaktif işaretli SSTR antagonistinin güçlü alımı göz önüne alındığında, hasta DOTA-LM3 ile konjuge edilmiş 225Ac ve 177Lu'nun TANDEM kombinasyonu kullanılarak dokuzuncu PRRT döngüsüne tabi tutuldu. Tedavi iyi tolere edildi ve sadece hafif geçici mide bulantısı bildirildi. Tedavi sonrası SPECT/CT, daha önce tanımlanan lezyonların çoğunda terapötik bileşiğin yoğun alımını doğruladı. Görüntüde sağda 68Ga-DOTA-LM3 PET/CT ile solda 177Lu-SPET/CT'yi karşılaştıran koronal kesiti göstermektedir.

VAKA4



Hastada farklılaşmış, non-fonksiyonel pNET'li bir hastada, yaygın bilobar karaciğer metastazları, peritoneal karsinomatoz ve izole kemik tutulumu teşhis edildi. İlk tümör sınıflandırması pT2, N1, M1 idi ve Ki-67 indeksi tarihsel olarak %8-30 arasında değişiyordu. Hastalık seyri boyunca hasta kapesitabin, temozolomid, platin bazlı protokoller ve oksaliptin içeren rejimler ile kemoterapi; everolimus ve kabozantinib gibi hedefe yönelik tedaviler ve somatostatin analog tedavisi dahil olmak üzere çok sayıda sistemik ve lokorejyonel tedavi aldı. Lokal bölgesel prosedürler arasında birkaç seans hafif embolizasyon, transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) 90Yttrium (90Y)

mikroküreler ve ablasyon yer almaktadır. Cerrahi müdahaleler, pankreatik kitlelerin ve intrapancreatik nodal metastazların rezeksiyonu ve yumurtalık metastazlarının çıkarılması ile lokal nüksü ele almıştır. Hasta ayrıca tirozin kinaz inhibitörü (TKI), PARP inhibitörü ve deneysel T hücresi bağlayıcı içeren klinik çalışmalara katıldı. PRRT başlangıçta 177Lu oktreotid ile uygulandı, ardından 177Lu ve 225Ac ile etiketlenmiş DOTA-LM3 kullanılarak ek döngüler uygulandı. Bunlar hem alfa monoterapisini hem de TANDEM 177Lu/225Ac rejimlerini içeriyordu. Son değerlendirmede, moleküler görüntüleme, toplam tümör yükü yılın başlarına kıyasla belirgin şekilde düşük kalmasına rağmen, çoğunlukla sol hepatik lobda hafif ilerleyici hastalık gösterdi. Ekstrahepatik ve peritoneal lezyonlar genel olarak gerileme gösterdi ve önceki plevral tutulum düzeldi. Kalıcı pelvik asit gözlemlendi, ancak çok sayıda hepatik hipodensite artık SSTR ekspresyonu göstermiyordu.

PET/CT (MIP) görüntülerini gösterir. Panel A, DOTA-LM3 PRRT tedavisi başlamadan önce elde edilmiştir, sonraki paneller ise tedavi döngüleri sırasında elde edilen takip taramalarını göstermektedir.

SÖZEL SUNUM 02

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MALİGNİTELERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER, LABORATUVAR BULGULARI VE MORTALİTE: SOLID TÜMÖRLERLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

Süleyman Sami Güzel, Nebi Serkan Demirci, Özkan Alan

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul*

AMAÇ: Onkoloji kliniğine yatırılan gastrointestinal sistem (GİS) kanserli hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini tanımlamak; bu hastaları diğer solid tümör tanılı hastalarla karşılaştırarak mortalite ve biyobelirteç farklılıklarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkez, retrospektif kohort çalışmasına onkoloji servisine yatırılan toplam 120 hasta dahil edildi. Hastalar GİS kanseri grubu (kolon CA, mide CA, pankreas CA, kolanjiyosellüler CA, HCC, rektum CA; n=36, %30) ve diğer solid tümör grubu (n=84, %70) olarak ikiye ayrıldı. Yatış anındaki tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri [nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein (CRP), albümin, CRP/albümin oranı (CAR), LDH, LDL, HDL] değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı; p<0.05 istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR: GİS kanseri grubunda en sık tanılar kolon CA (%36.1), mide CA (%30.6) ve pankreas CA (%16.7) idi. Alt grup mortalite analizi: kolon CA %76.9, HCC %100, pankreas CA %50, mide CA %45.5 olarak saptandı. Tüm hastalar ileri evre (Evre 4: %97.2) olmakla birlikte, yaş, cinsiyet dağılımı ve yatış süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi. GİS grubundaki hastaların %66.7'si poliklinik üzerinden yatırılmış olup yatış nedenlerinin başında hastalık progresyonu (%36.1) ve enfeksiyon (%25.0) gelmekteydi. Laboratuvar karşılaştırmasında LDH düzeyi GİS grubunda anlamlı olarak daha yüksek (391.5 vs 272.5 U/L; p=0.048), LDL düzeyi ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (59.5 vs 93.0 mg/dL; p=0.010). NLR, CRP, albümin, CAR ve HDL düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir farklılık gözlemlenmedi.

SONUÇ: Onkoloji servisine yatan GİS kanserli hastalar, diğer solid tümör tanılı hastalara kıyasla belirgin biçimde yüksek LDH ve düşük LDL düzeyleri ile karakterize bir metabolik profil sergilemektedir. LDH yüksekliği artmış tümör yükü ve nekrozu yansıtırken; hipokolesterolemi tümör kaynaklı kaşeksi ve lipit tüketiminin göstergesi olabilir. GİS grubunda gözlemlenen %55.6 mortalite oranı diğer gruba göre (%35.7) numerik olarak belirgin olmakla birlikte istatistiksel sınır değerde kalmıştır (p=0.069); bu bulgunun daha geniş serilerde prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir. Söz konusu biyobelirteç farklılıkları, GİS kanserli hastalarda yoğunlaştırılmış metabolik destek ve erken palyatif bakım planlaması açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal kanser, onkoloji servisi, LDH, LDL, mortalite, nötrofil-lenfosit oranı, biyobelirteç, palyatif bakım.

Parametre	GİS Kanseri (n=36)	Diğer Kanser (n=84)	p değeri
Yaş — ort ± SD (yıl)	62.3 ± 13.2	59.1 ± 14.4	0.251
Erkek cinsiyet	22 (%61.1)	51 (%60.7)	0.969
Evre 4 oranı	35/36 (%97.2)	77/84 (%91.7)	0.290
Yatış süresi — medyan (gün)	9.0	8.5	0.976
Mortalite (eksitus)	20/36 (%55.6)	30/84 (%35.7)	0.069

Tablo 1. Demografik ve klinik karşılaştırma

Laboratuvar Parametresi	GİS Kanseri — medyan (IQR)	Diğer Kanser — medyan (IQR)	p değeri
NLR	9.07 (6.5–16.1)	8.87 (4.1–15.3)	0.294
CRP (mg/L)	65.4 (19.2–148.8)	105.5 (38.8–160.9)	0.198
Albümin (g/dL)	2.84 (2.4–3.3)	3.01 (2.7–3.6)	0.182
CAR	26.4 (5.3–56.3)	35.7 (12.5–59.5)	0.428
LDH (U/L)	391.5 (262–628.8)	272.5 (193.3–423.3)	0.048
LDL (mg/dL)	59.5 (37.0–86.8)	93.0 (72.0–125.0)	0.010
HDL (mg/dL)	30.5 (25.3–55.8)	33.0 (27.9–45.9)	0.798
Hemoglobin (g/dL)	9.95 (8.2–11.8)	9.90 (8.1–11.4)	0.649

Tablo 2. Yatış anı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması.

SÖZEL SUNUM 03

GERİATRİK METASTATİK MİDE KANSERİNDE POLİFARMASİNİN GERÇEK YAŞAM SAĞKALIM SONUÇLARINA ETKİSİ

Ahmet BAŞGÖZE1, Çağla EYÜPLER AKMERCAN1, Ahmet AKMERCAN2

*1Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
2Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

ÖZET

AMAÇ: Geriatrik metastatik mide kanseri hastalarında polifarmasi sık görülmele birlikte, gerçek yaşam sağkalım sonuçları üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, 65 yaş ve üzeri metastatik mide kanseri hastalarında polifarmasinin genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Bu retrospektif, tek merkezli gözlemsel çalışmaya metastatik mide kanseri nedeniyle sistemik tedavi alan 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Demografik veriler, komorbiditeler, ECOG performans skoru, metastaz zamanı, metastatik yük, histolojik grade, birinci seri metastatik tedavi yanıtı ve sağkalım verileri hasta dosyaları ile elektronik tıbbi kayıt sisteminden elde edildi. Polifarmasi, sistemik tedavi başlangıcında düzenli kullanılan toplam ilaç sayısının ≥ 5 olması olarak tanımlandı. OS ve PFS Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi; gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Prognostik faktörleri belirlemek amacıyla univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 105 hasta dahil edildi. Medyan yaş 71 (67–75) yıl olup hastaların 53'ünde (%50.5) polifarmasi mevcuttu. Medyan takip süresi 10 ay (2–106 ay) idi. Tüm kohortta medyan OS 11 ay (%95 GA: 10–19), medyan PFS 8 ay (%95 GA: 7–12) olarak saptandı. Polifarmasi olan hastalarda medyan OS 10 ay (%95 GA: 9–13), polifarmasi olmayan hastalarda 19 ay (%95 GA: 12–28) idi. Medyan PFS ise sırasıyla 8 ay (%95 GA: 6–13) ve 9 ay (%95 GA: 7–16) bulundu. Univaryant analizde polifarmasi daha kötü OS ile ilişkiliydi (HR: 1.74, %95 GA: 1.12–2.70; $p=0.013$); bu ilişki multivaryant analizde de korundu (HR: 1.86, %95 GA: 1.17–2.97; $p=0.009$). Klinik yanıt oranı polifarmasi olan ve olmayan gruplarda sırasıyla %52.8 ve %57.7 idi ($p=0.616$). ORR ise sırasıyla %45.3 ve %50 olarak bulundu ($p=0.628$).

SONUÇ: Geriatrik metastatik mide kanseri hastalarında polifarmasi sık görülmekte ve daha kısa OS ile ilişkili görünmektedir. Polifarmasi, bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak saptanırken, PFS, klinik yanıt ve ORR ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu bulgular, polifarmasinin hasta ilişkili kırılabilirlik ve tedavi toleransını yansıtan önemli bir klinik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: geriatrik onkoloji, mide kanseri, metastatik hastalık, polifarmasi, genel sağkalım.

1.GİRİŞ

Mide kanseri, küresel ölçekte önemli bir sağlık yükü oluşturmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya genelinde 968.784 yeni olgu, 660.175 ölüm ve 1.626.443 beş yıllık prevalans ile en sık görülen kanserler ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (GLOBOCAN 2022). Mide kanseri aynı zamanda ileri yaş hastalığıdır; Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre tanı anındaki medyan yaş 68 olup olgular en sık 65–74 yaş grubunda görülmektedir. SEER verilerinde tanı anındaki evre dağılımı yaklaşık %31 lokalize, %24 bölgesel ve %36 uzak metastatik hastalık şeklindedir; bu durum özellikle ileri yaş grubunda metastatik mide kanserinin klinik pratikte önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (SEER).

Geriatrik mide kanseri hastaları, komorbidite yükü, performans durumu, kırılabilirlik ve tedavi toleransı açısından heterojen bir popülasyonu temsil etmektedir; bu nedenle geriatrik onkolojide tümör özelliklerinin yanı sıra hasta ilişkili kırılabilirlik unsurlarının da dikkate alınması önerilmektedir (Mohile et al., 2018). Bu bağlamda polifarmasi, geriatrik onkoloji pratiğinde giderek daha fazla önem kazanan bir kavram olup, literatürde farklı tanımlar bulunmakla birlikte en yaygın kullanılan yaklaşım eş zamanlı beş veya daha fazla ilacın kullanımınıdır (WHO, 2019; Varghese et al., 2024). İleri yaş kanser hastalarında yapılan özgün çalışmalarda polifarmasinin yaygın olduğu ve artmış hastane yatışı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Lu-Yao et al., 2020).

Metastatik mide kanserli geriatrik hastalar, hem yüksek hastalık yükü hem de eşlik eden komorbiditeler nedeniyle polifarmasi açısından özellikle riskli bir popülasyonu oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu hasta grubunda polifarmasinin gerçek yaşam sağkalım sonuçları üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, geriatrik metastatik mide kanseri hastalarında polifarmasinin genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki etkisinin gerçek yaşam verileri doğrultusunda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM:

2.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu retrospektif, tek merkezli gözlemsel çalışmaya, merkezimizde metastatik mide kanseri nedeniyle sistemik tedavi alan 65 yaş ve üzeri geriatrik hastalar dahil edildi.

2.2. Veri Toplama

Hastaların demografik verileri [yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ)], klinik özellikleri [komorbiditeler, Charlson komorbidite indeksi, polifarmasi durumu, sigara kullanımı, Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru (ECOG-PS), metastaz zamanı ve metastatik yük], patolojik özellikleri (grade), birinci seri metastatik tedavi yanıtı ve sağkalım verileri hasta dosyaları ile elektronik tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi.

2.3. Tanımlar

Metastaz zamanlaması; primer mide kanseri tanısını takiben başlangıç evreleme süreci sırasında uzak metastaz saptanan hastalar için de novo metastatik, başlangıç evrelemesinde metastaz saptanmamakla birlikte primer tanıdan itibaren ilk 6 ay içinde uzak metastaz gelişen hastalar için senkron metastatik, 6 aydan sonra uzak metastaz gelişen hastalar için metakron metastatik olarak tanımlandı. Metastatik yük; OMEC kriterleri esas alınarak ≤ 3 metastatik odak ve tek organ tutulumu olan hastalarda oligometastatik, >3 metastatik odak ve/veya ≥ 2 organ tutulumu olan hastalarda polimetastatik olarak tanımlandı (Kroese et al., 2022; Kroese et al., 2024).

Tedavi yanıtı klinik ve radyolojik değerlendirmelere göre tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak sınıflandırıldı. Objektif yanıt oranı (ORR), tam yanıt ve parsiyel yanıt elde

eden hastaların toplam oranı olarak tanımlandı. Polifarmasi, metastatik hastalık için sistemik tedavi başlangıcında hastanın düzenli kullandığı toplam ilaç sayısının ≥ 5 olması olarak tanımlandı. PFS; tedaviye başlangıç tarihinden hastalığın progrese olduğu tarihe, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak belirlendi. OS süresi; tedaviye başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak hesaplandı.

2.4. İstatiksel Analiz

Hastaların demografik ve klinikopatolojik özelliklerini tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] olarak, sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri için progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) Kaplan–Meier yöntemi ile tahmin edildi ve gruplar arası farklar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım sonuçları ile klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla çok değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirildi ve her bir değişken için tehlike oranı (HR) ile %95 güven aralığı (%95 GA) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Demografik, Klinik ve Tümör Özellikleri

Çalışmaya toplam 105 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 71 (67–75) yıl, medyan vücut kitle indeksi 24.5 (21.9–27.8) kg/m^2 idi. Olguların 72'si (%68.6) erkek, 33'ü (%31.4) kadındı. En sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon (%58.1), diabetes mellitus (%29.5) ve koroner arter hastalığı (%21.9) olarak saptandı; hastaların %59'unda multimorbidite mevcuttu. Medyan Charlson komorbidite indeksi 9 (9–10) olup, 53 hastada (%50.5) polifarmasi vardı.

Metastaz zamanı açısından hastaların %74.3'ü de novo, %4.8'i senkron ve %21'i metakron metastatik hastalık grubunda yer almaktaydı. Hastaların %43.3'ünde sigara kullanımı öyküsü mevcuttu. ECOG performans durumu hastaların %53.3'ünde 0, %46.7'sinde ise 1–2 olarak değerlendirildi. Metastaz yükü bakımından olguların %44.8'i oligometastatik, %55.2'si polimetastatik idi. Tümör diferansiyasyonu incelendiğinde hastaların %32.4'ünde iyi/orta diferansiye, %67.6'sında kötü diferansiye histoloji saptandı.

Metastatik birinci seri kemoterapi yanıtı değerlendirildiğinde, hastaların %9.5'inde tam yanıt, %38.1'inde parsiyel yanıt, %8.6'sında stabil hastalık ve %43.8'inde progrese hastalık gözlemlendi. Tüm kohortun klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

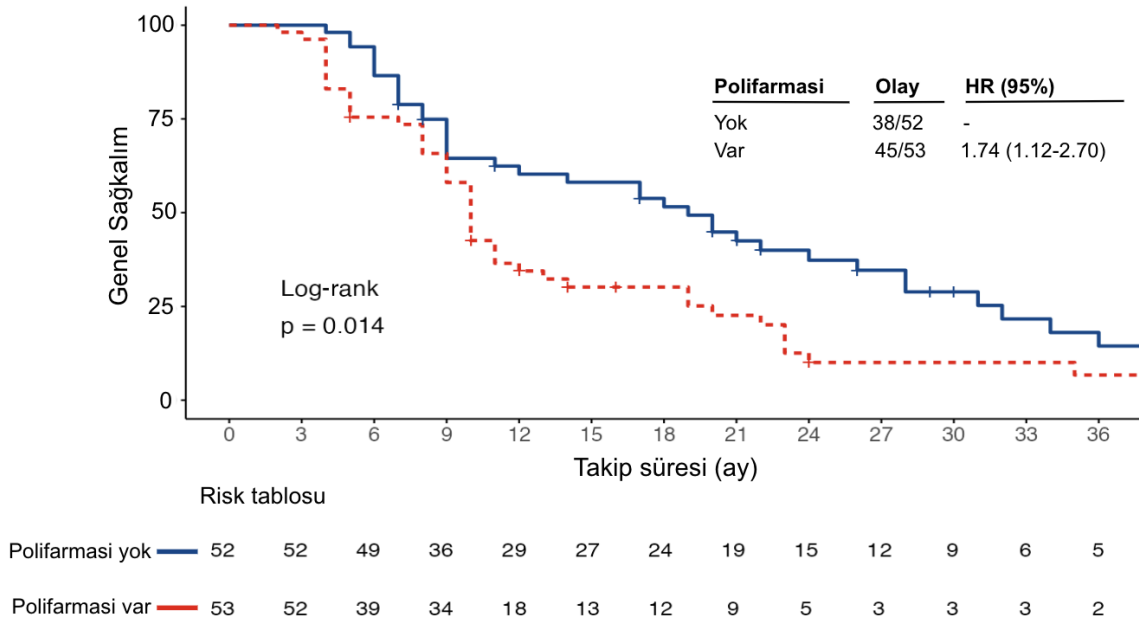
Tablo 1: Tüm kohort klinikopatolojik özellikler

Parametreler	n=105 *
Yaş (yıl)	71 (67-75)
Cinsiyet Erkek Kadın	72 (%68.6) 33 (%31.4)
VKİ (kg/m ²)	24.5 (21.9-27.8)
Komorbidite Diabetes mellitus Hipertansiyon Koroner arter hastalığı Demans Depresyon	31 (%29.5) 61 (%58.1) 23 (%21.9) 2 (1.9%) 14 (13.3%)
Multimorbidite (≥ 2 komorbidite varlığı)	62 (%59)
Charlson komorbidite indeksi	9 (9-10)
Polifarmasi (≥ 5 ilaç kullanımı)	53 (50.5%)
Metastaz zamanı Denovo Senkron Metakron	78 (%74.3) 5 (%4.8) 22 (%21)
Sigara kullanımı	45 (%43.3)
ECOG-PS ECOG 0 ECOG 1 ve 2	56 (%53.3) 49 (%46.7)
Metastaz yükü Oligometastatik Polimetastatik	47 (%44.8) 58 (%55.2)
Grade İyi/orta diferansiye Kötü diferansiye	34 (%32.4) 71 (%67.6)
Metastatik 1. seri kemoterapi yanıtı Tam yanıt Parsiyel yanıt Stabil hastalık Progrese hastalık	10 (%9.5) 40 (%38.1) 9 (%8.6) 46 (%43.8)

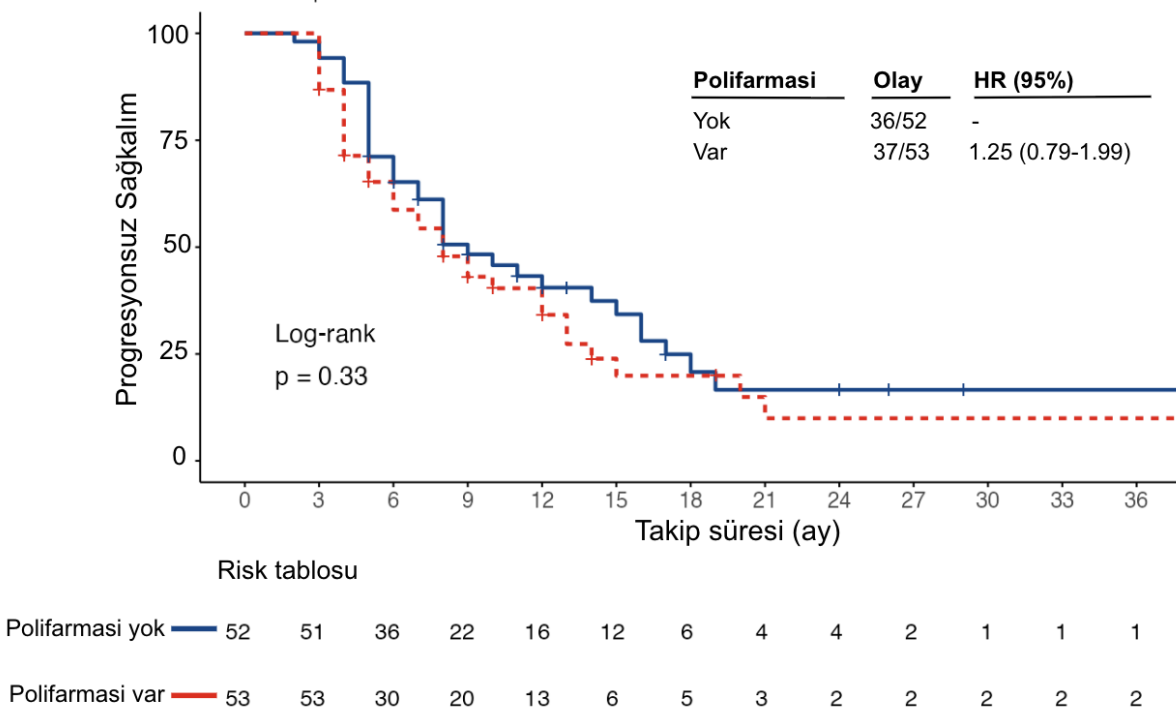
* Veriler n (%) veya medyan (IQR) olarak sunulmuştur.

3.2. Sağlık Sonuçları

Medyan takip süresi 10 ay (2–106 ay) olarak bulundu. Tüm kohortta medyan OS 11 ay (%95 GA: 10–19), medyan PFS ise 8 ay (%95 GA: 7–12) olarak saptandı. Polifarmasi olan hastalarda medyan OS 10 ay (%95 GA: 9–13), polifarmasi olmayan hastalarda ise 19 ay (%95 GA: 12–28) idi. Medyan PFS polifarmasi grubunda 8 ay (%95 GA: 6–13), polifarmasi olmayan grupta ise 9 ay (%95 GA: 7–16) olarak bulundu. Polifarmasi durumuna göre OS ve PFS analizlerine ait Kaplan–Meier eğrileri sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 1: Polifarmasi durumuna göre genel sağkalım (OS) için Kaplan–Meier analizi



Şekil 2: Polifarmasi durumuna göre progresyonsuz sağkalım (PFS) için Kaplan–Meier analizi

3.3. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Genel sağkalımı etkileyen faktörlere ilişkin univaryant ve multivaryant Cox regresyon analiz sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur. Univaryant analizde polifarmasi varlığı, ECOG-PS’nin 1–2 olması ve birinci seri kemoterapiye yetersiz yanıt daha kötü OS ile ilişkili bulundu. Polifarmasi varlığında ölüm riski 1.74 kat artmıştı (HR: 1.74, %95 GA: 1.12–2.70; p=0.013). ECOG-PS 1–2 olan hastalarda ölüm riski 1.90 kat daha yüksekti (HR: 1.90, %95 GA: 1.23–2.94; p=0.004). Birinci seri kemoterapi yanıtı açısından, tam yanıt referans alındığında, stabil hastalıkta ölüm riski 3.37 kat

(HR: 3.37, %95 GA: 1.11–10.28; p=0.033), progrese hastalıkta ise 5.01 kat artmış bulundu (HR: 5.01, %95 GA: 2.09–12.02; p<0.001). Kötü diferansiye histoloji ise univaryant analizde sınırda anlamlılık gösterdi (HR: 1.62, %95 GA: 0.99–2.66; p=0.055).

Multivaryant analizde polifarmasi varlığı bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak anlamlılığını korudu (HR: 1.86, %95 GA: 1.17–2.97; p=0.009). Benzer şekilde, birinci seri kemoterapi yanıtı değerlendirildiğinde, tam yanıtli hastalara kıyasla stabil hastalıkta ölüm riski 3.78 kat (HR: 3.78, %95 GA: 1.21–11.78; p=0.022), progrese hastalıkta ise 5.13 kat artmış bulundu (HR: 5.13, %95 GA: 2.05–12.83; p<0.001). ECOG-PS ve histolojik grade ise multivaryant analizde istatistiksel anlamlılığını korumadı. Bu bulgular, polifarmasi varlığı ile birinci seri kemoterapiye yetersiz yanıtın OS üzerinde bağımsız olumsuz etkili faktörler olduğunu göstermektedir.

Tablo 2: Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin univaryant ve multivaryant analizi

	Univaryant analiz		Multivaryant analiz	
	HR (95% CI)	P değeri	HR (95% CI)	P değeri
Polifarmasi Yok Var	ref 1.74 (1.12-2.70)	0.013	ref 1.86 (1.17-2.97)	0.009
ECOG-PS ECOG 0 ECOG 1 ve 2	ref 1.90 (1.23-2.94)	0.004	ref 1.53 (0.98-2.39)	0.063
Birinci seri kemoterapi yanıtı Tam yanıt Parsiyel yanıt Stabil hastalık Progrese hastalık	ref 1.82 (0.75-4.42) 3.37 (1.11-10.28) 5.01 (2.09-12.02)	 0.185 0.033 <0.001	ref 2.12 (0.85-5.29) 3.78 (1.21-11.78) 5.13 (2.05-12.83)	 0.108 0.022 <0.001
Grade İyi/orta diferansiye Kötü diferansiye	ref 1.62 (0.99-2.66)	0.055	ref 1.41 (0.85-2.35)	0.186

3.4. Polifarmasi ile Klinik Yanıt Arasındaki İlişki

Polifarmasi ile klinik yanıt arasındaki ilişkiye ait bulgular Tablo 3'te sunulmuştur. Bu analizde klinik yanıt, tedavi sonrası yanıt varlığına göre değerlendirildi. Polifarmasi olan hastalarda klinik yanıt 28 hastada (%52.8), polifarmasi olmayan hastalarda ise 30 hastada (%57.7) gözlemlendi; gruplar arasında klinik yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.616). Objektif yanıt oranı (ORR) açısından da benzer şekilde anlamlı fark izlenmedi. ORR, polifarmasi olan grupta %45.3 olup 53 hastanın 24'üne, polifarmasi olmayan grupta ise %50 olup 52 hastanın 26'sına karşılık gelmekteydi (p=0.628). Bu bulgular, polifarmasi varlığının klinik yanıt ve ORR üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 3: Polifarmasi ile klinik yanıt arasındaki ilişki

	Polifarmasi olan hastalar (n=53)	Polifarmasi olmayan hastalar (n=52)	p değeri
Klinik Yanıt Var Yok	28 (%52.8) 25 (%47.2)	30 (%57.7) 22 (%42.3)	0.616
ORR	%45.3	%50	0.628

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, geriatric metastatik mide kanseri hastalarında polifarmasi sıklığının yüksek olduğu ve polifarmasi varlığının daha kısa OS ile ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca, birinci seri kemoterapiye suboptimal yanıt da OS üzerinde olumsuz etkili bir faktör olarak bulundu. Buna karşın, polifarmasi varlığı ile PFS, klinik yanıt ve ORR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Multivaryant analizde polifarmasi varlığının bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak anlamlılığını koruması, geriatric metastatik mide kanseri hastalarında tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yalnızca tümör ilişkili değil, hasta ilişkili faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda polifarmasi varlığının daha kısa OS ile ilişkili bulunması, genel onkoloji literatüründeki verilerle uyumludur. İleri evre farklı kanser tanıları ile immünoterapi alan 70 geriatric hastayı içeren bir çalışmada polifarmasi prevalansı %77.1 olarak bildirilmiş ve bu hasta grubunda ilaç yükü ile klinik karmaşıklığın belirgin olduğu gösterilmiştir (Güven et al., 2022). Yaşlı orofarenks kanserli 287 hastalık bir seride ise daha yüksek komorbidite-polifarmasi skorunun daha kısa OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Caparrotti et al., 2017). Benzer şekilde, anti-PD-1/PD-L1 temelli immünoterapi alan ileri veya nüks KHDAK'li 157 yaşlı hastada polifarmasi prevalansı %59.9 bulunmuş; polifarmasi daha kısa PFS ve OS ile ilişkili bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (Hakozaki et al., 2020). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, polifarmasinin yalnızca eşzamanlı ilaç kullanımını değil, aynı zamanda komorbidite yükünü, tedavi toleransını ve klinik kırılabilirliği de yansıtan bir gösterge olabileceği düşünülmektedir.

Doğrudan geriatric metastatik mide kanserinde polifarmasi ile OS, PFS ve yanıt ilişkisini inceleyen veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, yaşlı mide kanserine ilişkin derlemelerde tedavi kararının yalnızca kronolojik yaşa göre değil, kırılabilirlik ve geriatric değerlendirme bulgularına göre bireyselleştirilmesi gerektiği; non-frail metastatik hastalarda kombinasyon kemoterapisinin düşünülebileceği, kırılabilir veya vulnerable hastalarda ise tek ajan tedavi ya da destek tedavisinin daha uygun olabileceği vurgulanmaktadır (Kim et al., 2016).

İleri gastroözofageal kanserli yaşlı ve/veya kırılabilir 514 hastayı içeren GO2 randomize çalışmasında, azaltılmış yoğunlukta kemoterapinin kanser kontrolünü belirgin olarak bozmadan genel tedavi faydasını iyileştirdiği gösterilmiş; bu durum hasta ilişkili kırılabilirlik alanlarının tedavi sonuçları üzerindeki önemini desteklemiştir (Hall et al., 2021). Ayrıca, CARE kayıt sisteminden elde edilen ve gastrointestinal maligniteli 357 yaşlı hastayı içeren analizde, günlük ≥ 9 ilaç kullanımı; fonksiyonel kısıtlılık, frailty ve daha düşük sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (Outlaw et al., 2022). Gastrik ve gastroözofageal adenokarsinom nedeniyle gastrektomi uygulanan 279 hastalık bir seride de polifarmasi, 90 günlük majör morbidite ile ilişkili saptanmıştır (Pujara et al., 2015). Bu veriler, yaşlı gastrointestinal kanser hastalarında polifarmasinin yalnızca ilaç sayısını değil, aynı zamanda kırılabilirlik, fonksiyonel rezerv ve tedavi toleransı ile ilişkili hasta yükünü de yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda polifarmasinin OS ile ilişkili bulunmasına karşın PFS, klinik yanıt ve ORR ile anlamlı ilişki göstermemesi, polifarmasinin doğrudan antitümör etkinlikten çok kırılabilirlik ve tedavi toleransı üzerinden uzun dönem sonuçları etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim polifarmasi olan hastalarda medyan OS 10 ay, polifarmasi olmayan hastalarda ise 19 ay olarak saptanmıştır. Buna karşılık medyan PFS sırasıyla 8 ay ve 9 ay bulunmuştur. Benzer şekilde, klinik yanıt oranları (%52.8'e karşı %57.7) ve ORR değerleri (%45.3'e karşı %50) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular, polifarmasinin tümör yanıtından bağımsız olarak komorbidite yükü, azalmış fizyolojik rezerv, tedavi toleransı ve kanser dışı klinik olaylar üzerinden uzun dönem sağkalımı etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, multivaryant analizde polifarmasi varlığının bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak anlamlılığını koruması da bu yorumu desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, retrospektif ve tek merkezli tasarımı nedeniyle seçim yanlılığı ve kayıt eksikliğine bağlı sınırlılıklar içermektedir. Hasta sayısının görece sınırlı olması, özellikle alt grup analizlerinin gücünü azaltmış olabilir. Ayrıca polifarmasi yalnızca eş zamanlı kullanılan ilaç sayısına göre tanımlanmış; ilaç uygunluğu, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve tedavi sürecindeki değişiklikler ayrıntılı olarak değerlendirilememiştir. Kırılgnlık, beslenme durumu ve fonksiyonel rezervi yansıtan geriatrik değerlendirme parametrelerinin tüm hastalarda standart olarak bulunmaması da polifarmasi ile sağkalım arasındaki ilişkinin yorumlanmasını sınırlamaktadır. Bununla birlikte, geriatrik metastatik mide kanseri hastalarına odaklanması ve polifarmasinin prognostik etkisini değerlendirmesi açısından çalışmamızın gerçek yaşam verisi sunan önemli bulgular içerdiği düşünülmektedir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak, geriatrik metastatik mide kanseri hastalarında polifarmasi sık görülmekte ve daha kısa OS ile ilişkili görünmektedir. Çalışmamızda polifarmasi, multivaryant analizde bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak saptanırken, PFS, klinik yanıt ve ORR ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu bulgular, polifarmasinin yalnızca ilaç sayısını değil, aynı zamanda hasta ilişkili kırılgnlık ve tedavi toleransını da yansıtan önemli bir klinik gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Geriatrik metastatik mide kanseri hastalarında tedavi planlanırken polifarmasinin göz önünde bulundurulması ve bu ilişkinin prospektif, daha geniş ölçekli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer. Stomach fact sheet. GLOBOCAN 2022. Lyon: World Health Organization; 2024.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
3. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326-2347.
4. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. Varghese D, Ishida C, Patel P, Haseer Koya H. Polypharmacy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Lu-Yao G, Nightingale G, Nikita N, Keith SW, Licitra E, Desai N, et al. Relationship between polypharmacy and inpatient hospitalization among older adults with cancer treated with intravenous chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(4):579-585.
7. Kroese TE, van Rossum PSN, Nilsson M, Künzli HT, Scandavini C, Madhavan A, et al. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local treatment: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022;166:254-269.
8. Kroese TE, van Rossum PSN, Nilsson M, Noordman BJ, Brouwer J, Scandavini C, et al. European clinical practice guidelines for the definition, diagnosis and treatment of oligometastatic esophagogastric cancer. *Eur J Cancer*. 2024;203:114017.

9. Güven DC, Yıldırım HC, Erul E, Çetin G, Çelebi G, Çalışkan M, et al. The burden of polypharmacy and drug-drug interactions in older cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(1):35-40.
10. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bayley A, Cho J, Giuliani M, et al. Exploring the impact of human papillomavirus status, comorbidity, polypharmacy, and treatment intensity on outcome of older patients with oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer.* 2017;123(9):1680-1690.
11. Hakozaiki T, Hosomi Y, Shimizu A, Kitadai R, Mamesaya N, Fujimoto D, et al. Polypharmacy as a prognostic factor in older patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with anti-PD-1/PD-L1 antibody-based immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(10):2659-2668.
12. Kim HS, Kim JH, Kim JW, Kim BC. Chemotherapy in elderly patients with gastric cancer. *J Cancer.* 2016;7(1):88-94. doi:10.7150/jca.13248.
13. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty RD, Allmark C, et al. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: the GO2 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):869-877.
14. Outlaw D, Nightingale G, Shahrokni A, Jolly S, Klepin H, Dotan E, et al. The association of polypharmacy with functional status, frailty and health-related quality of life in older adults with gastrointestinal malignancies: results from the Cancer and Aging Resilience Evaluation (CARE) registry. *J Geriatr Oncol.* 2022;13(7):1003-1009.
15. Pujara D, Mansfield P, Ajani J, Badgwell B. Comprehensive geriatric assessment in patients with gastric and gastroesophageal adenocarcinoma undergoing gastrectomy. *J Surg Oncol.* 2015;112(8):883-887.

SÖZEL SUNUM 04

DENOVO METASTATİK ÖZOFAGUS SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Gözde AĞDAŞ

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

AMAÇ: Özofagus skuamöz hücreli karsinom (SCC) olgularının bir kısmı tanı anında metastatik evrede olup bu hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Tümör lokalizasyonunun (proksimal, orta, distal) sağkalım üzerindeki bağımsız etkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada, denovo metastatik özofagus SCC hastalarında tümör lokalizasyonunun genel sağkalım (OS) ile ilişkisini değerlendirmek ve diğer prognostik faktörlerle (kilo kaybı, ECOG performans skoru, sigara, cinsiyet, yaş) etkileşimini analiz etmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Ocak 2011 – Ağustos 2023 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen, histopatolojik olarak doğrulanmış özofagus SCC tanısı alan ve geçerli görüntüleme yöntemleri ile tanı anında metastatik (M1) olduğu saptanan 36 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tümör yerleşimi endoskopik ve radyolojik olarak sınıflandırıldı. Çalışmada proksimal özofagus tümörü saptanmadı (n=0). Hastaların tamamında tümör orta (n=14) veya distal (n=22) yerleşimli idi. Genel sağkalım, KaplanMeier yöntemiyle hesaplandı; gruplar arası karşılaştırmalar logrank testi ile yapıldı. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek ve çok değişkenli Cox regresyon modeli kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR:Hastaların %61,1'inde (n=22) distal, %38,9'unda (n=14) orta özofagus lokalizasyonu mevcuttu. Proksimal tümörlü hasta bulunmamaktaydı. Medyan yaş 63,9 yıl, erkek oranı %55,6 idi. Tüm kohortta medyan OS 437 gün (%95 GA: 312562) bulundu. Distal tümörlü hastalarda medyan OS, orta özofagus tümörü olan hastalara göre daha kısaydı (sırasıyla 389 gün vs. 521 gün, logrank $p=0,038$). Tek değişkenli Cox analizinde distal lokalizasyon, anlamlı olarak daha yüksek ölüm riski ile ilişkiliydi (HR=1,92; %95 GA: 1,013,64; $p=0,045$). Ancak çok değişkenli modele kilo kaybı olan (HR=2,41; $p=0,045$) ve ECOG performans skoru ≥ 2 olan hasta grubu (HR=2,58; $p=0,012$) eklendiğinde, distal lokalizasyonun bağımsız etkisi sınırda anlamlılığa geriledi (HR=1,78; %95 GA: 0,933,42; $p=0,082$). Kilo kaybı (%72,2) ve ECOG performans skoru ≥ 2 (%41,7) sıklığı distal grupta daha yüksek olma eğilimindeydi (sırasıyla %77 vs. %64, $p=0,09$ ve %50 vs. %36, $p=0,12$). Cinsiyet, sigara içiciliği, yaş ve vücut yüzey ağırlığı(VYA) anlamlı prognostik faktör olarak saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Bu kohortta proksimal özofagus yerleşimli metastatik SCC hastası bulunmamaktadır; bu durum proksimal tümörlerin daha düşük insidansı ile ilişkili olabilir. Distal tümör lokalizasyonu tek değişkenli analizde daha kötü prognozla ilişkili olsa da, bu etki kilo kaybı ve düşük performans durumu gibi faktörlerle karışmaktadır. Kilo kaybı ve kötü ECOG performansı distal tümörlü hastalarda daha sık görüldüğü için lokalizasyonun bağımsız bir belirteç olmaktan çok, bu olumsuz özelliklerin bir yansıması olabileceği düşünülmüştür. Klinik pratikte, metastatik SCC hastalarında tümör lokalizasyonu tek başına tedavi kararını belirlememeli; mutlaka kilo kaybı ve ECOG performansı ile birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus kanseri, skuamöz hücreli karsinom, metastatik, tümör lokalizasyonu, proksimal, orta, distal, genel sağkalım, prognoz, ECOG.

1. GİRİŞ

Özofagus kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında altıncı sırada yer almakta olup, yılda yaklaşık 600.000 yeni vaka tanı almaktadır (1). Histolojik olarak iki ana tip bulunur: skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom. SCC, özellikle Asya, Afrika ve Güney Avrupa ile ülkemizde en sık görülen alt tiptir (2). Ne yazık ki özofagus kanseri erken evrede genellikle semptom vermez; disfaji, odinofaji veya istemsiz kilo kaybı gibi bulgular ortaya çıktığında hastaların önemli bir kısmında hastalık lokal ileri veya metastatik evrededir (3). Tanı anında metastatik (M1) olguların oranı farklı serilerde %30-50 arasında değişmekte olup, bu hastalarda prognoz oldukça kötüdür ve medyan genel sağkalım (OS) 9-15 ay arasındadır (4,5).

Metastatik özofagus SCC'de standart birinci basamak tedavi platin bazlı kemoterapi (örneğin sisplatin + 5florourasil veya paklitaksel + karboplatin) olup, son yıllarda immünoterapinin (nivolumab, pembrolizumab) eklenmesi sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamıştır (6,7). Buna rağmen hasta bazlı prognostik faktörlerin belirlenmesi, tedavi yoğunluğunun ayarlanması ve risk sınıflaması açısından kritik önemini korumaktadır.

Tümör lokalizasyonunun (proksimal, orta, distal) sağkalım üzerine etkisi uzun süredir tartışılan konulardan biridir. Bazı çalışmalar proksimal yerleşimli tümörlerin daha agresif seyrettiğini ve daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu bildirirken (8), diğerleri distal tümörlerin daha sık metastaz yapması nedeniyle prognozu daha kötü etkilediğini öne sürmüştür (9). Bu farklılıklar, hasta popülasyonlarının heterojenliği, tedavi rejimlerindeki değişkenlik ve diğer prognostik faktörlerle (performans durumu, kilo kaybı, evre) karışma etkisinden kaynaklanabilir.

Ülkemizde denovo metastatik özofagus SCC hastalarında tümör lokalizasyonunun prognostik önemini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu retrospektif kohort çalışmasının amacı, tek merkez deneyimimizde proksimal, orta ve distal yerleşimli tümörlerin genel sağkalım üzerine etkisini araştırmak, ayrıca kilo kaybı, ECOG performans skoru, sigara kullanımı, cinsiyet ve yaş gibi potansiyel karıştırıcı faktörleri kontrol ederek lokalizasyonun bağımsız bir prognostik belirteç olup olmadığını belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif kohort tasarımında olup, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2011 ile 15 Ağustos 2023 tarihleri arasında takip edilen hastaları kapsamaktadır. Dahil edilme kriterleri histopatolojik olarak doğrulanmış özofagus SCC tanısı, tanı anında uzak metastaz (M1) varlığı (denovo metastatik) ve en az bir kez takip verisi bulunmasıdır. Dışlanma kriterleri ise; tedavi sonrası progresyon ile metastatik hale gelen hastalar, eş zamanlı ikinci primer malignite varlığı ve yetersiz klinik veya takip verisidir.

Hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar taranarak aşağıdaki veriler elde edilmiştir: Demografik özellikler kapsamında tanı anındaki yaş ile cinsiyet (0: kadın, 1: erkek) kaydedilmiştir. Klinikopatolojik veriler başlığı altında tümör lokalizasyonu, endoskopi ve bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiş olup proksimal=1, orta=2, distal=3 şeklinde sınıflandırılmış; ayrıca tanı tarihi, ECOG performans skoru (0-4), tanıdan önceki 6 ayda %5'ten fazla istemsiz kilo kaybı varlığı (0: yok, 1: var) ve sigara kullanımı (0: hiç içmemiş/bırakmış, 1: halen içiyor/geçmişte düzenli içmiş) kayıt altına alınmıştır. Antropometrik ölçümler olarak boy (cm) ve kilo (kg) alınmış, vücut yüzey alanı (VYA) Mosteller formülü ile hesaplanmıştır: $VYA (m^2) = \sqrt{(boy \times kilo / 3600)}$. Takip verileri olarak son durum (1: exitus, 0: yaşıyor) ve exitus tarihi kaydedilmiş, sansürleme tarihi 15 Ağustos 2023 olarak alınmıştır.

Birincil sonlanım genel sağkalım (OS) olup, tanı tarihinden ölüm veya son takip tarihine kadar geçen gün sayısı olarak tanımlanmıştır. Tanı anında metastatik evre tanımı, TNM 7. ve 8. baskı sistemine göre M1 olarak doğrulanmıştır.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) veya medyan (minimummaksimum) ile özetlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik

değişkenler için kıkare veya Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenler için Student t testi veya MannWhitney U testi kullanılmıştır.

Sağkalım eğrileri KaplanMeier yöntemiyle oluşturulmuş, gruplar arası karşılaştırmalar logrank testi ile yapılmıştır. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde önce tek değişkenli Cox oransal hazard regresyon modeli uygulanmış, tek değişkenli analizde $p < 0,10$ olan değişkenler çok değişkenli modele alınmıştır. Hazard oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Analizler Python (lifelines, pandas, matplotlib) ve SPSS sürüm 26.0 yazılımları ile gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 36 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tanı anında medyan yaş 63,9 yıl (aralık: 3881) olup, hastaların %55,6'sı (n=20) erkekti. En sık görülen tümör lokalizasyonu distal özofagus (%61,1, n=22) iken, orta özofagus %38,9 (n=14) oranında idi. Proksimal özofagus tümörü olan hiçbir hasta saptanmadı (n=0). Kilo kaybı hastaların %72,2'sinde (n=26) mevcuttu. ECOG performans skoru dağılımı: ECOG 0 (%16,7), ECOG 1 (%41,7), ECOG 2 (%38,9), ECOG 3 (%2,8). ECOG ≥ 2 olan hasta grubunun oranı %41,7 (n=15) idi. Sigara kullanım oranı %72,2 (n=26) bulundu. Ortalama VYA $1,61 \pm 0,17$ m² idi.

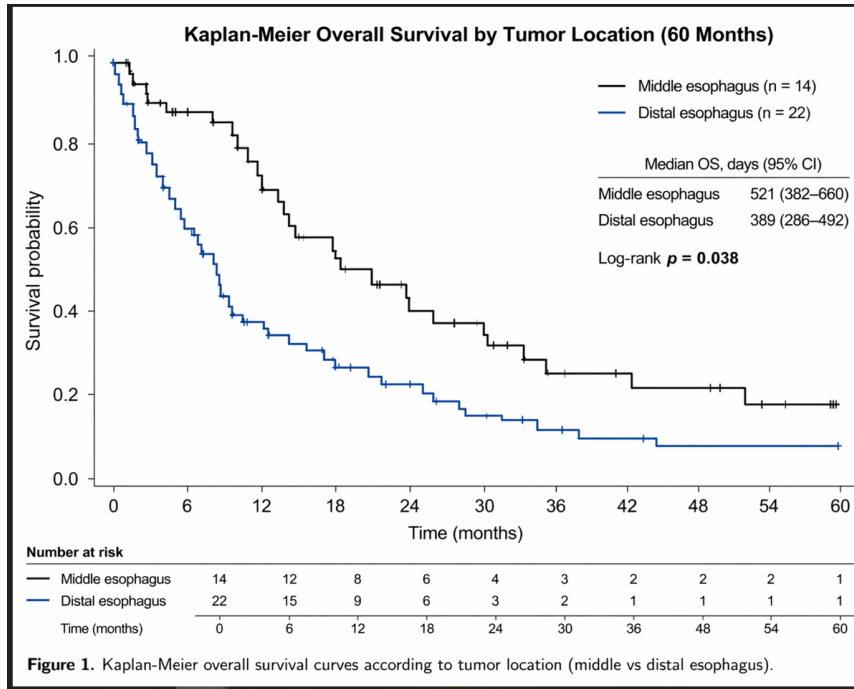
Orta ve distal grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve VYA açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Distal grupta kilo kaybı (%77'ye karşı %64) ve ECOG ≥ 2 (%50'ye karşı %36) daha yüksek olma eğilimindeydi, ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (sırasıyla $p = 0,09$ ve $p = 0,12$).

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri (n=36)

Özellik	Toplam (n=36)	Orta (n=14)	Distal (n=22)
Yaş (yıl), ortanca (minmaks)	63,9 (3881)	64,2 (4178)	63,7 (3881)
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	16 (44,4)	7 (50,0)	9 (40,9)
Erkek	20 (55,6)	7 (50,0)	13 (59,1)
Kilo kaybı, n (%)			
Yok	10 (27,8)	5 (35,7)	5 (22,7)
Var	26 (72,2)	9 (64,3)	17 (77,3)
ECOG, n (%)			
01	21 (58,3)	9 (64,3)	12 (54,5)
≥ 2	15 (41,7)	5 (35,7)	10 (45,5)
Sigara, n (%)			
İçmiyor	10 (27,8)	5 (35,7)	5 (22,7)
İçiyor	26 (72,2)	9 (64,3)	17 (77,3)
VYA (m ²), ortalama \pm SS	1,61 \pm 0,17	1,60 \pm 0,18	1,62 \pm 0,16

Takip süresi boyunca 33 hasta (%91,7) vefat etmiştir. Tüm kohort için medyan genel sağkalım 437 gün (%95 GA: 312562) olarak hesaplanmıştır. Bir yıllık sağkalım oranı %58,3, iki yıllık sağkalım oranı %22,1 idi. Distal tümörlü hastalarda medyan OS 389 gün (%95 GA: 286492), orta özofagus tümörlü hastalarda 521 gün (%95 GA: 382660) bulunmuştur (Şekil 1). Logrank testi ile yapılan karşılaştırmada distal grubun anlamlı derecede daha kısa sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (p=0,038).

Şekil 1. Tümör lokalizasyonuna göre KaplanMeier sağkalım eğrileri (orta vs. distal).



Eğriler, distal yerleşimli hastaların orta özofaguslu hastalara göre daha düşük sağkalım olasılığına sahip olduğunu göstermektedir. Logrank p=0,038.

Tek değişkenli Cox regresyon modelinde (Tablo 2), distal tümör lokalizasyonu (HR=1,92; %95 GA: 1,013,64; p=0,045), kilo kaybı varlığı (HR=2,84; %95 GA: 1,246,50; p=0,013) ve ECOG performans skoru ≥ 2 (HR=2,98; %95 GA: 1,485,99; p=0,002) anlamlı olarak daha yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet (erkek vs. kadın), sigara kullanımı, yaş (1 yıl artış) ve VYA (1 birim artış) istatistiksel olarak anlamlı prognostik değer göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 2. Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Karşılaştırma	HR (%95 GA)	p değeri
Cinsiyet	Erkek vs. Kadın	1,21 (0,612,40)	0,58
Lokalizasyon	Distal vs. Orta	1,92 (1,013,64)	0,045*
Kilo kaybı	Var vs. Yok	2,84 (1,246,50)	0,013*
Sigara	İçiyor vs. İçmiyor	1,46 (0,693,08)	0,32
ECOG	≥ 2 vs. 01	2,98 (1,485,99)	0,002*
Yaş	1 yıl artış	1,01 (0,981,05)	0,47
VYA	1 birim artış	0,45 (0,073,12)	0,42
*: p<0,05 anlamlı.			

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan üç değişken (lokalizasyon, kilo kaybı, ECOG) çok değişkenli Cox modeline dahil edilmiştir (Tablo 3). Modelde kilo kaybı (HR=2,41; %95 GA: 1,025,69; p=0,045) ve ECOG ≥ 2 (HR=2,58; %95 GA: 1,235,41; p=0,012) bağımsız prognostik faktörler olarak kalmıştır. Distal lokalizasyonun bağımsız etkisi ise sınırda anlamlılığa gerilemiştir (HR=1,78; %95 GA: 0,933,42; p=0,082). Modelin genel anlamlılığı likelihood ratio test ile değerlendirilmiş olup p=0,001 bulunmuştur.

Tablo 3. Çok değişkenli Cox regresyon modeli

Değişken	HR (%95 GA)	p değeri
Lokalizasyon (distal vs. orta)	1,78 (0,933,42)	0,082
Kilo kaybı (var vs. yok)	2,41 (1,025,69)	0,045*
ECOG (≥ 2 vs. 01)	2,58 (1,235,41)	0,012*
*: p<0,05 anlamlı.		

4. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, denovo metastatik özofagus SCC hastalarında distal tümör lokalizasyonunun tek değişkenli analizde daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu, ancak bu etkinin kilo kaybı ve ECOG performans skoru kriterlerinin düzeltilmesiyle bağımsız anlamlılığını kaybettiği gösterilmiştir. Bulgularımız, metastatik özofagus SCC'de tümör lokalizasyonundan çok, hastanın genel durumu ve beslenme rezervinin prognoz üzerinde daha belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

Kohortumuzda medyan OS 437 gün (14,4 ay) olarak bulunmuştur. Bu değer, daha önce yayınlanmış metastatik özofagus SCC kemoterapi çalışmalarının üst sınırında veya hafif üzerindedir. Örneğin, REAL2 çalışmasında sisplatin+kapecitabin kolu için medyan OS 10,2 ay (10), GO2 çalışmasında oksaliplatin+kapecitabin ile 11,7 ay (11), CheckMate 648 çalışmasının SCC alt grubunda nivolumab+kemoterapi ile 13,4 ay bildirilmiştir (6). Bizim sonuçlarımızın daha uzun görünmesinin muhtemel nedenleri: (i) çalışmamızın 20112023 gibi geniş bir zaman aralığını kapsaması ve son yıllarda immünoterapi alan hastaların da dahil olması, (ii) görece iyi performans durumuna sahip hastaların seçilme eğilimi (retrospektif tasarım), (iii) hasta sayısının az olmasına bağlı rastlantısal sapmalar olabilir. Bununla birlikte, medyan OS'miz literatürle uyumlu kabul edilebilir bir aralıktadır.

Literatürde tümör lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi net değildir. Proksimal tümörlerin daha kötü prognozlu olduğunu bildiren çalışmalar (8) olduğu gibi, distal tümörlerin daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (9). Bu farklılığın bir nedeni, proksimal tümörlerin nispeten nadir olması ve çalışmalarda yeterli hasta sayısına ulaşamaması olabilir. Bizim çalışmamızda da proksimal tümör hiç saptanmamıştır. Bu durum, coğrafî ve çevresel faktörlere bağlı olarak proksimal SCC insidansının düşük olduğu bir popülasyonu yansıtır olabilir. Nitekim ülkemizde yapılan bazı serilerde de proksimal yerleşimli olguların az olduğu bildirilmiştir (12).

Distal tümörlerin tek değişkenli analizde daha kısa sağkalımla ilişkili bulunması, bu tümörlerin daha geç semptom vermesi (obstrüktif semptomlar distalde daha geç ortaya çıkabilir) veya daha sık kilo kaybı ve kaşeksi ile birliktelik göstermesinden kaynaklanabilir. Nitekim distal grupta kilo kaybı sıklığı %77'ye karşı %64 (p=0,09) ve ECOG \geq 2 oranı %50'ye karşı %36 (p=0,12) gibi belirgin bir eğilim göstermiştir. Çok değişkenli modelde bu değişkenler kontrol edildiğinde distal lokalizasyonun HR değeri 1,92'den 1,78'e gerilemiş ve anlamlılık kaybolmuştur. Bu bulgu, distal lokalizasyonun prognoza etkisinin büyük ölçüde eşlik eden kilo kaybı ve kötü performans durumu üzerinden ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Kilo kaybı ve düşük performans durumu, ileri evre kanser hastalarında iyi bilinen prognostik faktörlerdir. Bizim çalışmamızda da bu iki değişken bağımsız olarak anlamlı kalmış ve distal lokalizasyonun etkisini süprese etmiştir. Yoon ve ark. (13) metastatik özofagus kanserinde tanı anındaki kilo kaybının \geq %5 olmasının OS'yi anlamlı derecede kısalttığını göstermiştir. Benzer şekilde, Huang ve ark. (14) ECOG \geq 2 olan hastalarda kemoterapiye yanıtın daha düşük ve sağkalımın daha kısa olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle klinik pratikte, tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak, hastanın beslenme durumu ve fonksiyonel kapasitesi tedavi kararlarında öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Sigara içiciliği özofagus SCC için en güçlü risk faktörlerinden biri olmasına rağmen (15), metastatik evrede prognoza etkisi konusunda net bir kanıt yoktur. Bazı çalışmalar sigara içenlerde daha kısa sağkalım bildirirken (16), diğerleri anlamlı ilişki bulamamıştır (17). Bizim çalışmamızda da sigara anlamlı prognostik faktör değildi. Bu durum, küçük örneklem büyüklüğü, sigara içme yoğunluğunun (paketyıl) kaydedilmemiş olması veya seçilmiş bir kohort olmasından kaynaklanabilir. Cinsiyetin de anlamlı bir etkisi saptanmamıştır, bu literatürdeki birçok çalışmayla uyumludur (18). Yaş ve VYA da prognozu öngörmeye yetersiz kalmıştır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında, denovo metastatik SCC hastalarının homojen bir kohort olarak ele alınması, tümör lokalizasyonunun objektif yöntemlerle (endoskopi ve görüntüleme) sınıflandırılması, kilo kaybı ve ECOG gibi klinik olarak anlamlı karıştırıcıların analize dahil edilmesi sayılabilir. Ayrıca proksimal tümör saptanmamış olması, çalışmamızın bu nadir yerleşim için yorum yapma gücünü sınırlasa da, distalorta tümör karşılaştırmasının net olarak ortaya konmasına imkan sağlamıştır.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif ve tek merkezli tasarımı ile küçük örneklem büyüklüğü (n=36) nedeniyle alt grup analizleri için yetersiz güce sahiptir. Ayrıca tedavi protokollerinin standardize edilmemiş olması, kilo kaybı miktarının kategorik olarak alınmaması, sigara ve alkol gibi yaşam tarzı faktörlerinin ayrıntılı kaydedilmemiş olması ve proksimal tümör bulunmadığı için tüm lokalizasyonlara genelleme yapılamaması diğer zayıf yönlerdir.

Bu kısıtlılıklara rağmen, bulgularımız metastatik SCC hastalarında tümör lokalizasyonundan çok, performans durumu ve beslenme durumunun prognoz üzerinde daha belirleyici olduğuna işaret etmektedir.

5. SONUÇ

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, denovo metastatik özofagus skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda proksimal yerleşimli tümör saptanmamıştır. Distal tümör lokalizasyonu, tek değişkenli analizde daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulunmuş olsa da, bu etki kilo kaybı ve ECOG performans skoru düzeltildiğinde bağımsız anlamlılığını kaybetmiştir. Kilo kaybı varlığı ve ECOG

performans skorunun ≥ 2 olması, bağımsız olarak daha kötü prognozu öngören güçlü faktörlerdir. Cinsiyet, sigara kullanımı, yaş ve vücut yüzey alanı ise anlamlı prognostik değer taşımamaktadır.

Klinik çıkarım

Metastatik özofagus SCC hastalarında tümör lokalizasyonu tek başına tedavi kararlarını yönlendirmemelidir. Hastanın fonksiyonel kapasitesi (ECOG) ve beslenme durumu (kilo kaybı) prognozu belirlemede daha öncelikli ve bağımsız faktörlerdir. Bu bulguların daha büyük, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394424.
2. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut.* 2020;69(9):15641571.
3. Rustgi AK, ElSerag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371(26):24992509.
4. Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol.* 2004 Aug;31(4):574-87. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.04.013. PMID: 15297948.
5. Ghazy HF, El-Hadaad HA, Wahba HA, Abbas R, Abbas OA. Metastatic Esophageal Carcinoma: Prognostic Factors and Survival. *J Gastrointest Cancer.* 2022 Jun;53(2):446-450. doi: 10.1007/s12029-021-00610-4. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33847917.
6. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.
7. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: *Lancet.* 2021 Nov 20;398(10314):1874. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02487-9. PMID: 34454674.
8. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg.* 2001 Sep;234(3):360-7; discussion 368-9. doi: 10.1097/00000658-200109000-00010. PMID: 11524589; PMCID: PMC1422027.

9. Ai D, Chen Y, Liu Q, Deng J, Zhao K. The effect of tumor locations of esophageal cancer on the metastasis to liver or lung. *J Thorac Dis.* 2019 Oct;11(10):4205-4210. doi: 10.21037/jtd.2019.09.67. PMID: 31737304; PMCID: PMC6837964.
10. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa073149. PMID: 18172173.
11. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, Ruddock S, Falk S, Wadsley J, Roy R, Tillett T, Nicoll J, Cummins S, Mano J, Grumett S, Stokes Z, Kamposioras KV, Chatterjee A, Garcia A, Waddell T, Gupta K, Maisey N, Khan M, Dent J, Lord S, Crossley A, Katona E, Marshall H, Grabsch HI, Velikova G, Ow PL, Handforth C, Howard H, Seymour MT; GO2 Trial Investigators. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jun 1;7(6):869-877. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0848. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021 Aug 1;7(8):1249. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2796. PMID: 33983395; PMCID: PMC8120440.
12. DOI: 10.4274/nkmj.galenos.2021.816166 *Nam Kem Med J* 2021;9(1):67-71
13. Watanabe M, Ishimoto T, Baba Y, Nagai Y, Yoshida N, Yamanaka T, Baba H. Prognostic impact of body mass index in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov;20(12):3984-91. doi: 10.1245/s10434-013-3073-8. PMID: 23797753.
14. Favareto SL, Sousa CF, Pinto PJ, Ramos H, Chen MJ, Castro DG, Silva ML, Gondim G, Pellizzon ACA, Fogaroli RC. Clinical Prognostic Factors for Patients With Esophageal Cancer Treated With Definitive Chemoradiotherapy. *Cureus.* 2021 Oct 19;13(10):e18894. doi: 10.7759/cureus.18894. PMID: 34820218; PMCID: PMC8601089.
15. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):360-373. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.023. Epub 2017 Aug 18. Erratum in: *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1281. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.048. PMID: 28823862; PMCID: PMC5836473.
16. Kuang JJ, Jiang ZM, Chen YX, Ye WP, Yang Q, Wang HZ, Xie DR. Smoking Exposure and Survival of Patients with Esophagus Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7682387. doi: 10.1155/2016/7682387. Epub 2016 Mar
17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123246>
18. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Hölscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer.* 2001 Aug 1;92(3):549-55. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<549::aid-cnrc1354>3.0.co;2-l. PMID: 11505399.

SÖZEL SUNUM 05

RAS MUTANT METASTATİK KOLOREKTAL KANSERDE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ, İNFLAMATUAR VE NÜTRİSYONEL İNDEKSLERİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Uğur Türkmen¹, Metin Özkan²

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada RAS mutant metastatik kolorektal kanser (mKRK) tanılı hastalarda, birinci basamak sistemik tedavi başlangıcı öncesinde İmmatür Granülosit (IG), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Prognostik Nütrisyonel İndeksin (PNI) progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisinin araştırılması; özellikle hangi parametrelerin bu spesifik ve agresif biyolojik alt grupta prognostik değer taşıdığı belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Ocak 2021 – Ocak 2025 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran RAS mutant mKRK tanılı 34 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Optimum kesme değerleri ROC eğrisi analizi ile belirlenmiş; Kaplan-Meier yöntemi, Log-rank testi ve Cox Proportional Hazards regresyon modeli uygulanmıştır. Temel kısıtlılıklar retrospektif tasarım ve görece küçük örneklem boyutudur.

BULGULAR: Medyan yaş 68,5 yıl (44–89), en sık kodon 12 mutasyonu (%75,8) olan 34 hastada NLR ve PNI anlamlı prognostik farklılık ortaya koymuştur. Yüksek NLR: daha kısa PFS (medyan 7,0'e karşın 19,0 ay; $p=0,016$) ve OS (ort. 20,0'e karşın 51,2 ay; $p=0,001$) ile ilişkilendirilmiştir. Düşük PNI ($\leq 44,30$): belirgin kısa PFS (5,0'e karşın 19,0 ay; $p=0,006$) ve dramatik biçimde kısa OS (ort. 15,7'ye karşın 53,7 ay; $p<0,001$) ile ilişkilidir. Cox çok değişkenli analizinde PNI sınırdan bağımsız prognostik faktör olmuştur (HR=0,283; %95 GA: 0,079–1,009; $p=0,052$). Buna karşın trombosit kökenli indeks PDW ile immatür granülosit (IG) sayısı, bu RAS mutant hasta grubunda ne PFS ne de OS açısından anlamlı farklılık oluşturamamıştır.

SONUÇ: RAS mutant mKRK gibi spesifik ve agresif biyolojiye sahip bir hasta grubunda, tek başına trombosit indeksleri (PDW) veya immatür miyeloid hücre sayısı (IG) yeterli prognostik bilgiyi sağlayamamaktadır. Buna karşın konakçının sistemik inflamatuvar yanıtını (NLR) ve immün-nütrisyonel kapasitesini (PNI) yansıtan kompozit indeksler, hem progresyonu hem de sağkalımı öngörmeye güvenilir, ucuz ve pratik biyobelirteçlerdir. Bu bulguların daha büyük prospektif kohortlarda doğrulanması önerilmektedir.

Kısa Kaynakça: 1.Bray F ve ark. 2024 2.Patelli G ve ark. 2021 3. Mantovani ve ark., 2008 4. Keskinilic M ve ark. 2024 5. Öter ve ark., 2024 6. Li ve ark., 2014 7. Zhang ve ark., 2017

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, RAS mutasyon, nötrofil/lenfosit oranı, prognostik nütrisyonel indeks, İmmatür Granülosit, Trombosit Dağılım Genişliği

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde yıllık yaklaşık 1,9 milyon yeni vaka ve 930.000 ölümlerle hem insidans hem de mortalite bakımından en sık görülen kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (Bray ve ark., 2024: 229). Hastaların önemli bir bölümü tanı anında uzak metastaz bulundurmakta ya da tedavi sürecinde metastatik hastalık geliştirmekte; metastatik evrede beş yıllık sağkalım oranı %14 civarında kalmaya devam etmektedir (Bray ve ark., 2024: 229).

Metastatik KRK'da tedavi kararı tümörün moleküler alt tipine göre şekillenmektedir. RAS (KRAS/NRAS) mutasyonu mKRK hastalarının yaklaşık %40–55'inde saptanmakta ve anti-EGFR tedavilerinin etkinliğini ortadan kaldırdığı bilinmektedir (Douillard ve ark., 2013: 1023). Bu hasta grubunda standart birinci basamak tedavi, FOLFOX ya da FOLFIRI rejimlerine bevacizumab eklenmesine dayanmakta; ancak prognoz RAS yabani tip hastalara kıyasla daha kötü seyretmektedir (Patelli ve ark., 2021: 100156). RAS mutant tümörler daha agresif biyoloji, daha yüksek VEGF ekspresyonu ve immün kaçınma mekanizmalarıyla ilişkilendirilmektedir; bu nedenle bu spesifik moleküler alt grupta prognozun erken öngörülmesi büyük klinik önem taşımaktadır.

Sistemik inflamasyon, tümörögenezi besleyen sitokin ortamı ve anjiyogenezi kolaylaştıran immün baskı ile doğrudan ilişkilidir (Mantovani ve ark., 2008: 436). Tam kan sayımından kolayca hesaplanan Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), nötrofil kaynaklı immün baskı ile lenfosit aracılı antitümör immünite arasındaki dengesizliği yansıtmaktadır. Li ve ark.'nın meta-analizinde yüksek NLR, KRK hastalarında anlamlı olarak kötü OS (HR: 1,813; %95 GA: 1,499–2,193) ve PFS (HR: 2,102; %95 GA: 1,554–2,843) ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2014: 2403). Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) da aynı inflamatuvar eksende çalışan ve bazı çalışmalarda prognostik değeri gösterilen bir indeks olmakla birlikte KRK'daki kanıtlar daha sınırlı kalmaktadır.

Serum albümini ve lenfosit sayısını birleştiren Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), hem nutrisyonel durumu hem de immün yeterliliği aynı anda değerlendiren bir biyobelirteçtir. $PNI = (10 \times \text{albümin g/dL}) + (0,005 \times \text{mutlak lenfosit sayısı})$ formülüyle hesaplanmakta; kolorektal kanserde prognostik önemi defalarca gösterilmiştir (Mohri ve ark., 2013: 2688). Sun ve ark.'nın meta-analizinde düşük PNI'nin OS'u anlamlı biçimde kısalttığı bildirilmiştir (HR=1,87; %95 GA: 1,45–2,42; $p<0,01$) (Sun ve ark., 2019: 681). Metastatik KRK özelinde Keskinilic ve ark., yüksek PNI grubunda anlamlı biçimde daha uzun OS saptamıştır (Keskinilic ve ark., 2024: 374).

İmmatür granülosit (IG) sayısı, otomatik hematoloji analizörleri ile rutin olarak raporlanan, kemik iliğinde olgunlaşmamış miyeloid öncüllerine karşılık gelen bir parametredir. IG artışının tümör ilişkili miyeloid baskılama (MDSC) mekanizmasını yansıtabileceği ve dolayısıyla sistemik immünosupresyon ile tümör progresyonuna zemin hazırlayabileceği öne sürülmekle birlikte mKRK'a özgü kapsamlı veriler hâlâ yetersizdir (Mantovani ve ark., 2008: 436, Öter ve ark., 2024: 825). Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) ise trombosit hacim heterojenliğini yansıtan bir aktivasyon göstergesidir; aktive trombositler tümör hücresi büyümesini, aberan anjiyogenezi ve invazyonu desteklemekte olup PDW'nin gastrik kanserde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017: 20213). Bununla birlikte kolorektal kanser ve özellikle mKRK'daki kanıtlar hâlâ çelişkili olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada, RAS mutant mKRK tanılı hastalarımızda birinci basamak tedavi başlangıcı öncesinde kan parametrelerinden hesaplanan IG, PDW, NLR, PLR ve PNI parametrelerinin PFS ve OS üzerine etkisini araştırmayı ve bu agresif moleküler alt grupta hangi indekslerin gerçek prognostik değer taşıdığını belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı

Bu çalışma, Ocak 2021 – Ocak 2025 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve takibi yapılan metastatik kolorektal kanserli hastaların verileri üzerinden retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya sadece RAS mutant biyolojisine sahip, daha önce sistemik tedavi almamış metastatik kolorektal kanser tanılı yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Yeterli klinik ve laboratuvar verisi bulunmayan hastalar ile takibi eksik olan olgular analizden dışlanmıştır. Çalışma kapsamında toplam 34 hasta değerlendirilmiştir.

Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerin Hesaplanması

Hastaların sistemik tedavi başlangıcı öncesindeki tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri retrospektif olarak kayıt altına alınmıştır. İncelenen inflamatuvar ve prognostik indeksler aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır:

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR): Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR): Trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI): $(10 \times \text{Serum Albümin [g/dL]}) + (0,005 \times \text{Mutlak Lenfosit Sayısı } [\mu\text{L}])$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

İmmatür Granülosit (IG) Sayısı ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW): Rutin hematoloji analizöründen elde edilen bu parametreler, tümör ilişkili miyeloid aktivasyon ve trombosit aktivasyonunun potansiyel göstergeleri olarak analize dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics (v23.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin sağkalım üzerindeki ayırt edici gücünü belirlemek ve optimum kesme (cut-off) değerlerini saptamak amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi uygulanmıştır. Belirlenen kesme değerlerine göre hastalar düşük ve yüksek riskli alt gruplara ayrılmıştır. PFS ve OS süreleri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmış; gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı Log-rank (Mantel-Cox) testi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlılık ya da eğilim gösteren faktörlerin bağımsız prognostik değerini ortaya koymak için Cox Proportional Hazards Regresyon modeli kurulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya RAS mutant metastatik kolorektal kanser tanılı toplam 34 hasta dahil edilmiştir. Yaş aralığı 44-89 yıl olup medyan yaş 68,5 yıldır. En yaygın metastaz bölgesi karaciğer (KC) olup hastaların %67,6'sında karaciğer metastazı saptanmıştır; %38,2'sinde akciğer (AC) metastazı bulunmaktadır. Hastaların %55,9'unda tek metastatik organ, %41,2'sinde iki, %2,9'unda ikiden fazla organ tutulumu mevcuttur. Peritoneal karsinomatozis %20,6 oranında gözlenmiştir. RAS mutasyon tipi incelendiğinde hastaların %75,8'inde kodon 12, %18,2'sinde kodon 13 ve %6,1'inde diğer mutasyonlar saptanmıştır. Birinci basamak tedavi olarak hastaların %64,7'sine FOLFOX + bevacizumab uygulanmıştır. Hastaların tamamı birinci basamakta bevacizumab almıştır.

Sağkalım Analizleri

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR): Düşük NLR grubunda medyan PFS 19,0 ay (%95 GA: 12,0–26,0 ay), yüksek NLR grubunda ise 7,0 ay (%95 GA: 4,4–9,6 ay) olarak hesaplanmıştır ($\chi^2=5,799$; $p=0,016$). Genel sağkalım açısından düşük NLR grubunda ortalama OS 51,2 ay (medyana ulaşamamıştır), yüksek NLR grubunda ortalama OS 20,0 ay ve medyan OS 16,0 ay olarak saptanmıştır ($\chi^2=10,118$; $p=0,001$).

Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR): Düşük PLR grubunda medyan PFS 14,0 ay, yüksek PLR grubunda 12,0 ay olarak hesaplanmıştır; PFS farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,362$). OS açısından da anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,082$); ancak düşük PLR grubunda sayısal olarak daha uzun sağkalım eğilimi dikkat çekmektedir.

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI): ROC analizi ile belirlenen kesme değeri ($\leq 44,30$ düşük PNI; $>44,30$ yüksek PNI) kullanıldığında PNI, en güçlü ayrışmayı sağlayan parametre olmuştur. Düşük PNI grubunda medyan PFS 5,0 ay (%95 GA: 2,9–7,1 ay), yüksek PNI grubunda ise 19,0 ay (%95 GA: 9,9–28,1 ay) olarak belirlenmiştir ($\chi^2=7,615$; $p=0,006$). OS analizinde düşük PNI grubunda ortalama OS 15,7 ay (medyan 16,0 ay), yüksek PNI grubunda ortalama OS 53,7 ay (medyana ulaşamamıştır) olarak hesaplanmıştır ($\chi^2=16,338$; $p<0,001$).

İmmatür Granülosit (IG) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW): IG ve PDW grupları arasında ne PFS (sırasıyla $p=0,300$ ve $p=0,322$) ne de OS (sırasıyla $p=0,627$ ve $p=0,298$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, her iki parametrenin de bu RAS mutant hasta grubunda tek başına yeterli prognostik ayırım gücünden yoksun olduğuna işaret etmektedir.

Sağkalım analizlerine ilişkin özet bulgular Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. İnflamatuar ve nutrisyonel indekslere göre PFS ve OS sonuçları

İndeks	Grup	PFS Medyan (ay)	PFS p	OS Ort. (ay)	OS Medyan (ay)	OS p
NLR	Düşük	19,0	0,016*	51,2	—	0,001*
	Yüksek	7,0		20,0	16,0	
PLR	Düşük	14,0	0,362	27,0	14,0	0,082
	Yüksek	12,0		17,7	12,0	
PNI	Düşük	5,0	0,006*	15,7	16,0	<0,001*
	Yüksek	19,0		53,7	—	
IG	Düşük	14,0	0,300	44,1	—	0,627
	Yüksek	7,0		23,0	—	
PDW	Düşük	7,0	0,322	45,2	—	0,298
	Yüksek	14,0		40,8	48,0	

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlı; — medyana ulaşamadı; GA: Güven Aralığı; NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı; PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı; PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks; IG: İmmatür Granülosit; PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

Çok Değişkenli Analiz

Cox Proportional Hazards regresyon analizinde NLR ve PNI birlikte modele alındığında PNI'nin bağımsız prognostik faktör olarak sınırda istatistiksel anlamlılık sergilediği görülmüştür (HR=0,283; %95 GA: 0,079–1,009; p=0,052). NLR ise tek başına anlamlı bağımsız prognostik değer taşımamıştır (HR=1,590; p=0,417). Model omnibus testi anlamlılık eğilimi göstermiştir ($\chi^2=5,997$; p=0,050). Bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. PFS için çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları (NLR ve PNI)

Değişken	B	SE	Wald	p	HR (Exp B)	%95 GA
NLR (Yüksek)	0,464	0,571	0,658	0,417	1,590	0,52–4,87
PNI (Düşük)	-1,262	0,649	3,785	0,052†	0,283	0,08–1,01

† p=0,052 (sınırda istatistiksel anlamlılık); HR: Hazard Ratio; GA: Güven Aralığı

TARTIŞMA

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen RAS mutant metastatik kolorektal kanserli 34 hastanın başlangıç kan parametrelerinden hesaplanan beş inflamatuvar ve nutrisyonel indeksin (NLR, PLR, PNI, IG, PDW) sağkalım üzerine etkisi sistematik olarak değerlendirilmiştir. Temel bulgu şudur: konakçının sistemik inflamatuvar yanıtını (NLR) ve immün-nutrisyonel kapasitesini (PNI) yansıtan kompozit indeksler, RAS mutant mKRK'da hem PFS hem OS açısından güçlü prognostik belirleyiciler iken, tek başına trombosit aktivasyonunu (PDW) veya immatür miyeloid öncüllerini (IG) yansıtan parametreler bu spesifik ve agresif biyolojik alt grupta yeterli prognostik bilgi sağlayamamaktadır.

Çalışmamızda yüksek NLR, hem anlamlı biçimde kısa PFS hem de kısa OS ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, Li ve ark.'nın 16 çalışmayı kapsayan meta-analizindeki verilerle uyumludur; söz konusu analizde yüksek NLR'nin KRK'da kötü OS (HR: 1,813) ve PFS (HR: 2,102) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Li ve ark., 2014: 2403). Dell'Aquila ve ark. da bevacizumab içeren rejimlerle tedavi edilen mKRK hastalarında yüksek NLR'nin anlamlı olarak kısa OS ile ilişkilendiğini bildirmiştir (Dell'Aquila ve ark., 2018: 924). RAS mutant tümörlerin nötrofil kaynaklı immünosupresif mikroçevre ile daha güçlü etkileşim kurduğu göz önünde bulundurulduğunda, NLR'nin bu alt grupta beklenen düzeyde ayrıştırıcı olması biyolojik olarak anlamlıdır (Mantovani ve ark., 2008: 436).

PNI en güçlü prognostik ayrımı sağlayan parametre olmuştur; düşük PNI grubunun ortalama OS'u yüksek PNI grubuna göre yaklaşık 38 ay daha kısa gerçekleşmiştir (15,7'ye karşın 53,7 ay). PNI'nin hem albümini (nutrisyon ve sistemik inflamasyon) hem lenfosit sayısını (hücrel immünite) birleştiren yapısı, tek boyutlu indekslere kıyasla daha bütüncül bir konakçı yanıt profili sunmaktadır (Mohri ve ark., 2013: 2688). Bu güçlü prognostik sinyal, Sun ve ark.'nın meta-analiz verilerinde (HR=1,87) (Sun ve ark., 2019: 681) ve Keskinilic ve ark.'nın mKRK özelindeki çalışmasında da teyit edilmiştir (Keskinilic ve ark., 2024: 374).

PLR, PFS (p=0,362) ve OS (p=0,082) açısından istatistiksel anlamlılık sağlayamamıştır. Ancak OS için p değerinin 0,082 gibi sınırda bir değerde kalması ve düşük PLR grubundaki numerik sağkalım avantajı, mevcut örnekleme istatistiksel güç yetersizliğine işaret etmekte; daha büyük serilerde PLR'nin de anlamlı bir fark yaratabileceğini düşündürmektedir.

IG sayısı, kemik iliğinden erken salınan miyeloid öncüllerini temsil etmekte olup tümör ilişkili immüno-supresyon mekanizmalarının (özellikle MDSC birikimi) bir yansıması olarak ilgi görmektedir (Mantovani ve ark., 2008: 436). PDW ise aktive trombositlerin heterojenliğini yansıtmakta; aktive trombositlerin tümör büyümesini, aberan anjiyogenezi ve invazyonu desteklediği bilinmektedir. Gastrik kanserde PDW'nin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017: 20213); bununla birlikte kolorektal kansere ilişkin veriler heterojen olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda IG ve PDW'nin her iki uç noktada da anlamlı ayırım sağlayamaması, bu tabloya uyum göstermektedir. Bu bulgunun en önemli yorumu şudur: RAS mutant mKRRK gibi agresif ve nispeten homojen bir moleküler alt grupta, nonspesifik trombosit aktivasyon veya miyeloid proliferasyon sinyalleri prognozu belirleyecek ölçüde tümör biyolojisiyle bağlantı kurmaktan uzak kalmaktadır. Buna karşın NLR ve PNI, konakçı-tümör etkileşiminin daha merkezi boyutlarını — inflamatuvar denge ve nütrisyonel-immün kapasite — yakaladığından, bu spesifik bağlamda çok daha güvenilir biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır.

Cox regresyon modelinde PNI, sınırdaki bağımsız prognostik faktör konumuna ulaşmıştır (HR=0,283; p=0,052). Bu sınırdaki anlamlılığın, retrospektif tasarımın ve görece küçük örneklemin yarattığı tip-II hata riski ile açıklanabileceği değerlendirilmektedir. Düşük PNI'li hastalarda klinik olarak 38 aylık OS avantajının varlığı, bu bulgunun salt istatistiksel sınırdaki olmasına karşın güçlü klinik alaka taşıdığını ortaya koymaktadır.

SONUÇ

RAS mutant mKRRK gibi spesifik ve agresif biyolojiye sahip bir hasta grubunda, tek başına trombosit aktivasyon indeksleri (PDW) veya immatür miyeloid hücre sayısı (IG) yeterli prognostik bilgiyi sağlayamamaktadır. Buna karşın konakçının sistemik inflamatuvar yanıtını (NLR) ve immüno-nütrisyonel kapasitesini (PNI) yansıtan kompozit indeksler, hem progresyonu hem de sağkalımı öngörmede son derece güvenilir, ucuz ve pratik biyobelirteçlerdir. Rutin kan değerlerinden elde edilen bu parametrelerin klinik karar alma süreçlerine dahil edilmesi, tedavilerin yönetimine katkı sağlayabilir. Bu bulguların daha büyük prospektif kohortlarla doğrulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, ve ark. (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". CA: A Cancer Journal for Clinicians, Cilt 74, No. 3, sayfa 229-263.
2. Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G, Stellato M, Marmorino F, Schirripa M, Urbano F, Ronzoni M, Tomasello G, Zaniboni A, Racca P, Buonadonna A, Allegrini G, Fea E, Di Donato S, Chiara S, Tonini G, Tomcikova D, Boni L, Falcone A, Santini D (2018), "Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO". Annals of Oncology, Cilt 29, No. 4, sayfa 924-930.
3. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, ve ark. (2013), "Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer". New England Journal of Medicine, Cilt 369, No. 11, sayfa 1023-1034.
4. Keskinilic M, Semiz HS, Ataca E, Yavuzsen T (2024), "The prognostic value of immunonutritional status in metastatic colorectal cancer: Prognostic Nutritional Index (PNI)". Supportive Care in Cancer, Cilt 32, No. 6, sayfa 374.
5. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, ve ark. (2014), "Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis". International Journal of Cancer, Cilt 134, No. 10, sayfa 2403-2413.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F (2008), "Cancer-related inflammation". Nature, Cilt 454, No. 7203, sayfa 436-444.

7. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M (2013), "Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer". *World Journal of Surgery*, Cilt 37, No. 11, sayfa 2688-2692.
8. Öter S, Özkömeç A, Bozan MB, Yazar FM, Kale İT, Azak Bozan A, İşler A. Preoperative Delta Neutrophil Index, Platelet Lymphocyte Ratio and Immature Granulocyte Count for Differentiating Metastatic Colon Cancer from Non-Metastatic Colon Cancer: A Retrospective Study. *Ann Ital Chir.* 2024;95(5):825-831.
9. Patelli G, Tosi F, Amatu A, Mauri G, Curaba A, Patanè DA, Pani A, Scaglione F, Siena S, Sartore-Bianchi A (2021), "Strategies to tackle RAS-mutated metastatic colorectal cancer". *ESMO Open*, Cilt 6, No. 3, sayfa 100156.
10. Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, ve ark. (2019), "Impact of the preoperative prognostic nutritional index on postoperative and survival outcomes in colorectal cancer patients who underwent primary tumor resection: a systematic review and meta-analysis". *International Journal of Colorectal Disease*, Cilt 34, No. 4, sayfa 681-689.
11. Zhang X, Cui MM, Fu S, Li LL, Liu YS, Liu ZP, Liu T, Wang RT, Yu KJ (2017), "Platelet distribution width correlates with prognosis of gastric cancer". *Oncotarget*, Cilt 8, No. 12, sayfa 20213-20219.

SÖZEL SUNUM 06

PANİTUMUMAB TEDAVİSİ ALAN METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA PRİMER TÜMÖR REZEKSİYONUNUN SAĞKALIMA ETKİSİ

Bahattin Engin KAYA1, Oğuzhan YILDIZ2, Talat AYKUT1, Mehmet ARTAÇ1

*1Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya
2Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Afyonkarahisar*

AMAÇ: Metastatik kolorektal kanserde anti-EGFR ajanlardan panitumumab, uygun hasta grubunda sağkalım avantajı sağlayan etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçları hastalar arasında heterojenlik göstermektedir. Bu nedenle, sağkalımı etkileyen klinik faktörlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, panitumumab içeren tedavi alan metastatik kolorektal kanser hastalarında progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkili olan klinik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

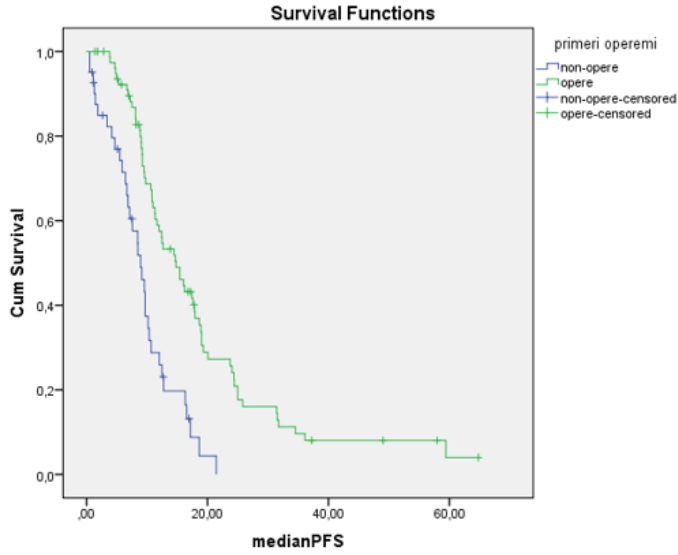
GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada, merkezimizde metastatik kolorektal kanser tanısı ile takip edilen ve panitumumab içeren sistemik tedavi almış hastalar değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, ECOG performans durumu, metastatik hastalığın başlangıç şekli (de novo/metakron), metastaz yaygınlığı ve primer tümör rezeksiyon durumu kaydedildi.

Genel sağkalım (OS), panitumumab içeren tedavinin başlangıcından ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak; progresyonsuz sağkalım (PFS) ise aynı tedavi başlangıcından hastalık progresyonu veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla univaryat ve multivaryat Cox regresyon analizleri kullanıldı.

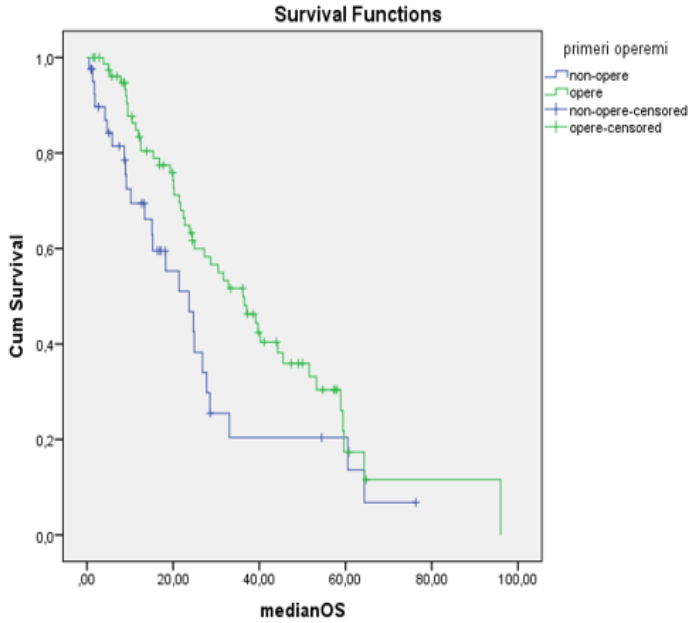
BULGULAR: Çalışmaya toplam 122 metastatik kolorektal kanser hastası dahil edildi ve tüm hastalar panitumumab içeren tedavi almakta idi. Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi.

Sağkalım analizinde, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) tüm kohort için 11.3 ay (%95 GA: 9.8–12.9) olarak bulundu. Primer tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda medyan PFS 14.8 ay (%95 GA: 11.1–18.4) iken, opere olmayan hastalarda bu süre 8.9 ay (%95 GA: 6.7–11.2) idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (log-rank $p<0.001$). (Şekil 1)



Şekil 1. Primer tümör rezeksiyonuna göre progresyonsuz sağkalım (PFS) eğrilerinin Kaplan–Meier analizi

Genel sağkalım (OS) analizinde, medyan OS tüm kohort için 27.8 ay (%95 GA: 21.2–34.4) olarak bulundu. Primer tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda medyan OS 36.2 ay (%95 GA: 25.8–46.6) iken, opere olmayan hastalarda bu süre 23.7 ay (%95 GA: 14.4–33.0) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (log-rank $p=0.034$).



Şekil 2. Primer tümör rezeksiyonuna göre genel sağkalım (OS) eğrilerinin Kaplan–Meier analizi
Progresyonsuz sağkalım (PFS) için yapılan univaryat analizde yalnızca primer tümör rezeksiyonu anlamlı bulundu (HR: 1.65, %95 GA: 1.32–2.07, $p=0.001$). Multivaryat analizde de bu etkinin devam ettiği ve primer tümör rezeksiyonunun PFS için bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı

(HR: 1.70, %95 GA: 1.35–2.15, p=0.011). Diğer klinik değişkenlerin PFS üzerinde anlamlı etkisi izlenmedi. (Tablo 1)

Tablo 1. Progresyonsuz sağkalım (PFS) için univaryat ve multivaryat Cox regresyon analizi

Variable	Univariate HR (95% CI)	p-value	Multivariate HR (95% CI)	p-value
Cinsiyet (kadın vs erkek)	1,463 (0,975-2,193)	0,066		
ECOG (0 / 1 / 2)	1,338 (0,898-1,995)	0,152		
Denovo Metastatik	1,040 (0,826-1,309)	0,739		
İzole kc metastazı	1,042 (0,849-1,279)	0,694		
Metastaz bölge (1 / 2 veya daha fazla)	0,957 (0,783-1,168)	0,664		
Primeri opere / non opere	1,652 (1,320-2,067)	0,001	1,704(1,348-2,154)	0,011

Genel sağkalım (OS) için yapılan univaryat analizde ECOG performans durumu (HR: 1.94, %95 GA: 1.23–3.06, p=0.005) ve primer tümör rezeksiyonu (HR: 1.30, %95 GA: 1.02–1.67, p=0.036) anlamlı bulundu. Multivaryat analizde ise ECOG performans durumu (HR: 1.76, %95 GA: 1.11–2.78, p=0.016), de novo metastatik hastalık varlığı (HR: 1.35, %95 GA: 1.02–1.79, p=0.037) ve primer tümör rezeksiyonu (HR: 1.35, %95 GA: 1.04–1.76, p=0.024) genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı. (Tablo 2)

Tablo 2. Genel sağkalım (OS) için univaryat ve multivaryat Cox regresyon analizi

Variable	Univariate HR (95% CI)	p-value	Multivariate HR (95% CI)	p-value
Cinsiyet (kadın vs erkek)	1,126(0,889-1,426)	0,324	1,165(0,914-1,485)	0,217
ECOG (0/1/2)	1,937(1,227-3,057)	0,005	1,758(1,111-2,780)	0,016
Denovo metastatik	1,260(0,971-1,636)	0,082	1,351(1,019-1,792)	0,037
İzole kc metastazı	1,264(0,990-1,613)	0,06	1,099(0,756-1,597)	0,621
Metastaz bölge (1 / 2 veya daha fazla)	0,826(0,653-1,046)	0,112	0,958(0,671-1,368)	0,813
Primeri opere / non opere	1,304(1,018-1,671)	0,036	1,354(1,040-1,761)	0,024

SONUÇ: Panitumumab tedavisi alan metastatik kolorektal kanser hastalarında, primer tümör rezeksiyonu progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Genel sağkalım analizinde ise ECOG performans durumu, de novo metastatik hastalık varlığı ve primer tümör rezeksiyonu bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, uygun hasta seçimi ile primer tümör rezeksiyonunun sağkalım sonuçlarını iyileştirebileceğini düşündürmekte olup, bu ilişkinin doğrulanması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SÖZEL SUNUM 07

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA SORAFENİB'İN ETKİNLİĞİ: SAĞKALIM SONUÇLARI VE BAĞIMSIZ PROGNOSTİK FAKTÖRLER, TEK MERKEZ RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Muzaffer UĞRAKLI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Özet

GİRİŞ: Sorafenib, gerçek dünya etkinlik verilerinin özellikle Türkiye ve Orta Doğu merkezlerinden olanların sınırlı kaldığı ileri evre hepatosellüler karsinomun (HCC) önemli bir birinci basamak sistemik tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Bu çalışma, gerçek dünya ortamında sorafenibin etkinliğini, sağkalım sonuçlarını ve bağımsız prognostik faktörlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM: Bu retrospektif kohort çalışması, tek bir üçüncü basamak onkoloji merkezinde sorafenib alan 106 ileri evre HCC hastasını kapsamaktadır. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) tahmininde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış; bağımsız prognostik faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox oransal tehlikeler regresyonu ile belirlenmiştir.

BULGULAR: Medyan OS 8,0 ay (%95 GA: 5,9–10,1), medyan PFS 5,8 ay (%95 GA: 4,3–7,3) olarak saptanmıştır. Nesnel yanıt oranı (NYO) %17,0, hastalık kontrol oranı (HKO) ise %44,3 olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde; Child-Pugh B/C (HR: 2,93; p=0,001), ECOG \geq 2 (HR: 2,03; p=0,028), AFP >400 IU/L (HR: 1,58; p=0,031) ve lenfavasküler invazyon (HR: 1,79; p=0,011) bağımsız olarak OS ile ilişkili bulunmuştur.

SONUÇ: Kohortumuzda gerçek dünya sorafenib etkinliği, öncü çalışma verileriyle uyumludur. Child-Pugh skoru, performans durumu, AFP düzeyi ve LVİ, klinik karar verme sürecini ve tedavi basamaklandırmasını yönlendirmesi gereken temel prognostik belirleyicilerdir.

1. Giriş

Hepatosellüler karsinom (HCC), dünya genelinde altıncı en sık görülen malignite ve kanser kaynaklı ölümlerde üçüncü sıradadır; GLOBOCAN 2020 verilerine göre yıllık yaklaşık 900.000 yeni vaka bildirilmektedir [1]. Türkiye'de HCC, ağırlıklı olarak kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun yönlendirdiği giderek büyüyen bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir [2].

Tarama programlarındaki önemli ilerlemelere karşın hastaların büyük çoğunluğu, cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli veya ablatif tedaviler gibi küratif seçenekleri dışlayan ileri ya da rezeke edilemeyen evrede tanı almaktadır [3]. İleri evre HCC'da ve korunmuş karaciğer fonksiyonuna (Child-Pugh A veya B) sahip hastalarda sistemik tedavi yönetimin temel taşı oluşturulmaktadır.

Sorafenib; VEGFR1-3, PDGFR- β ve RAF/MEK/ERK sinyal yolunu hedef alan bir multikinaz inhibitörüdür. 2007 yılında ileri evre HCC'da ilk kez anlamlı sağkalım yararı gösteren sistemik ajan olarak onay almıştır. Pivotal SHARP çalışması, plaseboya kıyasla medyan OS'de belirgin bir iyileşme (10,7'ye karşı 7,9 ay; HR: 0,69; $p < 0,001$) ortaya koymuş ve sorafenibin global düzeyde ruhsat almasına zemin hazırlamıştır [4]. Bu bulgular daha sonra Asya-Pasifik çalışmasında doğrulanmıştır [5].

Ne var ki öncü çalışmalar; günlük pratiğin heterojen yapısından belirgin biçimde ayrışan, titizlikle seçilmiş hasta popülasyonlarını kapsamaktadır. Gerçek dünya çalışmaları tutarlı biçimde daha kısa sağkalım süreleri bildirmekte; bu durum ECOG performans durumu, Child-Pugh sınıflaması, eşlik eden hastalıklar ve tedavi uyumundaki farklılıklara bağlanmaktadır [6,7]. Bunun yanı sıra Türkiye ve bölgesel kohortlara ait veriler oldukça sınırlı kalmaktadır.

Bu çalışmanın amaçları şunlardır: Türkiye'deki üçüncü basamak bir merkezde sorafenib alan ileri evre HCC hastalarında gerçek dünya OS ve PFS verilerini değerlendirmek, tedavi yanıt oranlarını belgelemek, Cox regresyon analizi ile bağımsız klinik ve laboratuvar prognostik faktörleri tanımlamak.

MATERYAL VE METOT: Bu çalışma, Türkiye'de bir üçüncü basamak onkoloji kliniğinde yürütülen tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. En az bir sorafenib siklus alan HCC tanılı tüm hastaların tıbbi kayıtları incelenmiştir.

Dahil edilme kriterleri: histolojik veya radyolojik olarak doğrulanmış HCC (dinamik görüntüleme kullanılarak EASL/AASLD kriterleri); ileri/rezeke edilemeyen evre (BCLC evre B veya C); Child-Pugh A veya B karaciğer fonksiyonu; ECOG performans durumu 0–2; en az bir sorafenib siklus alınmış olması; temel ve takip verilerinin mevcut bulunması. Daha önce sistemik HCC tedavisi almış, Child-Pugh C olan, ECOG >2 olan veya yetersiz veriye sahip hastalar dışlanmıştır.

Toplanan değişkenler şunlardır: yaş, cinsiyet, tümör özellikleri (lezyon sayısı, maksimum tümör çapı, lenfovasküler invazyon [LVİ], uzak metastaz), önceki lokal tedaviler (rezeksiyon, radyofrekans ablasyon [RFA], transarteriyel kemoembolizasyon [TAKE]), sorafenib başlangıcında Child-Pugh skoru, ECOG performans durumu, karaciğer hastalığının etyolojisi ve temel laboratuvar değerleri (albümin, total bilirubin, INR, AFP, AST, ALT, WBC, hemogloblin, kreatinin).

Sorafenib, kurumsal protokol çerçevesinde standart doz olarak günde iki kez 400 mg uygulanmış; toksisite nedeniyle doz modifikasyonuna izin verilmiştir. Tedavi yanıtı; tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) veya progresif hastalık (PH) şeklinde sınıflandırılarak her 2–3 ayda bir kontrastlı BT veya MRG ile mRECIST kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. NYO, TY+PY; HKO ise TY+PY+SH olarak tanımlanmıştır.

OS, sorafenib başlangıcından herhangi bir nedene bağlı ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS, sorafenib başlangıcından radyolojik progresyon veya ölüme hangisi önce gerçekleşirse kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Olay yaşanmayan hastalar son kontrol tarihinde sansürlenmiştir.

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca (aralık) olarak sunulmuştur; kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. OS ve PFS Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş; alt gruplar arasındaki sağkalım dağılımları log-rank testi ile karşılaştırılmıştır.

Tüm aday prognostik değişkenler tek değişkenli Cox oransal tehlikeler regresyonu ile incelenmiştir. Tek değişkenli analizde $p < 0,20$ olan değişkenler geriye doğru adım adım eleme yöntemiyle çok değişkenli Cox modeline dahil edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığı (GA) ile tehlike oranı (HR) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ (iki yönlü) olarak belirlenmiştir.

BULGULAR: Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 106 hasta analize alınmıştır. Temel demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de özetlenmektedir. Ortanca yaş 64 yıl (aralık 18–92) olup hastaların %79,2'si (n=84) erkekti. En sık görülen etyoloji kronik HBV enfeksiyonuydu (n=59; %55,7); bunu non-alkolik steatohepatit (n=10; %9,4) ve HCV enfeksiyonu (n=9; %8,5) izledi.

Hastaların büyük çoğunluğu Child-Pugh A karaciğer fonksiyonuna (%84,0; n=89) ve ECOG performans durumu 0–1'e (%83,0; n=88) sahipti. Seksen dört hastada (%79,2) multiple hepatik lezyon, 70 hastada (%66,0) maksimum çapı 5 cm'yi aşan tümör mevcuttu. Lenfavasküler invazyon 58 hastada (%54,7), uzak metastaz ise 98 hastada (%92,5) belgelendi. AFP >400 İÜ/L 41 hastada (%38,7) saptandı. Kırk iki hasta (%39,6) RFA, TAKE veya cerrahi rezeksiyon gibi önceki lokal tedavileri almıştı.

Kaplan-Meier tahminine göre medyan OS 8,0 ay (%95 GA: 5,9–10,1) olarak hesaplandı. 6, 12, 18 ve 24 aylık OS oranları sırasıyla %61,4, %34,2, %21,3 ve %17,0 olarak belirlendi (Tablo 2).

Hastaların %57,5'inde (n=61) radyolojik progresyon belgelendi. Medyan PFS 5,8 ay (%95 GA: 4,3–7,3) idi. 3 ve 6 aylık PFS oranları sırasıyla %69,8 ve %43,1 olarak saptandı.

Sorafenibe yanıt 78 hastada (%73,6) değerlendirilebilirdi. NYO (PY+TY) %17,0 (n=18) olup tümü parsiyel yanıtta oluşmaktaydı. Yirmi dokuz hastada (%27,4) SH elde edildi ve HKO %44,3 olarak hesaplandı. Otuz bir hasta (%29,2) primer progresif hastalık sergiledi; erken klinik kötüleşme, erken tedavi kesimi veya takip kaybı nedeniyle 28 hasta (%26,4) değerlendirilemedi.

OS'ye yönelik tek değişkenli Cox regresyon sonuçları Tablo 3'te sunulmaktadır. Kötü OS ile anlamlı düzeyde ilişkili prediktörler şunlardır: tümör boyutu >5 cm (HR: 1,73; %95 GA: 1,08–2,76; $p=0,022$), LVI (HR: 2,09; %95 GA: 1,32–3,31; $p=0,002$), Child-Pugh B/C (HR: 4,27; %95 GA: 2,39–7,61; $p < 0,001$), ECOG ≥ 2 (HR: 4,16; %95 GA: 2,32–7,47; $p < 0,001$), AFP >400 İÜ/L (HR: 1,72; %95 GA: 1,12–2,64; $p=0,014$), albümin <35 g/L (HR: 1,79; %95 GA: 1,14–2,80; $p=0,012$) ve bilirubin >1,2 mg/dL (HR: 1,84; %95 GA: 1,19–2,84; $p=0,006$). Yaş, cinsiyet, lezyon sayısı ve uzak metastaz varlığı anlamlı ilişki göstermedi.

Tek değişkenli analizde $p < 0,20$ olan değişkenler çok değişkenli Cox modeline alındı. Geriye doğru adım adım eleme yöntemiyle dört değişken bağımsız olarak OS ile ilişkili kalmaya devam etti (Tablo 4).

TARTIŞMA: Sorafenib alan 106 ileri evre HCC hastasından oluşan bu gerçek dünya retrospektif kohortumuzda medyan OS 8,0 ay, medyan PFS ise 5,8 ay olarak saptandı. Bu sonuçlar, SHARP çalışması referans değerine (OS 10,7 ay) [4] kıyasla mütevazı düzeyde daha düşük olmakla birlikte metastatik hastalığın %92,5 oranında bulunması ve daha az seçici hasta profili göz önüne alındığında, Asya'dan bildirilen 6,6–9,4 aylık gerçek dünya kohortlarıyla uyumludur [6–8].

Kohortumuzda %17,0 NYO ve %44,3 HKO, önceki gerçek dünya raporlarıyla karşılaştırılabilir düzeydedir. Çok merkezli İtalyan kayıt çalışması (SOFIA çalışması) %6,5 NYO ve %54,3 HKO bildirirken [9], Kore gerçek dünya verileri kullanılan yanıt kriterlerine bağlı olarak %10–15 oranında NYO göstermektedir [10]. Bu mütevazı yanıt oranları, sorafenibin ağırlıklı olarak tümörü küçülten bir ilaç olmaktan ziyade hastalığı stabilize eden bir ajan olarak bilinen sınırlılığını yansıtmaktadır.

Child-Pugh skoru, çok değişkenli analizimizde OS'nin en güçlü bağımsız prediktörü olarak öne çıktı (HR: 2,93; $p=0,001$). Bu bulgu, hepatik fonksiyonel rezervin sorafenib tolerabilitesi ve sonuçlarının birincil belirleyicisi olduğunu ortaya koyan kapsamlı literatürü doğrulamaktadır [11,12]. EASL ve AASLD kılavuzları sorafenibi ağırlıklı olarak Child-Pugh A hastalar için önermekte; Child-Pugh B'deki rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir [3]. Verilerimiz, mümkün olan durumlarda sorafenibin iyi kompanse hastalara özgü tutulmasını destekler niteliktedir.

ECOG performans durumu ≥ 2 de bağımsız olarak daha kısa OS ile ilişkili bulundu (HR: 2,03; $p=0,028$). Bu bulgu, ECOG ≥ 2 'nin sorafenib alan HCC hastalarında bağımsız biçimde olumsuz sonuçları öngördüğünü ortaya koyan meta-analiz ile uyumludur [13]. Benzer şekilde, AFP >400 IU/L'nin bağımsız bir prediktör olarak saptanması (HR: 1,58), AFP seyri ile sorafenib etkinliği ve tümör agresifliği arasındaki ilişkiyi kanıtlayan yerleşik literatürle örtüşmektedir [14].

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif tasarım olası seçim yanlılığı ve yanıt belgelenmedeki eksiklikleri beraberinde getirmektedir; hastaların %26,4'ü değerlendirilemedi. Tek merkez tasarımı genellenebilirliği kısıtlayabilir; ancak çalışmamız Türkiye'deki en büyük kohortlardan birini temsil etmektedir. Bazı hastalarda AFP değerleri kategorik veri olarak girilmiş olup sürekli analize olanak tanımamaktadır.

SONUÇ: Bu gerçek dünya kohortu; sorafenibin, Türkiye'deki üçüncü basamak bir onkoloji merkezinde tedavi edilen ileri evre HCC hastalarında küresel verilerle genel olarak uyumlu, klinik açıdan anlamlı sağkalım sonuçları sağladığını ortaya koymaktadır. Child-Pugh skoru, ECOG performans durumu, AFP düzeyi ve LVİ; klinik karar verme sürecini ve hasta basamaklandırmasını yönlendirmesi gereken bağımsız prognostik faktörlerdir. Düşük ikinci basamak sorafenib kullanım oranı kritik bir karşılanmamış ihtiyacı gözler önüne sermekte ve hastalığı ardışık sistemik tedaviye uygun tutmaya yönelik multidisipliner izlemin önemini vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL ve ark. 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.
2. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F ve ark. Hepatitis B-related morbidity and mortality in Turkey. *Hepatology.* 2003;38(4):1081.
3. Reig M, Forner A, Rimola J ve ark. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V ve ark. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390.
5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z ve ark. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
6. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F ve ark. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology.* 2011;54(6):2055-2063.
7. Lim HY, Merle P, Weiss KH ve ark. Phase II studies with refametinib or refametinib plus sorafenib in patients with RAS-mutated hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4484-4494.
8. Kudo M, Finn RS, Qin S ve ark. 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.
9. Casadei-Gardini A, Scarpi E, Marisi G ve ark. The SOFIA trial: sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in Italy. *Target Oncol.* 2015;10(2):245-253.
10. Kim JE, Kim HY, Im SA ve ark. Sorafenib-based hepatic arterial infusion chemotherapy as treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(7):1101-1110.
11. Nault JC, De Baere T, Deschamps F ve ark. Sorafenib in Child-Pugh A versus B patients with advanced hepatocellular carcinoma: a real-world study. *J Hepatol.* 2013;58(6):1198-1200.
12. Pressiani T, Boni C, Rimassa L ve ark. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(2):406-411.
13. Casadei Gardini A, Marisi G, Scarpi E ve ark. Effects of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HCC receiving sorafenib. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(18):2719-2725.
14. Zhao W, Zhang H, Yang N ve ark. Predictive value of alpha-fetoprotein for sorafenib outcome in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(44):77719-77728.

Tablo 1. Temel Hasta Özellikleri (n = 106)

Sonlanım Noktası	Genel Sağkalım	Progresyonsuz Sağkalım
Ortanca (ay)	8,0 (%95 GA: 5,9–10,1)	5,8 (%95 GA: 4,3–7,3)
6 aylık oran	%61,4	%43,1
12 aylık oran	%34,2	—
18 aylık oran	%21,3	—
24 aylık oran	%17,0	—
Olay / Toplam	86 / 106 (%81,1)	61 / 106 (%57,5)

Tablo 2. Sağkalım Sonuçları

Değişken	HR	%95 GA	p
Yaş ≥ 65 - < 65 yıl	0,94	0,61–1,44	0,764
Erkek - Kadın	1,22	0,72–2,07	0,452
Tümör Boyutu $> 5\text{cm}$ - $\leq 5\text{cm}$	1,73	1,08–2,76	0,022*
Multiple - Tek Lezyon	1,09	0,63–1,88	0,763
LVİ Pozitif - Negatif	2,09	1,32–3,31	0,002**
Uzak Metastaz Var - Yok	1,93	0,78–4,79	0,156
Child-Pugh B/C - A	4,27	2,39–7,61	<0,001***
ECOG ≥ 2 - 0–1	4,16	2,32–7,47	<0,001***
AFP > 400 - ≤ 400 IÜ/L	1,72	1,12–2,64	0,014*
Albümin < 35 - ≥ 35 g/L	1,79	1,14–2,80	0,012*
Bilirubin $> 1,2$ - $\leq 1,2$ mg/dL	1,84	1,19–2,84	0,006**

Tablo 3. Genel Sağkalım için Tek Değişkenli Cox Regresyonu

Değişken	HR	%95 GA	p
Yaş ≥ 65 - < 65 yıl	0,94	0,61–1,44	0,764
Erkek - Kadın	1,22	0,72–2,07	0,452
Tümör Boyutu $> 5\text{cm}$ - $\leq 5\text{cm}$	1,73	1,08–2,76	0,022*
Multiple - Tek Lezyon	1,09	0,63–1,88	0,763
LVİ Pozitif - Negatif	2,09	1,32–3,31	0,002**
Uzak Metastaz Var - Yok	1,93	0,78–4,79	0,156
Child-Pugh B/C - A	4,27	2,39–7,61	<0,001***
ECOG ≥ 2 - 0–1	4,16	2,32–7,47	<0,001***
AFP > 400 - ≤ 400 IÜ/L	1,72	1,12–2,64	0,014*
Albümin < 35 - ≥ 35 g/L	1,79	1,14–2,80	0,012*
Bilirubin $> 1,2$ - $\leq 1,2$ mg/dL	1,84	1,19–2,84	0,006**

Tablo 4. Genel Sağkalım için Çok Değişkenli Cox Regresyonu

Değişken	HR	%95 GA	p
Child-Pugh B/C - A	2,93	1,56–5,50	0,001**
ECOG ≥ 2 - 0–1	2,03	1,08–3,80	0,028*
AFP > 400 - ≤ 400 IÜ/L	1,58	1,04–2,39	0,031*
LVİ Pozitif - Negatif	1,79	1,14–2,80	0,011*
Tümör Boyutu $> 5\text{cm}$ - $\leq 5\text{cm}$	1,39	0,88–2,20	0,155
Uzak Metastaz Var - Yok	0,98	0,40–2,38	0,958

SÖZEL SUNUM 08

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERDE ÜÇÜNCÜ BASAMAK REGORAFENİB'İN GERÇEK DÜNYA ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ÇALIŞMASI

Dilek Çağlayan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Regorafenib; floropyrimidin, oksaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapinin başarısızlığının ardından metastatik kolorektal kanserin (mKRK) üçüncü basamak tedavisinde kılavuz önerileri kapsamında yer almaktadır. Bununla birlikte, gerçek dünya etkinlik verileri ve prognostik belirleyiciler; özellikle Türkiye'de ve bölgesel kohortlarda yetersiz biçimde tanımlanmış durumdadır.

MATERYAL VE METOT: Bu retrospektif kohort çalışması, tek bir üçüncü basamak onkoloji merkezinde üçüncü basamak regorafenib alan 33 mKRK hastasını değerlendirmiştir. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) tahmininde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. OS'ye ilişkin bağımsız prognostik faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox oransal tehlikeler regresyonu ile belirlenmiştir.

BULGULAR: Medyan OS 4,0 ay (%95 GA: 2,7–5,3), medyan PFS ise 3,9 ay (%95 GA: 2,1–5,7) olarak saptanmıştır. 6 aylık ve 12 aylık OS oranları sırasıyla %36,4 ve %15,2 olarak hesaplanmıştır. Değerlendirilebilir hastalarda hastalık kontrol oranı (DCR) %12,1 olarak belirlenmiştir. Hastaların %36,4'ünde doz azaltımı gerekmiştir. Çok değişkenli analizde; önceki birinci basamakta idame tedavisi (HR: 0,34; p=0,029), doz azaltımı (HR: 0,40; p=0,030), ≥4 regorafenib siklus tamamlanması (HR: 0,25; p=0,008) ve 4. basamak tedavi alınması (HR: 0,13; p<0,001) bağımsız olarak iyileştirilmiş OS ile ilişkili bulunmuştur.

SONUÇ: Gerçek dünya regorafenib sonuçları, CORRECT çalışması verilerine kıyasla mütevazı düzeyde daha düşük olmakla birlikte yayımlanmış gerçek dünya kayıt çalışmalarlarıyla uyumludur. Tedavi tolerabilitesi (doz azaltımı, siklus tamamlanması) ve ardışık tedaviye erişim temel sağkalım belirleyicileri olarak öne çıkmaktadır; bu durum proaktif toksisite yönetimi ve regorafenib sonrası hastalık yönetiminin önemini vurgulamaktadır.

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), küresel ölçekte onkolojik mortalitenin en sık ikinci nedeni olup, yıllık bazda yaklaşık iki milyon yeni vaka yüküne sahiptir. İleri evre hastalık yönetiminde hedefe yönelik ajanlar ve kemoterapi kombinasyonları sayesinde medyan genel sağkalım (OS) süreleri 30 aya yaklaşmıştır. Ancak, metastatik hastaların büyük çoğunluğunda nihai olarak progresyon kaçınılmazdır.

İlk iki basamak tedavi rejimlerinin başarısızlığı sonrasında tedavi alternatifleri daralmaktadır. Oral multikinaz inhibitörü regorafenib; anjiyogenez, onkogenез ve tümör mikorçevresini (VEGFR1-3, PDGFR-β, FGFR, RAF, KIT) bloke ederek dirençli popülasyonda plaseboya üstünlük sağlayan ilk ajandır. Faz III CORRECT çalışmasında elde edilen OS avantajı, ajanın mKRK üçüncü basamak tedavisinde standart protokol haline gelmesini sağlamıştır. Bununla birlikte, klinik araştırma popülasyonlarının katı kriterleri gerçek dünya pratiğindeki heterojen hasta grubunu tam yansıtmamaktadır. Türkiye ve benzeri bölgesel kohortlarda gerçek dünya verileri ve prognostik

faktörler henüz tam netleşmemiştir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde regorafenib alan mKRK hastalarının gerçek dünya sağkalım çıktılarını belgelemek ve prognostik belirleyicileri ortaya koymaktır.

2. MATERYAL VE METOT

Bu araştırma, üçüncü basamak tıbbi onkoloji kliniğinde yürütülen tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Klinik veriler merkezin elektronik tıbbi arşiv kayıtları üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Dahil ve Dışlama Kriterleri: Çalışmaya; histolojik olarak doğrulanmış metastatik kolorektal adenokarsinom tanısı olan, daha önce en az iki basamak kemoterapi almış, regorafenib başlangıcında ECOG performans durumu 0–1 olan ve en az bir siklus tedaviyi tamamlamış hastalar alınmıştır. ECOG performans skoru ≥ 2 olan veya takip verileri yetersiz hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Sağkalım analizleri regorafenib başlangıç tarihinden itibaren hesaplanmış ve Kaplan-Meier yöntemiyle tahmin edilmiştir. Potansiyel prognostik faktörlerin OS üzerindeki etkileri tek değişkenli Cox oransal tehlikeler regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiki anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan toplam 33 mKRK hastası değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $52,9 \pm 10,1$ yıl olup, %63,6'sı erkektir. Primer tümör en sık rektum ($n=12$, %36,4) yerleşimliydi. Başvuru anında hastaların %57,6'sı de novo metastatik evredeydi; en sık uzak metastaz alanları karaciğer (%69,7), akciğer (%30,3) ve periton (%24,2) olarak saptandı. Moleküler profilde hastaların %54,5'inde KRAS mutasyonu mevcutken, %33,3'ünün birinci basamak sonrası idame tedavisi aldığı belirlendi. Detaylar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Medyan regorafenib uygulama miktarı 3 siklustur. Toplam 12 hastada (%36,4) toksisite nedeniyle doz modifikasyonuna gidildi. Radyolojik değerlendirmesi yapılabilen 19 hastanın 4'ünde stabil hastalık elde edilirken (DCR %12,1), hiçbir hastada objektif tümör yanıtı izlenmedi. Kalan 15 hasta (%45,5) erken klinik bozulma nedeniyle radyolojik olarak değerlendirilemedi.

Medyan 4,1 aylık takip süresi sonunda kohortun %97'si eksitus olmuştur. Kaplan-Meier analizinde medyan OS 4,0 ay (%95 GA: 2,7–5,3), medyan PFS ise 3,9 ay (%95 GA: 2,1–5,7) olarak hesaplanmıştır (Tablo 2).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde; peritoneal metastaz varlığı daha kötü OS ile ilişkili bulunurken (HR: 3,28; $p=0,014$); karaciğer ağırlıklı metastaz (HR: 0,40; $p=0,036$), birinci basamak idame tedavisi (HR: 0,38; $p=0,025$), doz azaltımı (HR: 0,42; $p=0,029$), \geq siklus tedavi (HR: 0,35; $p=0,024$) ve 4. basamak tedaviye erişim (HR: 0,14; $p<0,001$) sağkalımı uzatan faktörler olarak öne çıkmıştır (Tablo 3).

4. TARTIŞMA

Retrospektif kohortumuzda elde edilen medyan OS (4,0 ay) ve PFS (3,9 ay) değerleri, CORRECT (OS: 6,4 ay) verilerine kıyasla düşüktür ancak literatürdeki geniş tabanlı gerçek dünya kayıt bulgularıyla (OS: 3,5–6,5 ay) tam uyum içerisindedir. Klinik denemelere kıyasla sağkalımın daha kısa kalması, gerçek yaşam pratiğindeki seçilmemiş, daha heterojen hasta grubundan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda nesnel bir yanıt gözlenmemesi ve hastalık kontrol oranının (%12,1) düşük kalması, klinik progresyon hızı yüksek olan hasta popülasyonunun yarattığı dökümantasyon kısıtlılığıyla açıklanabilir.

Doz azaltımının daha iyi OS ile ilişkili bulunması (HR: 0,40) paradoksal görünmekle birlikte REGOREAL ve REBACCA verileriyle paralellik taşımaktadır. Doz modifikasyonu yapılan hastaların ilacı daha uzun süre tolere edebilmesi ve REDOS çalışmasının da desteklediği üzere optimize edilmiş doz titrasyonunun etkinliği düşürmeden sağkalımı koruması bu durumu

açıklamaktadır. Benzer şekilde ≥ 4 siklus tamamlanması (HR: 0,25) ve ardışık 4. basamak tedaviye geçebilmek (HR: 0,13) en güçlü olumlu prognostik belirleyiciler olmuştur. Bu parametreler, hastanın genel organ fonksiyon rezervinin ve performansının korunduğunun göstergesidir. Ayrıca, ilk basamakta idame tedavisi alma öyküsü (HR: 0,34), hastalığın biyolojik olarak daha yavaş seyirli bir alt tipe ait olduğunu göstermektedir. Tersine, peritoneal karsinomatozis varlığı (HR: 3,28), literatürle uyumlu şekilde kötü prognostik faktör olarak doğrulanmıştır.

5. Sonuç

Sonuç olarak, üçüncü basamak regorafenib tedavisi gerçek dünya koşullarında mKRK hastalarında klinik denemelere kıyasla daha sınırlı ancak rehber kayıt çalışmalarıyla uyumlu bir sağkalım katkısı sunmaktadır. Tedavi öncesi idame öyküsü, proaktif toksisite yönetimi ile doz modifikasyonlarının zamanında yapılması, ≥ 4 siklusun tamamlanması ve sonraki basamak tedavilere geçiş şansının korunması, sağkalımı optimize eden kritik unsurlardır.

6. KAYNAKLAR:

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
3. Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422.
4. Tournigand C, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6. J Clin Oncol. 2004;22(2):229-237.
5. Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy (CORRECT). Lancet. 2013;381(9863):303-312.
6. Adenis A, et al. Survival, safety, and prognostic factors. Medicine. 2016;95(35):e4285.
7. Cremolini C, et al. Regorafenib or TAS-102. Oncologist. 2021;26(5):e763-e771.
8. Unseld M, et al. Real-life treatment outcomes. J Clin Med. 2019;8(12):2020.
9. Bekaii-Saab TS, et al. Regorafenib dose-optimisation (ReDOS). Lancet Oncol. 2019;20(8):1070-1082.
10. Franko J, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic. Lancet Oncol. 2016;17(12):1709-1719.

Tablo 1. Temel Hasta Özellikleri (n = 33)

Özellik	n (%)	Özellik	n (%)
Yaş, ortalama \pm SS	52,9 \pm 10,1 yıl	Primer Tümör: Rektum	12 (%36,4)
Erkek cinsiyet	21 (%63,6)	Primer Tümör: Sigmoid Kolon	8 (%24,2)
ECOG PS 0-1	33 (%100)	Primer Tümör: Çekum	6 (%18,2)
KRAS Mutant	18 (%54,5)	De Novo Metastatik	19 (%57,6)
BRAF Mutant	1 (%3,0)	Peritoneal Metastaz	8 (%24,2)
MSI PMMR	6 (%18,2)	Karaciğer Metastazı	23 (%69,7)
Önceki İdame Tedavisi	11 (%33,3)	Akciğer Metastazı	10 (%30,3)
Doz Azaltımı	12 (%36,4)	4. Basamak Tedavi	9 (%27,3)

Tablo 2. Sağkalım Sonuçları

Sonlanım Noktası	Genel Sağkalım	Progresyonsuz Sağkalım
Ortanca (ay)	4,0 (%95 GA: 2,7–5,3)	3,9 (%95 GA: 2,1–5,7)
3 aylık oran	%63,6	—
6 aylık oran	%36,4	—
12 aylık oran	%15,2	—
Olay / Toplam	32 / 33 (%97,0)	18 / 33 (%54,5)

Tablo 3. Genel Sağkalım için Tek Değişkenli Cox Regresyonu

Değişken	HR	%95 GA	p
Yaş \geq 60 - <60 yıl	0,85	0,38–1,93	0,699
Erkek - Kadın	1,08	0,51–2,28	0,834
KRAS Mutant - Wild Tip	0,70	0,34–1,44	0,333
Peritoneal Metastaz (Var - Yok)	3,28	1,27–8,47	0,014*
Karaciğer Ağırlıklı Metastaz	0,40	0,17–0,94	0,036*
1. Basamak PY/TY - SH/PH	0,92	0,45–1,89	0,829
2. Basamak PY/TY - SH/PH	0,57	0,20–1,63	0,291
Önceki İdame Tedavisi	0,38	0,16–0,88	0,025*
Doz Azaltımı (Herhangi)	0,42	0,20–0,92	0,029*
Regorafenib Siklus \geq 4	0,35	0,14–0,87	0,024*
4. Basamak Tedavi Alınması	0,14	0,04–0,41	<0,001***

* p<0,05; *** p<0,001. HR: Tehlike Oranı; GA: Güven Aralığı; PY: Parsiyel Yanıt; TY: Tam Yanıt; SH: Stabil Hastalık; PH: Progresif Hastalık.

POSTER SUNUM 01

TRASTUZUMAB TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GELİŞEN VE HER2 AMPLİFİKASYONU DEVAM EDEN METASTATİK MİDE ADENOKARSİNOMU OLGUSU

Sati Sena Çoraoğlu¹, Okan Avcı¹

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tekirdağ

AMAÇ:Metastatik mide adenokarsinomunda HER2 pozitiflik, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Trastuzumab temelli tedavi sonrası progresyon gelişen hastalarda HER2 durumunun devamlılığı ve bunun tedaviye etkisi güncel tartışma konularındandır. Bu olguda, trastuzumab tedavisi altında progresyon gelişmesine rağmen HER2 amplifikasyonunun devam ettiği metastatik mide kanseri hastasının sunulması ve yeniden biyopsinin klinik öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:Şubat 2025 tarihinde metastatik mide adenokarsinomu tanısı alan hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı anında karaciğer metastazı mevcut olup tümör dokusunda immünohistokimyasal olarak HER2 3+ düzeyinde güçlü komplet membranöz boyanma saptandı ve dual in situ hibridizasyon yöntemi ile HER2 amplifikasyonu doğrulandı. Hastaya trastuzumab içeren birinci basamak kemoterapi başlandı. İzlem sürecinde radyolojik değerlendirmeler ve progresyon sonrası yeniden biyopsi sonuçları analiz edildi.

BULGULAR: Tedavi sürecinde sitotoksik ajanlara bağlı intolerans gelişmesi nedeniyle kemoterapi rejimi modifiye edilerek trastuzumab temelli tedaviye devam edildi. İzlemede karaciğer metastazlarında parsiyel yanıt gözlenirken, mide fundus/kardiya bölgesinde progresyon saptandı. Progresyon alanından alınan biyopsi adenokarsinom ile uyumlu olup HER2 immünohistokimyasal olarak 3+ pozitif bulundu. Böylece progresyona rağmen HER2 amplifikasyonunun devam ettiği gösterildi. Hastanın klinik durumu stabil olup takipleri sürmektedir.

SONUÇ:Trastuzumab tedavisi altında progresyon gelişen metastatik mide kanseri hastalarında HER2 kaybı sık görülen bir durum olmakla birlikte, bazı hastalarda HER2 ekspresyonu devam edebilmektedir. Bu olgu, progresyon gelişen hastalarda yeniden biyopsi yapılmasının ve HER2 durumunun tekrar değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. HER2 pozitifliğinin devam ettiğinin gösterilmesi, trastuzumab deruxtecan gibi yeni nesil hedefe yönelik tedavilerin kullanımına olanak sağlayarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımını desteklemektedir.

KAYNAKLAR:

1. 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;376:687-697.
2. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600:727-730.
3. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2419-2430.

4. Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, et al. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer after trastuzumab-based therapy. *Gastric Cancer*. 2016;19:118-125.

POSTER SUNUM 02

KRAS G12C MUTASYONLU REKTUM KARSİNOMU OLGUSUNDA ANTI-VEGF TEDAVİNİN PROGNOZA KATKISI

Safiye Selcen VİCDANLI1, Metin ÖZKAN2

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kayseri

2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kayseri

GİRİŞ: Inoperabl metastatik kolorektal kanser (mCRC) için başlangıç tedavisini hastanın genel durumu ve eşlik eden hastalıkları, tümör biyomarker durumu (RAS ve BRAF mutasyonları, dMMR/MSI-H), primer tümörün yeri ve tedavi amacına göre seçiyoruz. EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikorlardan elde edilen fayda, tümöründe mutasyona uğramış RAS genleri bulunmayan hastalarla sınırlıdır . Primer tümörün yeri, EGFR inhibitörlerinin etkinliğini etkileyen bir diğer faktördür ve sol taraflı kolon tümörleri ile sınırlıdır. Biz de başlangıçta ras wild tip olarak düşünülüp tedavisine panitumumab eklenen; yanıt alınamayınca direnç genlerine tekrar bakılan bir vaka sunuyoruz.

OLGU: 56 yaşında kadın hasta yaklaşık 3 yıl önce rektal kanama şikayeti ve sağ böğür ağrısı ile başvurdu. Yapılan batın CT de rektosigmoid bileşkede yaklaşık 6.5 cm lik segmenti tutan kitle lezyonu tespit edildi. Kolonoskopi de anal kanal giriminden 17-18. Cm de lümeni çepeçevre saran proksimale geçişe izin vermeyen ülserovejetan kitle vardı. Biyopsi sonucu rektum adenokarsinom olarak geldi.

Başlangıçta primere operasyon önerilmişti ancak operasyon anında laparoskopiyile inoperabl kabul edildi. Sağ üreterde invazyonu olan hastaya stent takıldı. Genetik panel gönderilip, Folfiri tedavisi başlanmıştı.

Ras neg , braf neg, msi-s, cerbb2 neg olunca tedaviye panitumumab eklendi.3 kür sonra görüntüler stabildi ancak yanıt yeterli değildi. Kemoterapi protokolü folfirinox+ cetuximab şeklinde değiştirildi. 4 kür aldı.

İleus nedeniyle opere oldu. Postop patolojisi rektum adenokarsinom olarak geldi. Tümör çapı 3,8*1,8*1,4cm ve serozaya invazeydi. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyonu vardı. Radial cerrahi sınırdaki tümör devam ediyordu. 1/19 metastatik lenf nodu vardı (EVRE 3 a)

4 kür daha xelox kemoterapisi ve radyoterapi aldı. Brid ileus ile 09/25 te tekrar opere oldu. Patolojide malignite yoktu.

Ocak 2026 da kontrol pet ct de Karaciğer metastazı, akciğer metastazı, subdiafragmatik nodüller, pelvik kitle implant? Presakral alan , mezenterde implantlar görüldü. Belirgin progresyon olunca somatik gen paneli tekrar gönderildi.

Kras12c mutasyonu ve tp53 mutasyonu tespit edildi. Tedaviye bevacizumab eklendi. İrinox bevacizumab başlandı. Son kontrollerinde yanıtı olan hastanın tedavisi devam ediyor.

TARTIŞMA:Panitumumab, epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR, HER1, c-ErbB-1) spesifik olarak bağlanan ve epidermal büyüme faktörünün (EGF) ve diğer ligandların bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eden rekombinant insan IgG2 monoklonal antikorudur. EGFR'ye bağlanma, hücre içi tirozin kinazların fosforilasyonunu ve aktivasyonunu bloke ederek hücre sağkalımını, büyümesini, proliferasyonunu ve dönüşümünü inhibe eder (1).

EGFR sinyal iletimi, KRAS ve NRAS vahşi tip aktivasyonuna yol açabilir; RAS mutasyonlu hücreler EGFR inhibisyonundan etkilenmemiş gibi görünmektedir(2). KRAS G12C mutasyonlu metastatik kolorektal kanserde, EGFR aktivasyonu, KRAS G12C inhibisyonuna karşı bir direnç

mekanizmasıdır. Hayvan kolorektal tümör modellerinde, panitumumab ve sotorasib kombinasyonu, tek başına kullanılan ajanlara kıyasla artmış antitümör aktivitesi göstermiştir.

Bevacizumab, vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) bağlanan ve onu nötralize eden, böylece endotelyal reseptörler Flt-1 ve KDR ile ilişkisini engelleyen rekombinant, insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. VEGF bağlanması anjiyogenezi ve endotel proliferasyonunu başlatır. Mikrovasküler büyüme inhibisyonunun, tüm dokuların (metastatik doku dahil) progresyonunu yavaşlattığı düşünülmektedir(3).

Sonuç olarak, planlanan tedaviye beklenen yanıt alınmadığında, tedaviyi tekrar gözden geçirip, direnç mutasyonlarını düşünüp gen panellerinin kontrollerini görmek tedavimizi tekrar düzenlemek, progresyona oldukça katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R ve diğerleri. Metastatik kolorektal kanserli hastaların yönetimi için ESMO konsensus kılavuzları. *Ann Oncol* 2016; 27:1386.
2. Fakih M, Tu H, Hsu H, ve diğerleri. KRAS p.G12C mutasyonlu veya diğer KRAS mutasyonlu metastatik kolorektal kanserli hastalarda özelliklerin ve tedavi sonuçlarının gerçek dünya çalışması. *Onkolog* 2022; 27:663.
3. Ahmadizar F, Onland-Moret NC, de Boer A, Liu G, Maitland-van der Zee AH. Kanser hastalarında adjuvan tedavi ajanlarına bevacizumab eklenmesinin etkinlik ve güvenlik değerlendirmesi: randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesi ve meta-analizi. *PLoS One* . 2015;10(9):e0136324. doi:10.1371/journal.pone.0136324 [PubMed 26331473]

POSTER SUNUM 03

SPLENİK FLEKSURA YERLEŞİMLİ MSI-H METASTATİK KOLON KANSERİNDE KEMOTERAPİ SONRASI ÜÇÜNCÜ BASAMAKTA PEMBROLİZUMAB İLE TAM METABOLİK YANIT: OLGU SUNUMU

Hülya Arslan Kar¹, Mehmet Beşiroğlu¹

¹*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul*

GİRİŞ: Metastatik kolorektal kanser (mKRK), moleküler heterojenitesi nedeniyle farklı klinik davranışlar sergileyen bir hastalıktır (1). Mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ve mismatch repair defektli (dMMR) tümörler, artmış tümör mutasyon yükü ve neoantijen oluşumu nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlı bir alt grup oluşturmaktadır (2). KEYNOTE-177 faz 3 çalışmasında pembrolizumabın MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserde birinci basamak tedavide kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir (3). Bununla birlikte immünoterapinin ileri basamaklardaki etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır (4). Bu olguda, kemoterapi sonrası progresyon gelişen MSI-H metastatik kolon kanserinde üçüncü basamakta başlanan pembrolizumab ile elde edilen tam metabolik yanıtın sunulması amaçlanmıştır.

OLGU: Elli üç yaşında erkek hasta, 04/2021 tarihinde sol yan ağrısı, karın ağrısı ve kabızlık şikayetleri ile başvurdu. 04/2021 tarihinde yapılan batın ultrasonografisinde splenik fleksura düzeyinde yaklaşık 84 mm lobüle kontürlü lezyon ve pseudo-kidney görünümü saptandı. Aynı ay yapılan kolonoskopide lümeni tama yakın obstrükte eden tümöral oluşum izlendi ve biyopsi sonucu adenokarsinom olarak raporlandı. Tanı anında CEA 2 ng/mL ve CA 19-9 57 U/mL idi.

05/2021 tarihinde yapılan kontrastlı batın bilgisayarlı tomografisinde splenik fleksura yerleşimli kitle ve karaciğer metastazı saptandı. Bunun üzerine 03.05.2021 tarihinde sol hemikolektomi ve eş zamanlı karaciğer metastazektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede müsinöz ve taşlı yüzük hücreli komponent içeren adenokarsinom saptandı; tümör pT3N2bM1 evresinde olup 60 lenf nodunun 31'inde metastaz mevcuttu ve lenfovasküler ile perinöral invazyon izlendi. İmmünohistokimyasal inceleme MSI-H ile uyumlu bulundu ve moleküler analizde KRAS mutasyonu saptandı.

Hasta 06/2021 tarihinde FOLFOX ve bevacizumab tedavisi aldı. 09/2021'de yapılan PET-CT'de karaciğer lezyonları stabil, peritoneal tutulumlar regrese olarak değerlendirildi. 01/2022'de progresyon saptanması üzerine ikinci basamak FOLFIRI ve bevacizumab başlandı. Bu tedavi ile yaklaşık 17 aylık progresyonsuz sağkalım sağlandı, ancak 09/2023'te progresyon gelişti. MSI-H olması nedeniyle 11/2023'te pembrolizumab tedavisi başlandı. Dördüncü kür sonrası 02/2024'te yapılan PET-CT'de belirgin yanıt elde edildi. Aynı dönemde karaciğer metastazlarına yönelik TACE ve radyofrekans ablasyon uygulandı ve immünoterapiye devam edildi. Takip PET-CT incelemelerinde parsiyel yanıt izlenen hastada 05/2025 itibarıyla tam metabolik yanıt elde edildi ve son görüntülemelerde nüks veya metastaz lehine bulgu saptanmadı. Hastanın CEA ve CA 19-9 düzeylerindeki değişim **Grafik 1** ve **Grafik 2**'de gösterilmiştir. Hasta halen pembrolizumab tedavisi altında izlenmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanser, yüksek tümör mutasyon yükü nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlı bir tümör alt grubudur (2). KEYNOTE-177 faz 3 çalışmasında pembrolizumabın birinci basamakta kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir (3). Bu çalışma sonucunda

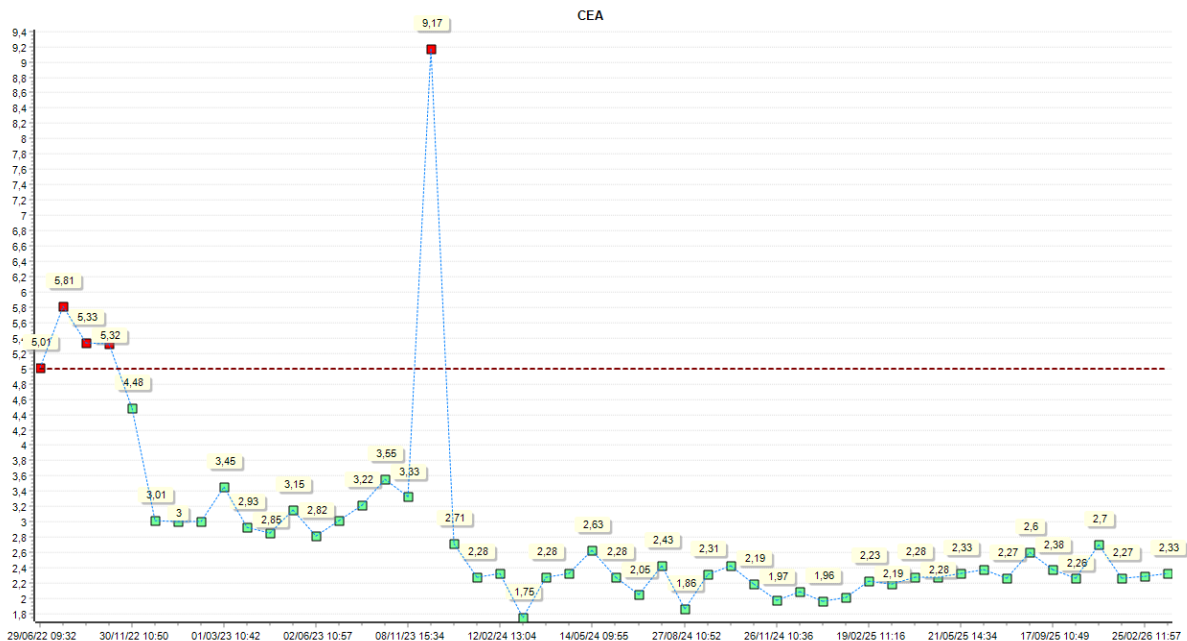
pembrolizumab MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserde standart tedavi seçenekleri arasına girmiştir (3).

İmmünoterapinin ileri basamak kullanımı ile ilgili veriler daha sınırlı olmakla birlikte, faz II çalışmalarında MSI-H/dMMR kolorektal kanser hastalarında PD-1 inhibitörleri ile kalıcı yanıtlar elde edilebildiği bildirilmiştir (4). Sunulan olguda iki basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişmesine rağmen üçüncü basamakta başlanan pembrolizumab ile yanıt elde edilmesi, bu veriler ile uyumludur (4).

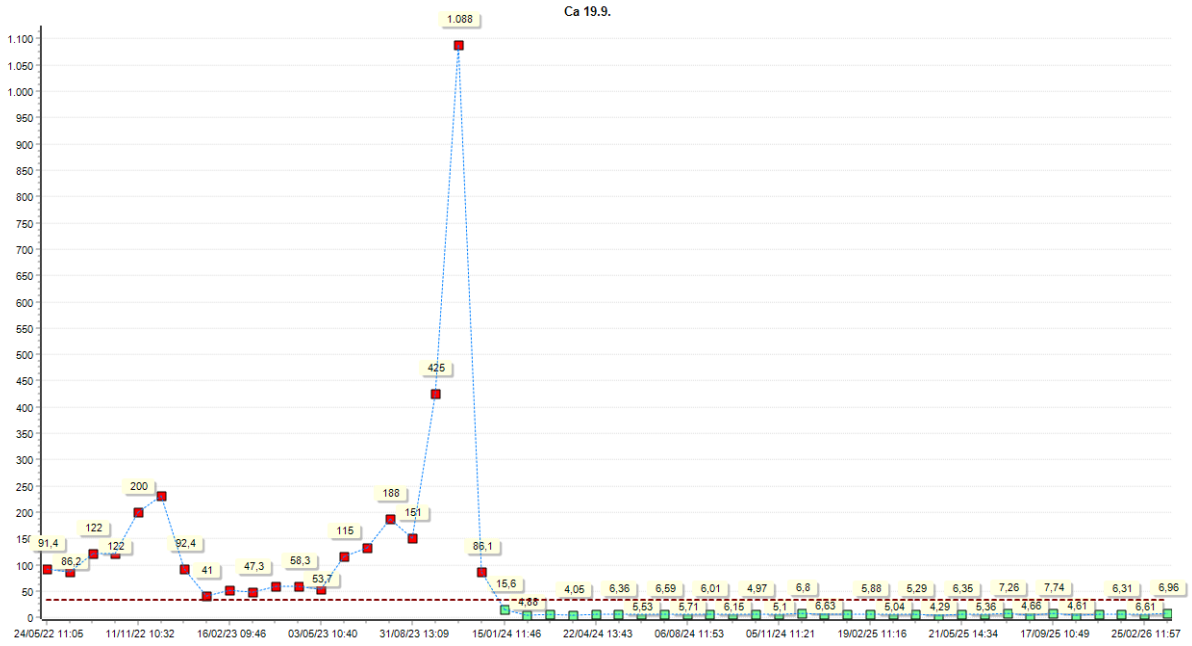
Sonuç olarak, MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserde immünoterapi hem erken basamakta hem de uygun hastalarda ileri basamaklarda etkili bir tedavi seçeneği olup uzun süreli yanıt sağlayabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: MSI-H, kolorektal kanser, pembrolizumab, immünoterapi, metastatik kolon kanseri

Grafik 1: CEA seyri



Grafik 1: Ca 19-9 seyri



KAYNAKLAR:

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii1–9.
2. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138:2073–87.
3. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2020;383:2207–18.
4. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab in MSI-H colorectal cancer. J Clin Oncol. 2018;36:773–9.

POSTER SUNUM 04

LEPTOMENİNGEAL METASTAZ İLE PREZENTE OLAN MİDE KANSERİ: OLGU SUNUMU

İlknur Deliktaş Onur

Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH,

GİRİŞ: Leptomeningeal metastaz (LM), solid tümörlerde nadir görülen ancak kötü prognoz ile ilişkili bir durumdur. Mide kanserinde leptomeningeal tutulum oldukça nadirdir ve genellikle ileri evre hastalıkta ortaya çıkar. Bu olgu, mide kanserinin ilk prezantasyonu olarak leptomeningeal metastazın nadir bir örneğini sunmaktadır.

OLGU: 45 yaşında kadın hasta, baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bulanıklığı şikayetleri ile başvurdu. Nörolojik muayenede ense sertliği ve bilateral papil ödem saptandı. Beyin MR görüntülemesinde leptomeningeal kontrast tutulumu izlendi. Lomber ponksiyon ile alınan BOS sitolojisinde malign hücreler saptandı. Primer odak araştırılması kapsamında yapılan üst gastrointestinal endoskopide mide korpusunda ülserovejetan kitle tespit edildi. Biyopsi sonucu adenokarsinom olarak raporlandı. İmmünohistokimyasal incelemede mikrosatellit stabil (MSS), PD-L1 CPS skoru <1 olarak belirlendi. Cerb2 Skor 3 idi, FISH ile de pozitiflik saptandı. Hastanın tedavisine kraniyospinal radyoterapi ile başlandı. Takibinde sistemik tedavisi Folfox-trastuzumab şeklinde düzenlendi. Folfox-trastuzumab ile yaklaşık 3 aylık progresyonsuz sağkalım saptanan hasta ECOG performans 3 olduğu için ikinci basamak tedavi alamadı ve 4 aylık genel sağkalım sonucunda vefat etti.

TARTIŞMA:Mide kanserine bağlı leptomeningeal metastaz oldukça nadirdir, genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Lokal tedavilerin leptomeningeal metastazlarda etkinliği kanıtlanmamıştır. Bunun yanında HER2 mutasyonu saptanan meme kanseri hastalarında beyin metastazı ve leptomeningeal sıklığının arttığı bilinmektedir.¹ Literatürde HER2 mutant mide ve kolon adenokarsinom vakalarında da beyin metastaz sıklığının arttığına dair kanıtlar mevcuttur.^{2,3} Vakamız aynı şekilde leptomeningeal metastazların da HER2 mutant mide kanseri vakalarında saptanabileceğini gösteren nadir bir olgudur.

SONUÇ: Leptomeningeal metastaz, mide kanserinin nadir ancak önemli bir prezantasyon şeklidir. Tedavisi ve yönetilmesi oldukça zor, sağkalımın ise kısa olduğu vakalardır.

KAYNAKLAR:

1. Rostami, Rezvan, et al. "Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review." *Journal of neuro-oncology* 127.3 (2016): 407-414.
2. Ghidini, Michele, et al. "Clinical outcome and molecular characterization of brain metastases from esophageal and gastric cancer: a systematic review." *Medical Oncology* 34.4 (2017): 62.
3. Christensen, Troels Dreier, et al. "Systematic review: brain metastases from colorectal cancer—incidence and patient characteristics." *BMC cancer* 16.1 (2016): 260.

POSTER SUNUM 05

PARANEOPLASTİK MEMBRANÖZ NEFROPATİ ZEMİNİNDE METASTATİK KOLOREKTAL ADENOKARSİNOM: NEFROTİK SENDROMUN SİSTEMİK TEDAVİ ALGORİTMASINI ŞEKİLLENDİRDİĞİ BİR OLGU SUNUMU

Turgut Gürer, Mehmet Beşiroğlu

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul,

Özet

AMAÇ: Membranöz nefropati (MN), erişkinde nefrotik sendromun başlıca nedenlerinden biri olup olguların yaklaşık %10–20'sinde altta yatan bir malignite ile ilişkilidir; özellikle 50 yaş üzeri olgularda gastrointestinal sistem maligniteleri öne çıkar (Lefaucheur ve ark., 2006: 1510). Bu sunumda, iki yıl boyunca klinik ve laboratuvar tetkikleriyle primer MN tanısı olarak izlenen bir hastada geç tanınan paraneoplastik etiyolojinin ve seyirde değişen proteinüri düzeyinin metastatik kolorektal kanserde sistemik tedavi seçimini — özellikle proteinüri-rehberli anti-VEGF kullanımını — nasıl şekillendirdiğini tartışmak amaçlanmıştır.

BULGULAR: Kırk dokuz yaşında ek hastalığı olmayan erkek hasta, 2023'te klinik ve laboratuvar tetkikleriyle MN tanısı olarak Ponticelli rejimi (alternan steroid–siklofosamid, 6 ay) almıştı. Ocak 2025'te B semptomları ve nüks proteinüri (4,68 g/gün) ile başvuran hastanın PET/BT'sinde splenik fleksurada SUVmax 19,1 yoğunluklu primer odak ve servikal–mediastinal–paraaortik yaygın lenfadenopati saptandı; kolonoskopi ve immünohistokimya (CDX2/SATB2/CK20+) tanıyı kolorektal adenokarsinom olarak doğruladı. Genişletilmiş profilde KRAS/NRAS/BRAF wild-type, MMR korunmuş (MSS), HER2 negatifti. Birinci basamakta FOLFOX–setuksimab ile metastatik istasyonlarda kısmi yanıt elde edildi; eş zamanlı proteinüri 4,68 g/gün'den belirgin biçimde geriledi ve bu seyir paraneoplastik etiyolojiyi destekledi. İleus nedeniyle uygulanan acil sol hemikolektomi ve karaciğer metastazektomisi sonrası primer tümör mikropapiller varyant adenokarsinom olarak (Ryan tümör regresyon skoru 0/3, ypT4aN1bM1) raporlandı. Postoperatif takipte son spot proteinüri 279 mg/g düzeyine indiğinden ikinci basamakta proteinüri-rehberli protokolle FOLFIRI–bevasizumab eklenmesi; izlemde proteinürinin 3 g/gün üzerine çıkması halinde bevasizumabın kesilerek setuksimab–FOLFIRI'ye dönülmesi planlandı (Eremina ve ark., 2008: 1129; Wu ve ark., 2010: 1381). Ancak hasta planlanan tedaviyi alamadan 29.10.2025'te kaybedildi.

SONUÇ: Açıklanamayan ya da tedaviye dirençli erişkin MN olgularında eşlik eden malignite taramasının yapılması elzemdir; sistemik antineoplastik tedavi paraneoplastik glomerülopatinin gerilemesinde de etkin olabilmektedir (Hoxha ve ark., 2016: 1995). Anti-VEGF kullanımını katı bir kontrendikasyon değil, proteinüri-rehberli dinamik bir karardır: nefrotik sendromun gerilediği olgularda dikkatli izleme bevasizumab uygulanabilir; proteinüri yeniden eşik üzerine çıkarsa anti-EGFR temelli rejime dönüş mümkündür. Bu yaklaşım onko-nefroloji iş birliğini zorunlu kılmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Paraneoplastik membranöz nefropati, nefrotik sendrom, metastatik kolorektal kanser, bevasizumab kontrendikasyonu, onko-nefroloji.

1. GİRİŞ:

1.1. Erişkin Membranöz Nefropatisinde Paraneoplastik Etiyoloji

Membranöz nefropati (MN), erişkinde nefrotik sendromun en sık nedenlerinden biri olup yetişkin olguların yaklaşık %75–80'i primer (idiyopatik), kalan %20–25'i ise sekonderdir; sekonder grubun önemli bir bölümünü altta yatan bir malignite ile ilişkili paraneoplastik MN oluşturur (Lefaucheur ve ark., 2006: 1510). Paraneoplastik MN'de en sık eşlik eden tümör tipleri akciğer ve gastrointestinal sistem maligniteleridir; sıklık 50 yaş üzeri olgularda anlamlı biçimde artar (Lefaucheur ve ark., 2006: 1510). Antikor temelli ayırmda fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) çoğunlukla primer MN ile ilişkilendirilirken (Beck ve ark., 2009: 11), trombospodin tip-1 domain-içeren protein 7A (THSD7A) pozitifliği malignite ile güçlü birliktelik göstermiştir (Hoxha ve ark., 2016: 1995). Güncel KDIGO 2021 kılavuzu, klinik kuşkuda PLA2R/THSD7A serolojisinin değerlendirilmesini ve erişkin MN olgularında yaşa uygun malignite taramasının ihmal edilmemesini önermektedir (Rovin ve ark., 2021: S1).

1.2. Anti-VEGF Tedavisinin Renal Toksikite Profili

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolağı podositlerin yapısal ve işlevsel bütünlüğü için kritiktir; anti-VEGF tedaviler proteinüri, hipertansiyon ve trombotik mikroanjyopati gibi spesifik renal toksisitelere yol açabilir (Eremina ve ark., 2008: 1129; Wu ve ark., 2010: 1381). Bevasizumab başta olmak üzere VEGF-hedefli ilaçlar için klinik pratikte proteinüri ≥ 2 g/gün eşliğinde tedavi kesintisi önerilmekte, kalıcı nefrotik düzey proteinüride ise tedavi kalıcı olarak sonlandırılmaktadır. Buna karşın paraneoplastik glomerülopatinin sistemik kemoterapi ile gerilediği olgularda proteinüri-rehberli yaklaşım ile bevasizumabın seçili hastalarda dikkatli izleme uygulanabileceği önerilmektedir.

1.3. Metastatik Kolorektal Kanserde Tedavi Algoritması

Metastatik kolorektal kanserde (mKRK), RAS/BRAF wild-type sol-yerleşimli hastalıkta birinci basamak tedavi setuksimab veya panitumumab gibi anti-EGFR temelli kombinasyonlardır (Van Cutsem ve ark., 2009: 1408; Heinemann ve ark., 2014: 1065). İkinci basamakta ise birinci basamağa anti-EGFR almış hastalarda bevasizumab ile devam edilmesi standart bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ancak nefrotik sendromu olan olgularda bu seçenek ortadan kalkmakta ve seçenek yelpazesi anti-EGFR temelli rejimlerle sınırlı kalmaktadır (Cosmai ve ark., 2016: 515).

2. OLGU SUNUMU

2.1. Özgeçmiş ve Membranöz Nefropati Sürecinin Yönetimi

Kırk dokuz yaşında, ek hastalığı ve sigara öyküsü olmayan erkek hasta 2023 yılında nefrotik düzeyde proteinüri (yaklaşık 4 g/gün), hipoalbuminemi ve periferik ödem ile başvurmuştur. Dış merkezde klinik ve laboratuvar tetkikleri ile membranöz nefropati tanısı olarak altı ay süreyle Ponticelli rejimi (alternan aylık intravenöz/oral metilprednizolon ve siklofosamid) uygulanmıştır. Tedavi sonrasında proteinürisi kısmen gerileyen hasta düzenli takipte izlenmiştir.

2.2. Klinik Tablonun Değişmesi ve Görüntüleme Bulguları

Ocak 2025'te kilo kaybı, gece terlemesi ve nüks eden proteinüri yakınmalarıyla nefroloji servisinde değerlendirilen hastanın 24 saatlik proteinürisi 4,68 g/gün ölçülmüştür. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopatiler saptanmış; endobronşiyal ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS-TBNA) malign epitelyal tümör infiltrasyonu olarak raporlanmıştır (TTF-1, p40, CK7, CD56 ve INSM-1 negatif). 29.01.2025 tarihli pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) incelemesinde splenik fleksurada SUVmax 19,1 yoğunluklu duvar kalınlaşması ile uyumlu primer odak; sol servikal–supraklavikuler (SUVmax 30,7), mediastinal–hiler (SUVmax 14,6) ve batin paraaortik–iliak (SUVmax 17,0) yaygın patolojik lenfadenopati ile bilateral pulmoner milimetrik nodüller saptanmıştır. Beyin manyetik rezonans incelemesi normaldir.

2.3. Histopatolojik ve Moleküler Tanı

Kolonoskopide inen kolonda obstrüktif ülseroinfiltratif kitle görülmüş; biyopside orta derecede diferansiye adenokarsinom tanılanmıştır. Sol supraklavikular lenf nodundan yapılan tru-cut biyopside adenokarsinom infiltrasyonu izlenmiş, immünohistokimyasal incelemede CDX2, SATB2 ve CK20 boyamaları pozitif bulunarak kolorektal orijin doğrulanmıştır. Genişletilmiş moleküler analizde KRAS, NRAS ve BRAF gen mutasyonları saptanmamış (wild-type), tümör mismatch-repair (MMR) proteinleri korunmuş (MSS) ve HER2 immünohistokimyası 2+ saptanırken floresan in-situ hibridizasyon (FISH) negatif (HER2/CEP17 oranı 1,84) bulunmuştur.

2.4. Birinci Basamak Sistemik Tedavi ve Yanıt Değerlendirmesi

24.02.2025 tarihinde 24 saatlik proteinürisi 4,68 g/gün olan hastada birinci basamak FOLFOX (5-florourasil, lökovorin, oksaliplatin) tedavisi başlatılmıştır. 07.05.2025'te (3. kürün ikinci seansı) genişletilmiş moleküler profilin tamamlanmasıyla rejime setuksimab eklenmiştir. 28.05.2025'te yapılan ara değerlendirme PET/BT'sinde tüm metastatik istasyonlarda belirgin morfolojik ve metabolik regresyon (kısmi yanıt) izlenmiştir; servikal lenfadenopati en uzun çapı 17 mm'den 6 mm'ye, mediastinal odaktaki SUVmax 14,6'dan 5,2'ye, pulmoner nodüller 9 mm'den 4 mm'ye, batin lenfadenopati SUVmax 16,0'dan 1,7'ye ve primerdeki SUVmax 10,7'den 5,9'a gerilemiştir. Eş zamanlı 24 saatlik proteinürisi 4,68 g/gün'den 2 g/gün altına ve son ölçümlerde spot 281 mg/g düzeyine inmiştir; bu seyir paraneoplastik etiyolojiyi destekleyen önemli bir dolaylı kanıt olarak yorumlanmıştır. Tedavi sürecinde G2–3 setuksimab ilişkili akneiform döküntü ve oksaliplatin ilişkili G2 periferik nöropati gelişmiş; oksaliplatin dozu 160 mg'dan 120 mg'a azaltılmıştır.

2.5. Cerrahi Yönetim ve Patolojik Yanıt

Ağustos–Eylül 2025'te ileus tablosu gelişen hastaya 05.09.2025'te acil sol hemikolektomi ve uç transvers kolostomi (Hartmann prosedürü) uygulanmış; intraoperatif olarak tespit edilen karaciğer segment 6 lezyonuna eş zamanlı metastazektomi (R0) yapılmıştır. Cerrahi patolojide splenik fleksura yerleşimli mikropapiller varyant adenokarsinom (Grade 2/4) raporlanmıştır; tümör subserozaya ulaşmış (pT4a), 16 lenf nodunun 5'inde metastaz izlenmiş (pN1b), bir tümör depoziti, ekstramural lenfovasküler invazyon ve karaciğer segment 6 metastazı belgelenmiştir. Ryan tümör regresyon skoru 0/3 olup primer tümörde sistemik tedaviye yanıt saptanmamıştır. Final patolojik evre ypT4a N1b M1 olarak raporlanmıştır.

2.6. İkinci Basamak Tedavi Planlaması ve Klinik Sonuç

İkinci basamak tedavi planlamasında, postoperatif takipte son spot proteinürisinin 279 mg/g düzeyine inmiş olması belirleyici olmuştur. Nefrotik sendrom öyküsü göz önünde bulundurularak proteinüri-rehberli bir protokol oluşturulmuş; proteinürinin 3 g/gün altında kaldığı süre boyunca FOLFIRI–bevasizumab kombinasyonunun verilmesi, izlemde proteinürinin 3 g/gün üzerine çıkması halinde bevasizumabın kesilerek anti-EGFR (FOLFIRI–setuksimab) tedavisine dönülmesi öngörülmüştür (Wu ve ark., 2010: 1381). Ancak hasta planlanan ikinci basamak tedaviyi başlatmadan 29.10.2025 tarihinde kaybedilmiştir. Tanıdan ölüme kadar geçen toplam süre yaklaşık dokuz aydır.

3. TARTIŞMA

3.1. Erişkin Membranöz Nefropatisinde Tanı Yaklaşımı ve Paraneoplastik Etiyoloji

Sunulan olgu, paraneoplastik MN'nin yıllar sonra tanınmasının klinik bedeli, sistemik antineoplastik tedavinin glomerulopati üzerindeki dolaylı tedavi edici etkisi ve değişen proteinüri düzeyinin mKRR'da tedavi algoritmasını nasıl şekillendirdiği gibi birbirleriyle iç içe geçen üç ana eksenle öğretici özellikler taşımaktadır. Erişkin MN olgularının yaklaşık %20–25'inde sekonder etiyoloji bulunduğu ve özellikle 50 yaş üzeri olgularda gastrointestinal sistem malignitelerinin önde gelen tetikleyiciler arasında olduğu bilinmektedir (Lefaucheur ve ark., 2006: 1510). Olgumuzda 2023'te klinik ve laboratuvar tetkikleri ile primer MN tanısı konularak Ponticelli rejimi başlanmıştır. Güncel KDIGO 2021 kılavuzu, MN tanısı konulan erişkinlerde —özellikle 50 yaş üzeri ve klinik kuşkulu

olgularda— eşlik eden malignite taramasının ihmal edilmemesini güçlü biçimde önermektedir (Rovin ve ark., 2021: S1). Bu olgu, sistemik tetkikin geç dönemde yapılmasının paraneoplastik etiolojinin geç tanınmasına yol açabileceğini örneklemektedir.

3.2. Antikor Profillemesi: PLA2R ve THSD7A

Antikor profillemesi de paraneoplastik kuşkunun şiddetlendirilmesinde önemli bir araçtır. PLA2R, primer MN olgularının %70–80'inde pozitifdir ve daha çok idiyopatik formla ilişkilendirilirken (Beck ve ark., 2009: 11), THSD7A pozitif olguların önemli bir bölümünde aktif veya geç ortaya çıkan malignite saptanmıştır (Hoxha ve ark., 2016: 1995). Bu nedenle erişkin MN olgularında PLA2R ve mümkünse THSD7A serolojilerinin tanı anında değerlendirilmesi, gizli paraneoplastik MN olgularının erken tespitinde değerlidir.

3.3. Paraneoplastik Glomerülopatinin Tedavi Yanıtıyla Birlikte Gerilemesi

Olgumuzda birinci basamak FOLFOX–setuksimab ile metastatik istasyonlarda kısmi yanıt sağlanırken, eş zamanlı 24 saatlik proteinüri 4,68 g/gün'den subnephrotik düzeye gerilemiştir. Sistemik antineoplastik tedavi ile glomerülopatinin paralel iyileşmesi, paraneoplastik MN için tanımlanmış klasik bir bulgudur ve hem tanısal hem de prognostik değer taşır (Lefaucheur ve ark., 2006: 1510; Hoxha ve ark., 2016: 1995). Bu nedenle paraneoplastik MN'de "en iyi nefrolojik tedavinin" çoğunlukla altta yatan tümörün etkin tedavisi olduğu kabul edilmektedir.

3.4. Nefrotik Sendrom ve Anti-VEGF Kontrendikasyonu: Tedavi Seçimine Etkisi

Klinik tablonun en zorlayıcı yönü ise ikinci basamak tedavi planlamasında ortaya çıkmıştır. RAS/BRAF wild-type sol-yerleşimli mKRRK'da güncel kılavuzlar birinci basamağa anti-EGFR almış hastalarda ikinci basamakta FOLFIRI–bevasizumab kombinasyonunu güçlü biçimde önermektedir (Heinemann ve ark., 2014: 1065). Ancak anti-VEGF ajanlar podosit homeostazını bozarak proteinüri, trombotik mikroanjyopati ve hızlanmış renal disfonksiyona yol açabilmektedir (Eremina ve ark., 2008: 1129). Wu ve arkadaşlarının metaanalizi, bevasizumab tedavisinin tüm dereceler için proteinüri rölatif riskini yaklaşık iki kat, ileri derece (G3–4) proteinüri riskini ise dört kat artırdığını göstermiştir (Wu ve ark., 2010: 1381). Klinik pratikte ürün bilgisi, proteinürinin ≥ 2 g/gün üzerinde olduğu hastalarda tedavi kesintisini, nefrotik sendromu olan hastalarda ise kalıcı kesilmeyi önermektedir. Bu öneriler genel popülasyon için geçerli olmakla birlikte, paraneoplastik glomerülopatinin sistemik kemoterapi ile gerilediği olgularda dinamik bir yaklaşım benimsenebilir. Olgumuzda postoperatif son spot proteinürininin 279 mg/g düzeyine inmesi üzerine, proteinüri-rehberli bir protokol planlanmış; proteinürininin 3 g/gün altında kaldığı süre boyunca FOLFIRI–bevasizumab uygulanması, proteinürininin yeniden eşik üzerine çıkması durumunda bevasizumabın kesilerek FOLFIRI–setuksimab tedavisine dönülmesi öngörülmüştür. Bu yaklaşım, anti-VEGF kullanımının katı bir kontrendikasyondan çok proteinüri-rehberli dinamik bir karar olduğunu vurgulamaktadır. Hasta planlanan ikinci basamak tedaviyi alamadan kaybedilmiştir.

3.5. Hasta Yanıt Heterojenitesi ve Mikropapiller Varyant Adenokarsinomu

Bu olgu aynı zamanda mKRRK'da hasta yanıt heterojenitesinin de çarpıcı bir örneğini sunmaktadır: metastatik istasyonlarda kısmi yanıt elde edilirken primer tümörde Ryan 0/3 yanıtı bulgu saptanmıştır. Mikropapiller varyantın daha agresif klinik seyirle ilişkilendirildiği, lenfovasküler invazyon ve nodal metastaz eğiliminin yüksek olduğu bilinmektedir; bu varyantın kemoterapi direncine de katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu nedenle olgumuzda hastalık seyrinin hızlı oluşunda mikropapiller histolojinin de katkısı bulunabilir.

3.6. Onko-Nefroloji İş Birliğinin Yeri

Onko-nefroloji disiplini, kanser tedavisi alan hastalarda eşlik eden böbrek hastalıklarının tanı ve yönetimini hedefleyen multidisipliner bir alandır (Cosmai ve ark., 2016: 515). Olgumuz, paraneoplastik glomerülopatinin tanınmasından proteinüri-rehberli anti-VEGF kullanım kararının verilmesine kadar her aşamada onko-nefrolojik bakışın klinik kararları nasıl yönlendirebileceğini

göstermektedir. Erişkin MN olgularında tanı anında yaşa uygun malignite taraması ile mümkünse PLA2R/THSD7A serolojisinin değerlendirilmesi, hem gereksiz immünoşüpresyondan kaçınılmasını hem de altta yatan malignitenin erken yakalanmasını sağlayabilir.

4. SONUÇ

Bu olgu üç ana çıkarımı vurgulamaktadır. Birincisi, açıklanamayan veya tedaviye dirençli erişkin nefrotik sendromda paraneoplastik etiyoloji mutlaka düşünölmeli ve sistemik tetkik ile yaşa uygun malignite taraması ihmal edilmemelidir. İkincisi, paraneoplastik MN'de altta yatan tümörün etkin tedavisi glomerülopatinin gerilemesini sağlayabilmekte; bu da paraneoplastik etiyolojinin retrospektif olarak doğrulanmasında değerli bir kanıt sunmaktadır. Üçüncüsü, anti-VEGF tedavi kararı katı bir kontrendikasyon değil, dinamik ve proteinüri-rehberli bir karardır: paraneoplastik glomerülopatinin gerilediğı olgularda dikkatli izleme bevasizumab uygulanabilir, proteinürinin yeniden eşik üzerine çıkması halinde anti-EGFR temelli rejime dönülebilir. Bu yaklaşım onkonefroloji iş birliğini zorunlu kılmakta; mikropapiller varyant gibi nadir histolojilerin agresif seyrine eşlik eden glomerülopatilerin yönetiminde multidisipliner bir bakışı gerektirmektedir. Tek bir olgudan elde edilen bu çıkarımların prospektif veriyle desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Beck, Laurence H. Jr., Bonegio, Ramon G. B., Lambeau, Gérard, Beck, David M., Powell, David W., Cummins, Timothy D., Klein, Jon B. ve Salant, David J. (2009), "M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy", *New England Journal of Medicine*, Vol. 361, No. 1, pp. 11–21.
2. Cosmai, Laura, Porta, Camillo, Gallieni, Maurizio ve Perazella, Mark A. (2016), "Onco-nephrology: a decalogue", *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 31, No. 4, pp. 515-519.
3. Eremina, Vera, Jefferson, J. Ashley, Kowalewska, Jolanta, Hochster, Howard, Haas, Mark, Weisstuch, Joseph, Richardson, Catherine, Kopp, Jeffrey B., Kabir, M. Golam, Backx, Peter H., Gerber, Hans-Peter, Ferrara, Napoleone, Barisoni, Laura, Alpers, Charles E. ve Quaggin, Susan E. (2008), "VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy", *New England Journal of Medicine*, Vol. 358, No. 11, pp. 1129–1136.
4. Heinemann, Volker, von Weikersthal, Ludwig Fischer, Decker, Thomas ve ark. (2014), "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 Oncology*, Vol. 15, No. 10, pp. 1065–1075.
5. Hoxha, Elion, Wiech, Thorsten, Stahl, Phillip R., Zahner, Gunther, Tomas, Nicola M., Meyer-Schwesinger, Catherine, Wenzel, Ulrich, Janneck, Matthias, Steinmetz, Oliver M., Panzer, Ulf ve Stahl, Rolf A. K. (2016), "A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy", *New England Journal of Medicine*, Vol. 374, No. 20, pp. 1995–1996.
6. Lefaucheur, Carmen, Stengel, Bénédicte, Nochy, Dominique, Martel, Patrick, Hill, Gary S., Jacquot, Christian ve Rossert, Jérôme (2006), "Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association", *Kidney International*, Vol. 70, No. 8, pp. 1510–1517.
7. Ponticelli, Claudio, Zucchelli, Pietro, Passerini, Patrizia, Cesana, Bruno, Locatelli, Francesco, Pasquali, Sonia, Sasdelli, Mario, Redaelli, Bruno, Grassi, Cesare, Pozzi, Claudio, Bizzarri, Davide ve Banfi, Giovanni (1995), "A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy", *Kidney International*, Vol. 48, No. 5, pp. 1600–1604.
8. Rovin, Brad H., Adler, Sharon G., Barratt, Jonathan ve ark. (2021), "KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases", *Kidney International*, Vol. 100, No. 4S, pp. S1–S276.
9. Van Cutsem, Eric, Köhne, Claus-Henning, Hitre, Erika, Zaluski, Jerzy, Chien, Chung-Rong Chang, Makhson, Anatoly ve ark. (2009), "Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer", *New England Journal of Medicine*, Vol. 360, No. 14, pp. 1408–1417.
10. Wu, Shenhong, Kim, Cynthia, Baer, Lea ve Zhu, Xin (2010), "Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients", *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 21, No. 8, pp. 1381–1389.

POSTER SUNUM 06

AKCİĞER METASTAZI İLE NÜKS EDEN GASTRİK ADENOKARSİNOMDA NİVOLUMAB BAZLI TEDAVİ İLE TAM METABOLİK VE RADYOLOJİK YANIT

Tuba Baydaş, İlker Nihat Ökten

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul

GİRİŞ: Gastrik adenokarsinom, küratif cerrahi ve adjuvan tedavilere rağmen nüks riski yüksek olan agresif gastrointestinal malignitelerden biridir. Özellikle lenf nodu pozitif veya lokal ileri hastalıkta gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu sonrası adjuvan floropirimidin/platin bazlı tedaviler standart yaklaşım olmakla birlikte, uzak metastatik nüks gelişen hastalarda prognoz halen sınırlıdır. Metastatik hastalıkta tedavi seçimi; performans durumu, önceki adjuvan tedavi, hastalısız interval, HER2 durumu, MSI/dMMR durumu ve PD-L1 combined positive score'u (CPS) gibi biyobelirteçlere göre şekillendirilmektedir.

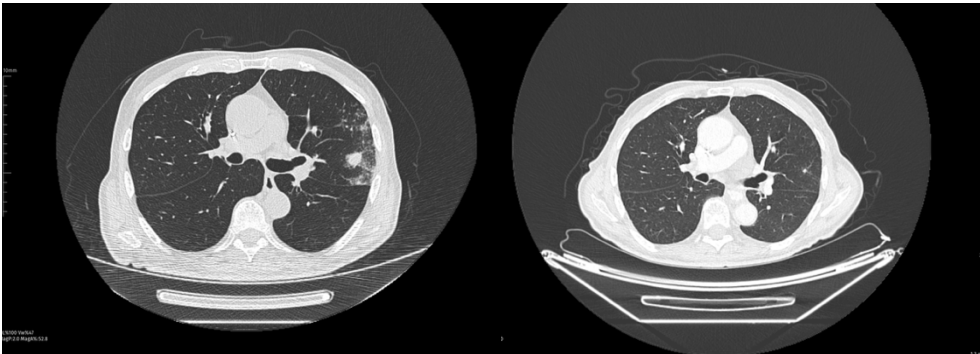
OLGU: Yetmiş sekiz yaşında erkek hasta, dispepsi ve kilo kaybı şikayetleri ile tetkik edildi. Hastaya 12.10.2023 tarihinde yapılan gastroskopide kardiyaya lokalizasyonunda ülsera tümör saptandı. Biyopsi patolojisi adenokarsinom ile uyumlu olarak raporlandı. Aynı tarihte yapılan toraks ve batın bilgisayarlı tomografisinde kardiyada primer tümör ile uyumlu lezyon ve perigastrik lenfadenopatiler izlendi.

Hastaya 24.10.2023 tarihinde gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Cerrahi sonrası hasta 6 ay süreyle adjuvan FOLFOX tedavisi aldı. Takiplerinde Ağustos 2024 tarihinde toraks görüntülemesinde akciğerde yeni lezyon saptandı. 19.09.2024 tarihinde akciğer lezyonundan yapılan biyopsi, mide adenokarsinomu metastazı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tümör bloğundan çalışılan PD-L1 combined positive score'u yüksek olup CPS %55 olarak saptandı. Metastatik birinci basamak tedavide hastaya FOLFIRI + nivolumab başlandı. Tedavi yanıt değerlendirmesi amacıyla yapılan PET-BT'de tam yanıt saptandı. Hasta günümüze kadar nivolumab idame/monoterapisi altında progresyonsuz olarak izlenmektedir.

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası toraks BT görüntüleri.

Şekil 1A. Toraks BT'de sol akciğerde periferik yerleşimli metastatik lezyon izlenmektedir.

Şekil 1B. Kontrol Toraks BT'de nivolumab bazlı sistemik tedavi sonrası lezyonda belirgin regresyon/tam radyolojik yanıt ile uyumlu görünüm izlenmektedir.



TARTIŞMA:Metastatik gastrik adenokarsinomda birinci basamak tedavide kemoterapi omurgasına immünoterapi eklenmesi, özellikle PD-L1 ekspresyonu yüksek hastalarda standart klinik pratiği değiştirmiştir. CheckMate-649 çalışmasında daha önce tedavi almamış, ileri/metastatik HER2-negatif gastrik, gastroözofageal bileşke veya özofagus adenokarsinomu olan hastalar nivolumab + kemoterapi veya yalnız kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. PD-L1 CPS ≥ 5 popülasyonda nivolumab + kemoterapi, kemoterapiye kıyasla hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım açısından üstünlük göstermiştir. Çalışmanın ilk raporunda CPS ≥ 5 grupta medyan genel sağkalım nivolumab + kemoterapi kolunda 14,4 ay, kemoterapi kolunda 11,1 ay olarak bildirilmiş; medyan progresyonsuz sağkalım ise sırasıyla 7,7 ay ve 6,0 ay bulunmuştur.

Sunulan olguda PD-L1 CPS'nin %55 gibi oldukça yüksek bulunması, nivolumab eklenmesi için güçlü bir biyolojik gerekçe oluşturmuştur. Ayrıca hasta daha önce adjuvan FOLFOX almış olduğundan, metastatik nüks döneminde irinotekan bazlı kemoterapi omurgasının tercih edilmesi rasyonel bir yaklaşımdır. Burada vurgulanması gereken nokta, FOLFIRI + nivolumab kombinasyonunun CheckMate-649'daki klasik kemoterapi omurgasından farklı olmasıdır; ancak klinik pratikte önceki oksaliplatin maruziyeti ve hastalısız interval dikkate alınarak kemoterapi omurgasının bireyselleştirilmesi gerekebilir.

Sonuç olarak bu olgu, adjuvan FOLFOX sonrası akciğer metastazı ile nüks eden ve PD-L1 CPS yüksekliği saptanan gastrik adenokarsinomda nivolumab bazlı tedavi ile tam yanıt elde edilebileceğini göstermektedir. Vaka, metastatik gastrik kanserde biyobelirteç temelli tedavi seçiminin önemini ve yüksek PD-L1 CPS'nin immünoterapi yanıtı açısından klinik olarak anlamlı bir belirleyici olabileceğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR:

1. 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: the CheckMate 649 randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
2. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer. *ESMO Open*. 2024;9(1):102226.

POSTER SUNUM 07

UZUN SÜRELİ NİVOLUMAB YANITI VE OLİGOPROGRESYONLARDA LOKAL TEDAVİ İLE SAĞLANAN KALICI HASTALIK KONTROLÜ: METASTATİK AKCİĞER ADENOKARSİNOMU OLGU SUNUMU

Çağla Karaoğlu, Erdem Çubukçu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

GİRİŞ: İmmün kontrol noktası inhibitörleri, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde sağkalımı anlamlı şekilde uzatmış olmakla birlikte, hangi hastalarda uzun süreli kalıcı yanıt gelişeceği ve oligoprogresyon durumunda optimal yaklaşım halen net değildir(1). Özellikle immünoterapi altında sınırlı progresyon gelişen hastalarda lokal tedavi sonrası sistemik tedavinin sürdürülmesi giderek daha fazla benimsenen bir strateji haline gelmektedir. Bu olguda, ikinci basamak nivolumab tedavisi altında üç yılı aşan süreyle kalıcı yanıt elde edilen, süreç içinde gelişen oligoprogresif odakların lokal tedaviler ile kontrol altına alındığı metastatik akciğer adenokarsinomu hastası sunulmuştur.

OLGU: Elli yedi yaşında erkek hasta Temmuz 2022'de öksürük nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğerde yaklaşık elli adet bilateral, düzensiz sınırlı, en büyüğü sağ parakardiyak alanda 4.5 cm boyutunda çok sayıda metastatik lezyon ile mediastinal lenfadenopatiler saptandı. PET/BT incelemesinde her iki akciğerde SUVmax 4.7'ye ulaşan multipl hipermetabolik kitleler, mediastinal, bilateral hilar, supraklaviküler ve servikal bölgelerde yaygın hipermetabolik lenf nodları izlendi. Sağ supraklaviküler lenf nodundan yapılan tru-cut biyopsi sonucunda CK7 ve TTF-1 pozitif, napsin zayıf pozitif, CK20 negatif adenokarsinom saptandı ve testis, meme ve gastrointestinal sistem incelemelerinden sonra primerin akciğer kaynaklı olduğu değerlendirildi. Doku moleküler analizde herhangi bir aktive edici mutasyon yada yeniden düzenleme(EGFR, ALK, ROS, BRAF, vs...) saptanmadı; PD-L1 ekspresyonu %10 olarak raporlandı. Metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı ile hastaya ilk basamak platin bazlı kemoterapi uygulandı. Üç kür tedavi sonrası yapılan değerlendirmede progresyon saptanması üzerine Ekim 2022'de ikinci basamak nivolumab tedavisi başlandı. Tedavi altında Ocak 2023 PET/BT'de bilateral pulmoner lezyonlarda belirgin regresyon ve mediastinal lenf nodlarında anlamlı metabolik yanıt izlendi. Nisan 2023 değerlendirmesinde yalnızca sağ üst lobda ametabolik rezidü nodül ve subkarinal bölgede sınırlı rezidüel metabolik aktivite mevcuttu. Ağustos 2023 PET/BT'de sağ supraklaviküler bölgede oligoprogresyon saptanması üzerine ilgili alana stereotaktik radyoterapi uygulandı ve nivolumab tedavisine devam edildi. Ocak 2024 PET/BT'de metabolik tam yanıt elde edildi. Mayıs 2024 tarihinde asemptomatik iken rutin kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde sol temporal bölgede 36x33 mm boyutunda beyin metastazı saptandı. Haziran 2024'te kraniyotomi ile metastaz rezeksiyonu gerçekleştirildi. Patoloji sonucu TTF-1 ve napsin pozitif akciğer adenokarsinomu metastazı ile uyumlu bulundu. Postoperatif dönemde kraniyal radyoterapi uygulandı ve ekstrakraniyal hastalık kontrol altında olduğundan nivolumab tedavisine devam edildi. Takip radyolojik görüntülemelerde herhangi bir yeni metastaz veya progresyon saptanmayan hasta halen tam anatomik ve metabolik cevap altında, tanı anından itibaren dört yılı aşkın bir süredir nivolumab tedavisi altında takip ve tedavisine devam etmektedir.

TARTIŞMA: Bu olgu, metastatik KHDAK'de ikinci basamak nivolumab tedavisi ile primer kemoterapi refrakter hastalarda dahi uzun süreli kalıcı yanıt elde edilebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. İlave olarak tedavi sürecinde gelişen nonseptomatik ve tekrarlayan

oligoprogresyonların lokal ablatif tedavi yöntemleri ile başarı ile kontrol altına alınabileceğini ve immunoterapi kesilmeksizin tedavinin sürdürülebilmesini göstermesi açısından önemlidir. Vakamız immunoterapi altında sınırlı progresyon gelişen hastalarda cerrahi ve/veya stereotaktif radyoterapi(SBRT) gibi lokal ablatif yaklaşımların uygulanmasının etkinliğinin korunması ve sağkalımın uzatılması açısından rasyonel bir strateji olarak öne çıktığını göstermektedir.

KAYNAKLAR:

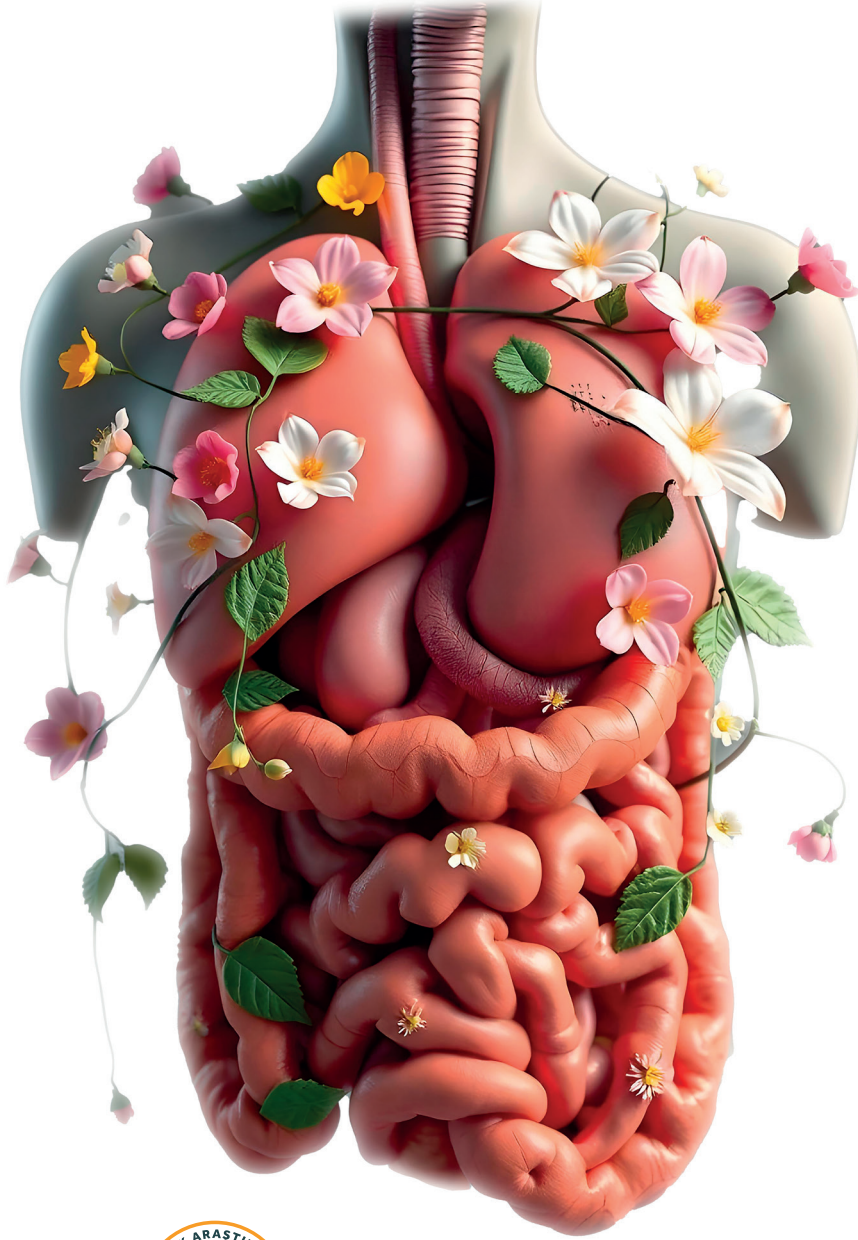
Borghaei H, Paz-Ares L, et al. . Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456; PMCID: PMC5705936.

KANSER GÜNCEL

Kanserde Güncel Gelişmeler 2026

GASTROİNTESTİNAL KANSERLER SEMPOZYUMU

6-7 HAZİRAN 2026 KONYA, NOVOTEL HOTEL



**ONKOLOJİK KLİNİK
ARAŞTIRMALAR DERNEĞİ**

DETAYLI BİLGİ İÇİN

info@pukevent.com

216 385 51 79

onkad.com

BİLDİRİ KİTAPÇIĞI