



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**METASTATİK VEYA YİNELEYEN BAŞ BOYUN KANSERİ TANILI
HASTALARDA SETÜKSİMAB İÇEREN TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİ VE
TOKSİSİTESİ**

Dr. İLKAY ÇITAKKUL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**METASTATİK VEYA YİNELEYEN BAŞ BOYUN KANSERİ TANILI
HASTALARDA SETÜKSİMAB İÇEREN TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİ VE
TOKSİSİTESİ**

Dr. İLKAY ÇITAKKUL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. KAZIM UYGUN

KOÜ GOKAEK-2019/269

2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmamı bilimsel çerçevede şekillendirmemi sağlayan, beni her aşamada destekleyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Kazım Uygun'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tezin her aşamasında bana her zaman yardımcı olan, yönlendirmeleri ile, değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan ayrıca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana destek olan değerli uzmanım Uzm. Dr. Ercan Özden'e en samimi ve içten duygularım ile teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezim için gerekli verileri değerlendirmem aşamasında benden yardımını esirgemeyen Sibel Balcı'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bir arada olduğum eşkıdemlerim Fatih Kaya'ya ve Yusuf Hanazay'a hem maddi hem manevi destekleri için çok teşekkür ederim.

Hayatımda birçok sefer yardım ve desteklerini esirgemeyen motivasyon kaynaklarım Berkay Yılmaz'a ve Taner Tan'a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında koşulsuz destekleriyle beni ayakta tutan annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Baş Boyun Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Anatomik Bölgeler	4
2.1.4. Boyun Lenf Nodu Seviyeleri.....	6
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Patoloji.....	9
2.1.7. Baş Boyun Tümörlerinde TNM Evreleme Sistemi	10
2.1.8. Tanı ve Evreleme İçin Değerlendirme	17
2.2. TEDAVİ.....	18
2.2.1. Lokalize (Erken Evre) Hastalık	18
2.2.2. Lokal İleri Hastalık.....	20
2.2.3. Oral Kavite	20
2.2.4. Orofarenks, Hipofarenks ve Larenks.....	20
2.2.5. Boyun Bölgesi Yöntemi	21
2.2.6. Rekonstrüksiyon ve Rehabilitasyon	21
2.2.7. Komplikasyonlar	22
2.2.8. Özel Durumlar	22

2.3. METASTATİK VEYA YİNELEYEN BAŞ BOYUN KANSERİNİN TEDAVİSİ	
24	
2.3.1. Genel Yaklaşım	24
2.3.2. Prognostik Faktörler	25
2.3.3. Daha Önce Tedavi Almamış Hastalar	26
2.3.4. İmmunoterapi	28
2.3.5. Daha Önceden Tedavi Almış Lokal Hastalığı Olanlar	29
2.3.6. Oligometastatik Hastalık	29
2.3.7. Lokal Yineleyen Hastalık	30
2.4. SETÜKSİMAB	30
2.4.1. İlacın Etki Mekanizması	30
2.4.2. Setüksimabın Kullanıldığı Hasta Profili	32
2.4.3. Setüksimab Yan Etkileri	33
2.4.4. Setüksimaba bağlı cilt toksisitesi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKÇA	60

KISALTMALAR

KT: Kemoterapi

SCC: Yassı Epitel Hücreli Karsinoma

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

İİAB: İnce İğne Aspirasyonu Biyopsisi

HPV: Human Papilloma Virus

EBV: Epstein-Barr Virus

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

CPS: Combined Positive Score

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

Mab: Monoklonal Antikor

MHC: Majör Doku Uygunluk Kompleksi

PDL: Programmed Death- Ligand 1

GS: Genel Sağ Kalım

PS: Progresyonsuz Sağ Kalım

FNP: Febril Nötropeni

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

Hb: Hemoglobin

Ör: Örnek

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Oral Kavite tümörleri TNM evrelemesi	11
Tablo 2. Nazofarenks tümörleri TNM evrelemesi Orofarenks, Hipofarenks.....	14
Tablo 3. Orofarenks ve Hipofarenks tümörleri TNM evrelemesi	14
Tablo 4.Larenks tümörleri TNM evrelemesi (20)	17
Tablo 5 Hasta Özellikleri.....	40
Tablo 6 Hastaların aldığı setüksimablı KT rejimleri dağılımı.....	41
Tablo 7 Hastaların setüksimab verildikten sonraki radyolojik ara değerlendirmeye göre kişi sayısı dağılımı.....	41
Tablo 8.Cilt toksisitesi gradlarına göre genel sağ kalım ortanca ve tahmini ay olarak süre43	
Tablo 9 Cilt toksisitesi gradlarına göre progresyonsuz sağ kalım ortanca ve tahmini ay olarak süre.....	45
Tablo 10 Setüksimaba bağlı hematolojik toksisite göstergelerinde yan etki derecelerine göre kişi sayısı dağılımı.....	46
Tablo 11 Setüksimab alan hastalarda renal toksisite parametrelerinin derecesine göre dağılımı.....	46
Tablo 12 Tablo Setüksimab alan hastalarda karaciğer toksisitesi ve kolestaz parametrelerinin derecesine göre dağılımı.....	47
Tablo 13 Setüksimaba bağlı gastrointestinal sistem toksisitesi derecelerine göre kişi sayısı dağılımı.....	48
Tablo 14 Setüksimab alan baş boyun kanserli hastaların kilo kaybının derecesine göre dağılımları.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Baş boyun kanser anatomik bölgeleri (21).....	5
Şekil 2. Boyun lenf nodu seviyeleri (22) (23)	7
Şekil 3. Setüksimab etki mekanizması ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olan organlar	31
Şekil 4. Setüksimab'a bağlı yüz ve gövdede görülen püstüler erüpsiyonlar (63).....	35
Şekil 5. Setüksima'nın cilt toksisite mekanizması.....	36
Şekil 6. Grad 3 cilt toksisitesi gösteren hastaların, cilt toksisitesi göstermeyenlere oranla genel sağ kalımda anlamlı artış göstermiştir.	43
Şekil 7. Grad 3, grad 1 ve grad 2 cilt toksisitesi gösterenlerin, cilt toksisitesi göstermeyenlere oranla progresyonsuz sağ kalımda anlamlı artış göstermiştir.	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş boyun kanseri dünya genelinde 6. en sık görülen kanserdir. Yılda 650.000'den fazla yeni vaka görülmektedir.

Baş ve boyun kanserinin klinik bulguları, primer bölgeye ve çeşitli risk faktörlerine maruz kalmaya bağlı olarak büyük ölçüde değişir. (Ağız boşluğu tümörleri, nazofarenks tümörleri, orofarengeal tümörler, hipofarengeal tümörler, laringeal kanser ve sinüs tümörleri)

Baş ve boyun kanseri ile ilişkili risk faktörleri arasında sıklıkla sigara içme, alkol tüketimi, insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu (özellikle orofarengeal kanserler için) ve Epstein-Barr (EBV) enfeksiyonu (özellikle Asya'daki nazofarengeal kanserler için) bulunur.

Skvamöz hücreli karsinomlar ağız boşluğu ve gırtlaktaki lezyonların yüzde 90 ile yüzde 95'ini oluşturur. Bunlar iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye tümörler olarak sınıflandırılabilir. Daha az yaygın histolojiler verrukoz karsinomu (skvamöz hücreli karsinomun bir varyantı), adenokarsinomu, adenoid kistik karsinomu ve mukopidermoid karsinomu içermektedir.

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarının tedavisi, tümör bölgesi ve evresinin, hastanın performans durumunu, hastanın komorbiditeleri ve hastanın tercihi gibi hastaya özgü faktörlerin göz önüne alınmasını gerektirir. (1) (2) (3)

Lokale erken evre baş ve boyun karsinomu olan hastalar, cerrahi ya da tek başına radyoterapi (RT) ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte, yüksek riskli özelliklere sahip durumlarda kombine bir yöntem gerekebilir. Lokal ileri baş boyun karsinomu olan hastalarda lokal nüks ve uzak metastaz riski artar. Bu nedenle cerrahi, RT ve / veya kemoterapi şeklinde kombine tedavi gerekir. (4) (5)

Yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri hastalarının prognozu kötü seyretmektedir. Bu hastalar için henüz küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Yineleyen veya metastatik baş boyun kanserlerinde tedavi seçenekleri; Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hedef tedavilerdir.

Yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tedavisinde setüksimabın ilk sıra tedavide platin temelli kemoterapiye eklenmesi yararlı bulunmuştur. Bu hastalarda platin+5-FU+ setüksimab kombinasyonu etkin ve standard bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir. (6)

Setüksimab, EGFR (epidermal growth factor reseptör) inhibitörüdür. EGFR, baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinin de içinde bulunduğu epitelyal kanserlerde önemli rol oynamaktadır. (6)

Setüksimab tedavisinin en büyük yan etkisi dermatolojik yan etkisidir. Bu yan etkiler ; deri döküntüsü, akneiform döküntü, paranoşi, kuruderi, kaşıntı, saç hastalığı ve tırnak değişiklikleridir. Çalışmalarda setüksimab kaynaklı deri hastalığının şiddeti ile daha iyi tedaviye yanıt ve daha uzun süre hayatta kalma süreleri arasında ilişki bulunmuştur. Ancak literatürde bu korelasyonu, yineleyen veya metastatik baş boyun kanserinde gösteren çok çalışma bulunmamaktadır. (7) (8) (9) (10) (11)

Bu nedenle çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Onkoloji bölümünde Ocak 2010 ve Ekim 2019 arasında takip ve tedavi edilen metastatik baş boyun kanseri hastalarının prognostik özellikleri, setüksimab tedavi yanıtları, setüksimab tedavisine yanıt ve deri lezyonları arasındaki korelasyon, setüksimab tedavisine bağlı diğer yan etkiler ve sağ kalım sürelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş Boyun Kanseri

Baş ve boyun kanseri ağız boşluğu, farenks, larenks, burun boşluğu, paranazal sinüsler, tiroid, boyun lenf nodları ve tükürük bezlerinden ortaya çıkabilirler. Bu tümörler çeşitli histopatolojik varyantlar içerebilmektedir. (12) (13)

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada, yılda 650000'den fazla insana baş ve boyun kanseri tanısı konmaktadır. Yine dünyada baş ve boyun kanseri senede 330000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Erkekler kadınlardan, 2: 1 ile 4: 1 arasında değişen oranlarda önemli ölçüde daha fazla etkilenmektedir. (12) (13)

2.1.2. Risk Faktörleri

Baş ve boyun kanseri ile ilişkili risk faktörleri arasında en sık; sigara içme, alkol tüketimi, insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu (özellikle orofarengeal kanserler için) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu (özellikle Asya'daki nazofarengeal kanserler için) bulunmaktadır. (14)

Sigara tütün ürünleri (sigara, puro, pipo) baş ve boyun kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Yoğun sigara içenlerde, içmeyenlere oranla 5-25 kat artmış kanser riski bulunmaktadır. (15) (16) Alkol tüketimi de baş boyun kanserini önemli ölçüde artırmaktadır. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda sigara ve alkolün etkilerini ayırmak genellikle zor olmaktadır. (17)

Nazofarengeal karsinom, çoğu popülasyonda nispeten nadir görülen bir malignitedir. Ama ne yazık ki Güney Çin'deki en yaygın kanserlerden biri olarak görülmektedir. Çalışmalarda, nazofarengeal karsinom patogeneğinde EBV'nin birincil etiyolojik ajan olarak rolü olduğunu göstermektedir. (18) Birçok viral enfeksiyon tipi, özellikle EBV, HPV, hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) dahil olmak üzere baş ve boyun kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Betelcevizi , mesleki maruziyet, radyasyon, diyet faktörleri, gargara, kötü oral hijyen daha nadir ilişkili diğer risk faktörlerindedir.

2.1.3. Anatomik Bölgeler

2.1.3.1. Oral Kavite

Oral kavite, önde vermillion hattından arkada isthmus faucium'a uzanan, üstte sert damak, altta ağız tabanı ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlı anatomik bir boşluktur. Oral kavite birçok alt anatomik bölgeden oluşur. Bunlar; alt ve üst dudak mukozası, bukkal mukoza, alt ve üst alveoler arkuslar, retromolar trigon, ağız tabanı, sert damak ve dilin ön 2/3'lük kısmıdır. (19) (20)

2.1.3.2. Orofarenks

Isthmus faucium oral kaviteyi posteriorda orofarenksten ayırır. Orofarenks, önde isthmus faucium'dan arkada farenks posterior duvarına kadar uzanan, yukarıda yumuşak damağın üst yüzü ve aşağıda farengoepiglottik kıvrım tarafından sınırlandırılan anatomik bölgedir. Yumuşak damak, tonsillar fossa, dil kökü, uvula, posterior ve lateral farengeal duvarlardan oluşur. (19) (20)

2.1.3.3. Nazofarenks

Orofarenksin superiorunda, nazofarenks yer alır. Nazofarenks, önde nazal kavite posterioru ve nazal septum, arkada farenks mukozası, üstte farenks mukozası ve sfenoid sinüs, altta yumuşak damağın üst yüzü tarafından sınırlandırılır. (19) (20)

2.1.3.4. Hipofarenks

Orofarenks inferiorda, hipofarenks ile devamlılık gösterir. Hipofarenks, yukarda farengoepiglottik kıvrımdan başlayarak krikoid kartilajın alt sınırına kadar uzanır. Lateralde farenks lateral duvarları, medialde ise aryepiglottik katlantı ve krikoid kıkırdakların lateral yüzleri tarafından sınırlandırılır. Piriform sinüsleri, lateral ve posterior hipofarengeal duvarları ve postkrikoid bölgeyi içerir. (19) (20)

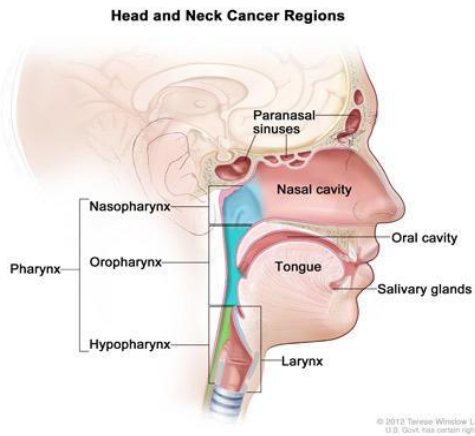
2.1.3.5. Larenks

Larenksin ön sınırı, epiglottis, tirohyoid ve krikotiroid membran, tiroid ve krikoid kıkırdağın anterior arkından meydana gelmektedir. Arka ve lateral sınırları ise aryepiglottik katlantılar, aritenoid ve krikoid kıkırdağın posterior yüzü tarafından oluşmaktadır. Superolateralde epiglottis laterali ve superioru, inferiorunda krikoid kıkırdağın alt kenarından geçen hat ile sınırlanır.

Larenks klinik evre sınıflaması amacıyla 3 bölgeye ayrılır: Supraglottis, glottis ve subglottis. Supraglottis, epiglotun üst ucu ile larengeal ventrikülün vokal kord ile birleştiği noktadaki lateral kenarından geçen yatay plan arasındaki bölgedir. Epiglottisin larengeal yüzü, aryepiglottik foldlar, aritenoid kıkırdağın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventriküllerden oluşur. Glottis, ventrikül lateral kenarından aşağıya doğru uzanan 1 cm kalınlığındaki bir bölgeden oluşmaktadır. Anterior ve posterior komissürler dahil olacak şekilde gerçek vokal kordları içerir. Subglottis ise, glottisin alt sınırından başlayıp krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanan bölgedir. (19) (20)

2.1.3.6. Sinonazal Bölge ve Tükrük Bezleri

Sinonazal bölge, nazal kavite ile maksiller sinüs, etmoid sinüs, sfenoid sinüs ve frontal sinüslerden oluşmaktadır. Tükrük bezleri ise majör ve minör tükrük bezleri olmak üzere 2 grupta incelenir. Majör tükrük bezleri parotis, submandibular ve sublingual bezlerden oluşurken, minör tükrük bezleri ise bulunduğu anatomik bölgeye göre sınıflandırılır.



Şekil 1. Baş boyun kanser anatomik bölgeleri (21)

2.1.4. Boyun Lenf Nodu Seviyeleri

Boyun lenfatikleri Memorial Sloan -Kettering tarafından geliştirilen sisteme göre 6 seviyede tanımlanmıştır. (22) (23) Bunlar;

2.1.4.1. Seviye I (Submental ve Submandibuler Lenf Nodları)

Bu grup lenf nodları diğastirik kasın ön karnı ile IA (submental) ve IB (submandibular) olmak üzere iki alt seviyeye ayrılır.

2.1.4.2. Seviye II (Üst Juguler Lenf Nodları)

Karotid bifurkasyonu ile kafa tabanı arasındaki bölgedir. Lateralde sternokleidomastoid (SKM) kasın arka kenarı, medialde sternohyoid ve stilohyoid kasların lateral kenarları ile sınırlanmıştır. Bu grup lenf nodları aksesuar sinirin anterioru (IIA) ve posterioru (IIB) olarak gruplandırılır.

2.1.4.3. Seviye III (Orta Juguler Lenf Nodları)

Karotid bifurkasyonu ile internal jugular ven ve omohyoid kasın çaprazlaştığı yer arasındaki bölgedir. Lateralde SKM kasın arka kenarı, medialde sternohyoid kasın lateral kenarı ile sınırlanmıştır.

2.1.4.4. Seviye IV (Alt Juguler Lenf Nodları)

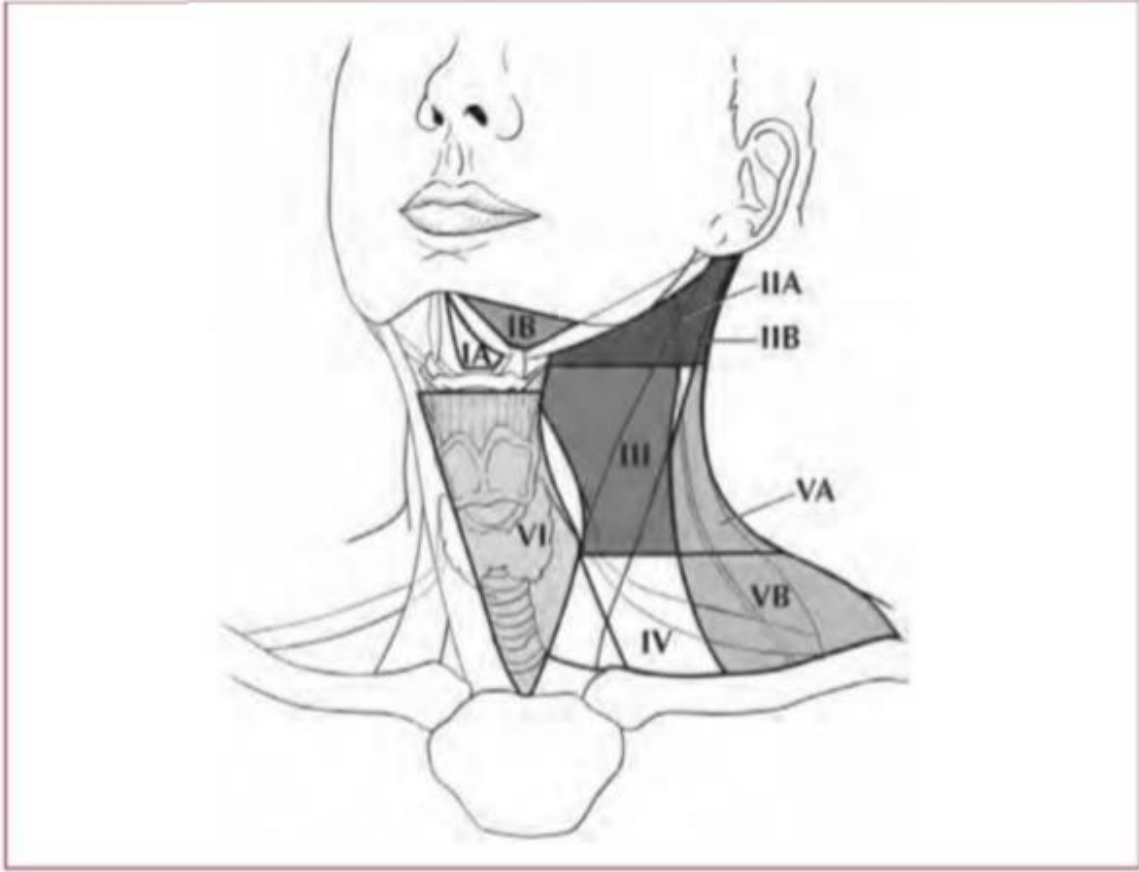
Omohyoid kas ile klavikula arasındaki bölgedir. Lateralde SKM kasın arka kenarı, medialde sternohyoid kasın lateral kenarı ile sınırlanmıştır.

2.1.4.5. Seviye V (Arka Üçgen Lenf Nodları)

Arka boyun üçgenindeki lenf nodlarını içerir. Buradaki lenf nodları omohyoid kasın arka karnı ile seviye VA (spinal aksesuar nodlar) ve seviye VB (transversservikal ve supraklavikular) olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.4.6. Seviye VI (Ön Kompartman Lenf Nodları)

Boyun ön kompartmanı lenf nodlarını içerir. Peritiroidal, paratrakeal, yineleyen larengeal sinir ve prekrikoid lenfnodları bu düzeydedir.



Şekil 2. Boyun lenf nodu seviyeleri (22) (23)

2.1.5. Klinik Bulgular

Baş ve boyun kanserinin klinik bulguları, primer çıkış bölgesi ve maruz kalınan çeşitli risk faktörlerine göre değişiklik gösterir.

Otalji önemli bir klinik bulgudur. Kranial sinirler 5, 7, 9 ve 10, dış ve orta kulağı innerve ederler. Olası bir baş ve boyun malignitesi açısından, otalji kliniği olan hastalara dikkat edilmelidir.

Nazofarengeal karsinom için en sık başvuru şikayeti, hastaların yaklaşık yüzde 90'ında meydana gelen bölgesel lenf nodu metastazına bağlı boyun kitlesidir.

Primer tümöre bağlı semptomlar arasında işitme kaybı (seröz otitis media ile ilişkili), kulak çınlaması, burun tıkanıklığı ve ağrı şeklinde klinik bulgular görülebilir.

Bu klinik bulguların nedeni 2. ve 5. kranial sinirlerin komşu anatomik yapılara eşlik etmesi nedeniyle fonksiyon bozukluğuna yol açması ve kas tutulumu olabilir. Tek taraflı efüzyonu olan yetişkinlerde nazofarenks muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

Oral kavite tümörlerinde hastalar ağız ağrısı veya iyileşmeyen ağız ülserleri, dişlerin gevşemesi, kötü takma protezler, disfaji, odinofaji, kilo kaybı, kanama veya otalji ile başvurabilir. Primer dil lezyonu olan hastaların yüzde 66'sında T evresi ve invazyon derinliğine bağlı olarak servikal lenf nodu tutulumu görülürken, sert damak kanserli hastalarda servikal lenf nodu tutulumu önemli ölçüde düşüktür.

Dil kanseri infiltratif ve / veya ekzofitik lezyon olarak büyüyebilir. Klinik bulgu genellikle dizartrili veya dizartri olmadan ağrıdır. Dizartri, ileri tümör evresinin derin kas invazyonu anlamına gelmektedir. Hastaların uzun süredir devam eden lökoplaki veya eritroplaki öyküsü olabilmektedir.

Dudak kanseri genellikle alt dudağın bazen kanama veya ağrı ile ilişkili ekzofitik veya ülseratif bir lezyonu olarak ortaya çıkar. Bazı hastalar, n. mentalis tutulumu nedeniyle çene cildinin uyuşmasından şikayet edebilmektedir.

Orofarengeal tümörlerde bulgular, disfaji, ağrı (odinofaji, otalji), obstrüktif uyku apnesi veya horlama, kanama veya boyun kitlesini içerebilir. İnsan papilloma virüsü (HPV) pozitif orofarengeal kanserli hastalar genellikle boyun kitleleri ile başvururlar.

Hipofarengeal tümörleri olan hastalar genellikle daha uzun bir süre asemptomatik kalır ve bu nedenle hastalığın ileriki evrelerinde tanı konması olasılığı daha yüksektir. Disfaji, odinofaji, otalji, kilo kaybı, hemoptizi, nefes darlığı ve boyun kitlesi sık görülen semptomlardır.

Larenks kanseri ile ilişkili semptomlar çıkış yerine bağlıdır. Kalıcı ses kısıklığı glottik kanserlerde ilk şikayet olabilir; sonraki semptomlar disfaji, otalji, kronik öksürük, hemoptizi ve stridoru içerebilir. Supraglottik kanserler genellikle daha sonra keşfedilir ve hava yolu tıkanıklığı veya ele gelen metastatik lenf düğümleri ile ortaya çıkabilir. Primer subglottik tümörler nadirdir. Etkilenen hastalar genellikle efor veya nefes darlığı şikayeti ile başvururlar.

Sinüs tümörlerinin sık görülen semptomları arasında burun kanaması ve tek taraflı burun tıkanıklığı bulunur. Yüz ve / veya baş ağrısı, sinirlere veya periosteuma basınç veya tümör infiltrasyonu nedeniyle daha ileriki aşamalarda görülebilir. (24)

2.1.6. Patoloji

Skuamöz hücreli karsinomlar ağız boşluğu ve larenksteki lezyonların yüzde 90 ile 95'ini oluşturur. SCC'ler; İyi diferansiye (yüzde 75'ten fazla keratinizasyon), orta derecede diferansiye (yüzde 25-75 keratinizasyon) ve zayıf diferansiye (yüzde 25'ten az keratinizasyon) tümörler olarak sınıflandırılabilir. Daha az yaygın histolojiler arasında verrüköz karsinom (skuamöz hücreli karsinomun bir çeşidi), adenokarsinom, adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomlar bulunur.

Baş ve boynun skuamöz hücreli karsinomu, kanserojen maruziyetine bağlı olarak premalign lezyonlardan bir dizi değişikliklerle gelişir. Klinik bulgu olarak lökoplaki ve eritroplaki şeklinde görülebilir.

Lökoplaki, hiperparakeratoz ile karakterizedir ve genellikle altta yatan epitelyal hiperplazi ile ilişkilidir. Altta yatan displastik değişikliklerin yokluğunda, malign değişiklik olasılığı yüzde 5'ten azdır.

Eritroplaki ise normal mukozaya bitişik kırmızı yüzeysel lekeler ile karakterizedir. Genellikle epitelyal displazi ile ilişkilidir ve vakaların yüzde 40'ına kadar in situ veya invaziv karsinoma ile ilişkilidir.

Histopatolojik olarak displazinin tüm mukozal katmanın tutulumu genellikle karsinoma in situ olarak adlandırılır. Displazi, vakaların yüzde 15 ile 30'unda invaziv kansere ilerleme ile ilişkilidir.

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, orofaringeal skuamöz hücreli karsinomun önemli nedenlerinden biridir. HPV tümör durumunu belirlemek için tercih edilen yöntem p16 markerının çalışılmasıdır. Bu markerın normalden fazla ekspresyonu, transkripsiyonel olarak aktif yüksek riskli HPV ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

2.1.7. Baş Boyun Tümörlerinde TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi anatomik olarak bakıldığında şu sekildedir (20)

2.1.7.1. Oral Kavite Tümörleri

Primer tümör (T):

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok

Tis Karsinoma in situ

T1 En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör

T2 En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör

T3 En büyük boyutu 4 cm'den büyük tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri hastalık* *(Dudak) Tümör kortikal kemik, inferioralveolar sinir, ağız tabanı ve çene veya burun derisine invaze *(Oral Kavite) tümör sadece çevre dokulara (kortikal kemik [mandibula veya maksilla], derin [ekstrinsik] ve dil kaslarına [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus ve styloglossus], maksiller sinüs ve yüz derisine) invaze

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör mastikatör boşluk, pterigoid düzlemlere veya kafa tabanına invaze ve/veya internalkarotid arteri sarmış.

Bölgesel lenf nodları (N):

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı

N2 Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz (lar)ı

N2a Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6cm tek lenf nodu metastazı

N2b Aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı N2c İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz (lar)ı

N3 En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak metastaz (M):

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Anatomik Evre / Prognostik gruplar:

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 1. Oral Kavite tümörleri TNM evrelemesi

2.1.7.2. Farenks Tümörleri

Primer tümör (T):

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok

Tis Karsinoma in situ

Nazofarenks:

T1 Nazofarenkse sınırlı veya parafarengeal uzanımı olmadan orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanan tümör*

T2 Parafarengeal uzanımlı tümör*

T3 Kafa tabanının kemik yapılarını ve/veya paranasal sinüsleri tutan tümör

T4 İntrakraniyal uzanımı olan ve/veya kraniyal sinir, hipofarenks, orbita tutulumu olan veya infratemporal/mastikatör boşluğa uzanımı olan tümör * Parafarengeal uzanım tümörün posterolateral infiltrasyonunu göstermektedir.

Orofarenks:

T1 En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör

T2 En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör

T3 En büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da epiglotun lingual yüzeyine uzanımı olan tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör larenks, dilin ekstrinsik kasları, mediyal pterigoid, sert damak ve mandibulaya invaze*

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör lateral pterigoid kas, pterigoid düzlem, lateral nazofarenks veya kafa tabanına invaze ya da karotid arteri sarmış * Dil kökü ve vallekulanın primer tümörü tarafından epiglotun lingual yüzeyine mukozal uzanım larenks invazyonu olarak kabul edilmez.

Hipofarenks:

T1 Hipofarenksin bir alt bölgesine sınırlı ve/veya en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör

T2 Hipofarenksin birden fazla alt bölgesine veya çevre dokuya invaze ya da hemilarenks fiksasyonu olmadan en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör

T3 En büyük boyutu 4 cm'den büyük veya hemilarenks fiksasyonu olan veya özofagusu uzanımı olan tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör tiroid/krikoidkartilaj, hiyoid kemik, tiroid bez veya yumuşak dokunun santral bölümüne invaze*

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları tutmuş* Yumuşak dokunun santral bölümü prelarengeal strap kasları ve subkütan yağı içermektedir.

Bölgesel lenf nodları (N):

Nazofarenks:

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı tarafta supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları ve/veya tek taraflı/bilateral ≤ 6 cm retrofarengeal lenf nodları

N2 Bilateral supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları

N3 En büyük boyutu > 6 cm ve/veya supraklaviküler bölge tutulumu

N3a En büyük boyutu > 6 cm

N3b Supraklaviküler bölge tutulumu

Orofarenks ve Hipofarenks:

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı

N2 Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı

N2a Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı

N2b Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı

N2c İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı

N3 En büyük boyutu > 6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak metastaz (M):

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Anatomik evre / Prognostik gruplar:

Nazofarenks

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
	T1-2	N1	M0
Evre III	T3	N0-1	M0
	T1-3	N0-1	M0
Evre IVA	T4	N0-2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 2. Nazofarenks tümörleri TNM evrelemesi

Orofarenks, Hipofarenks

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 3. Orofarenks ve Hipofarenks tümörleri TNM evrelemesi

2.1.7.3. Larenks Tümörleri

Primer tümör (T):

TXPrimer tümör değerlendirilemiyor

T0Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok

TisKarsinoma in situ

Supraglottis:

T1 Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör

T2 Larenksfiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, valleküla, piriform sinüsün mediyal duvar mukozası, vb) invaze tümör

T3 Vokal kordfiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, preepiglotik boşluk, paraglotik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri hastalık: Tiroidkartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagusvb) invaze tümör

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Glottis:

T1 Normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posteriorkomissürü tutabilir) tümör

T1a Bir vokal korda sınırlı tümör

T1b Her iki vokal kordu tutmuş tümör

T2 Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde bozukluk

T3 Vokal kordfiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroidkartilajın iç korteksine invaze tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri hastalık: Tiroidkartilajın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagusvb) invaze tümör

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Subglottis:

T1 Subglottise sınırlı tümör

T2 Tümör vokal korda uzanıyor ve vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş

T3 Vokal kordfiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri hastalık: Krikoid veya tiroidkartilaja ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaziv tümör

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık: Tümör prevertebral boşluğa invaziv veya karotid arteri sarmış

Bölgesel lenf bezleri (N):

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı

N2 Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz (lar)ı

N2a Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı **N2b** Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı

N2c İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz (lar)ı **N3** En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz (lar)ı

Uzak metastaz (M):

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Anatomik evre / Prognostik gruplar:

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo

4.Larenks tümörleri TNM evrelemesi (20)

2.1.8. Tanı ve Evreleme İçin Değerlendirme

Optimal tedavi planının geliştirilmesi için primer tümörün, bölgesel lenf nodlarının ve uzak metastazların uygun şekilde evrenmesi gerekir.

Primer tümörün ilk değerlendirmesi, muayene, palpasyon, dolaylı ayna muayenesi ve endoskopi kombinasyonunu içermektedir. Anestezi altında bir inceleme genellikle tümörün boyutunu tanımlamak ve doku tanısı amacıyla biyopsiler almak için yapılmalıdır. (25) (26)

Görüntüleme çalışmaları (bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MRI], [PET] ve entegre PET / BT) lokal infiltrasyon derecesini, bölgesel lenf nodlarının tutulmasını ve uzak metastazların varlığını ya da ikinci primer tümör varlığını değerlendirmek için önemlidir. Bölgesel lenf düğümlerinin değerlendirilmesi, entegre PET / BT gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Yine de bu görüntüleme yöntemleri bile sınırlı derecede tümör tutulumunu kaçırabilmektedir. (27) (28)

BT, anatomik distorsiyona veya tümör bölgesinde boyutta artışa bağlı olarak baş ve boyun tümörlerini tanımlayabilir. Genel olarak, tümörler mukoza, ekstraoküler kaslar ve kan damarları dışında normal baş ve boyun yapılarından daha fazla gelişir. MR ile karşılaştırıldığında, BT daha fazla uzamsal çözünürlük sağlar ve daha hızlı çekim süreleriyle gerçekleştirilebilir, böylece hareket artefaktını neredeyse ortadan kaldırır ve kemik yıkımının değerlendirilmesi için daha iyi bir seçenektir. (29)

Tüm hastaların evreleme amaçlı BT taraması ve baş boyun MR'ı olmalıdır. (Beyinin BT taraması gerekli değildir.) MR, BT ile karşılaştırıldığında yumuşak doku görüntülemesi açısından üstünlük sağlar ve sıklıkla BT'yi tamamlayıcı bilgiler sağlayabilir. (30)MR, perinöral yayılım, kafatası tabanı invazyonu ve baş boyun kanserinin intrakraniyal yayılımının değerlendirilmesinde BT'den üstün özelliklere sahiptir.

MR ayrıca dil ve parotis bezlerinin tabanının değerlendirilmesinde BT ile karşılaştırıldığında ek faydalar sağlayabilir. MR taraması, kafatası tabanı erozyonunu değerlendirmek için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları tarafından önerilen görüntüleme yöntemidir. (31)

Tüm hastaların evrelemesinde rutin bir PET taramasının rolü henüz net değildir ancak metastatik hastalık riski yüksek olan hastalarda, BT veya MR taramasında metastaz bulguları olanlarda veya ikinci malignite riski yüksek olanlarda (özellikle sigara öyküsü olanlar) düşünülmelidir.

İnce iğne aspirasyonu biyopsisi (İİAB), bir hastada belirgin bir primer mukozal / ağız içi-farenks-larenks lezyonu olmadan boyun kitlesi (metastatik servikal lenf nodu) ile başvurduğunda, baş ve boyun kanserinin doku tanısını yapmak için sıklıkla kullanılır. İİAB, yüksek hassasiyet ve özgüllük içerir. Ayrıca yüzde 89 ile 98 arasında değişen bir teşhis doğruluğuna sahiptir. Şüpheli bir boyun düğümünden yapılan ilk İİAB negatifse, eksizyonel biyopsi yapmadan önce yeniden İİAB düşünülebilir. (32) (33)

2.2. TEDAVİ

2.2.1. Lokalize (Erken Evre) Hastalık

Baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomlu hastaların yaklaşık yüzde 30 ile 40'ı tanı konduğu anda evre I veya evre II (erken evre) olarak tespit edilirler. Genel olarak, bu hastalar primer cerrahi veya definitif radyasyon tedavisi (RT) ile tedavi edilir. İn situ karsinomlu hastalar genellikle T1 hastalığı olanlarla aynı şekilde cerrahi olarak yönetilir.

Evre I veya evre II hastalığı olan hastalarda beş yıllık genel sağ kalım tipik olarak yüzde 70 ile yüzde 90 arasındadır. Hem tedavi edilebilir bir nüksü tespit etmek hem de ikinci primer tümörleri tanımlamak ve tedavi etmek için ilk tedaviden sonra dikkatli gözlem ve

takip gereklidir. Özellikle tütün ve alkole bağılı baş ve boyun kanseri olan hastalarda, ikinci bir baş ve boyun kanseri riskinin yanı sıra akciğerde ortaya çıkan ikinci bir primer tümör riskinde önemli bir artış vardır. Sigara içenlerde sigarayı bırakma durumu bu nedenle yakından takip edilmelidir.

RT ve cerrahi, birçok tümör bölgesi için benzer oranlarda lokal kontrol ve sağ kalım ile sonuçlanır. Tedavi seçimi; spesifik bölge ve gerekliliklerine, tümörün cerrahi erişilebilirliğine ve seçilen tedavi şekli ile ilişkili oluşacak fonksiyonel sonuçlara ve morbiditeye dayanır. Oral kavite kanserleri dikkate değer bir istisnadır.

Oral kavite kanserlerinde, daha iyi kür oranları ve toksisite durumu açısından bakıldığında radyasyon bazlı tedaviye kıyasla cerrahi seçeneğin daha iyi olduğu görülmüştür. Harici RT veya brakiterapi, özellikle cerrahi açıdan yeterli tecrübeye sahip uzman bulunmuyorsa tercih edilebilir.

Başlangıçta klinik olarak erken evre kanser olup cerrahi ile tedavi edilen hastalarda, eşzamanlı KT verilsin veya verilmesin postop RT endikasyonu şu durumlarda vardır; Patolojik olarak yakın-pozitif sınırları olan veya lokal olarak ilerlemiş olan vakalar ya da lokal nüks riskini artıran diğer faktörler (perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve ektranodal uzanım göstermesi) tespit edildiğinde RT uygulanması önerilmektedir. Klinik olarak N0 hastasında elektif lenf nodu diseksiyonu sonrası çoklu lenf nodlarının bulunması da RT için bir göstergedir.

Geleneksel cerrahi yöntem olarak primer bölgeye erişimi sağlamak için cilt insizyonları (yani geniş lokal eksizyon) kullanılır. Özellikle kolayca ulaşılabilen tükürük ve tiroid kanserleri için tercih edilmektedir. Diğer bölgelerde, larenks ve hipofarenks kanserleri için transoral lazer mikrocerrahi (TOLM) ve orofarenks kanserleri için transoral robotik cerrahi (TORS) gibi minimal invaziv teknikler, transoral erişimi geliştirmiştir. Bu yaklaşımlar, standart cerrahi yaklaşımlara kıyasla fonksiyonel sonuçları iyileştirebilir ve morbiditeyi azaltabilir. Erken evre ağız boşluğu kanserlerinin çoğu transoral bir yaklaşımla tedavi edilebilir. (34) (35) (36)

2.2.2. Lokal İleri Hastalık

Baş ve boynun lokal olarak ileri (evre III / IV) yassı epitel hücreli karsinomu hem lokal nüks hem de uzak metastaz riski ile ilişkilidir. Uzun süreli hastalık kontrol şansını optimize etmek için genellikle kombine modalite yaklaşımları (cerrahi, RT ve / veya kemoterapi) gereklidir. (34) (35) (36)

Bu kombine modalite yaklaşımları arasında primer cerrahiyi takiben postop RT veya eşzamanlı kemoradyoterapi, indüksiyon kemoterapi (cerrahi ve / veya RT öncesi kemoterapi eklenmesi), ameliyatsız eşzamanlı kemoradyoterapi ve cerrahi olmadan ardışık tedavi (indüksiyon kemoterapisi ve ardından eşzamanlı kemoradyoterapi) uygulanabilir.

2.2.3. Oral Kavite

Çoğu vakaya kolayca erişilebildiğinden ve eşzamanlı rezeksiyon ve rekonstrüksiyon kabul edilebilir fonksiyonel sonuçlarla gerçekleştirilebildiğinden, cerrahi genellikle lokal olarak ileri oral kavite yassı epitel hücreli karsinomlar için tercih edilmektedir. Bununla birlikte, ağız boşluğu tümörleri yüksek oranlarda lokal nüks ile giden agresif kanserlerdir. Bu nedenle kemoterapi ile veya kemoterapi olmadan postop RT genellikle tercih edilmektedir.

Definitif RT, eşzamanlı kemoradyoterapi ve sıralı tedavi; inoperabl olan hastalar, rezekte edilemeyen hastalığı olan kişiler veya cerrahi rezeksiyonun uzun sürede kabul edilemez fonksiyonel sonuçlar doğurabilecek (örneğin, total glossektomi gerektiren) hastalar için uygun olabilmektedir. (34) (35) (36)

2.2.4. Orofarenks, Hipofarenks ve Larenks

Orofarenks, hipofarenks ve larenks kanserli çoğu hastada büyük ablatif primer cerrahi yerine organ koruyucu ve daha da önemlisi fonksiyon koruyucu yaklaşımlar (TORS, TOLM, kemoradyoterapi) tercih edilir. Eşzamanlı kemoradyoterapi genellikle definitif tedavi öncesi veya postoperatif bir ortamda fonksiyonel organların korunması için standart bir seçenektir.

Sadece definitif RT, genellikle değiştirilmiş bir fraksiyonasyon programı kullanarak, yaşı yetişkin hastalar ve performans durumu kötü olanlar için bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. (34) (35) (36)

2.2.5. Boyun Bölgesi Yöntemi

Baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomları sıklıkla servikal lenf nodlarına metastaz yapar. Servikal lenf nodlarına metastazın prognoz üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi mevcuttur. Servikal lenf nodu tutulumları okült olsa bile bu lenf nodlarının tedavisi, genel tedavi stratejisinin önemli bir parçasıdır.

Servikal lenf nodu tutulumu olan ve definitif RT veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomu olan hastalarda, ilk tedaviye verilen cevaba bağlı olarak boyunda oluşan rezidüel anormallikler farklı şekillerde tedavi edilebilir. Yeterli cevabın olmadığı durumlarda kurtarma cerrahisi yapılabilmektedir.

Nodal metastaz gelişme riski, primer tümör bölgesine, boyut, histoloji, tümör kalınlığı ve perinöral invazyon gibi faktörlere göre değişmektedir. Gizli metastaz olasılığı yüzde 15 ile 20'yi aştığında, profilaktik tedavi olmaksızın boyun nüksü riskinin, boyun diseksiyonu ve / veya kemoradyoterapinin morbiditesinden çok daha fazla olduğu görülmüştür. (34) (35) (36)

2.2.6. Rekonstrüksiyon ve Rehabilitasyon

Mandibula, damak ve larenksin cerrahi rezeksiyonu; hava yolu yönetimi, çiğneme, yutma, konuşma ve kozmetik sorunlara yol açabilir. Fonksiyonel bozulma RT ve KT ile de olabilir.

Ablatif cerrahi sırasında; yutma, salgıların kontrolü, çiğneme ve fonetik dahil olmak üzere orofasiyal fonksiyonların restorasyonu ve eksik orofasiyal yapıların estetik olarak değiştirilmesi amacıyla fonksiyonel rekonstrüksiyon sağlamak için her türlü çaba sarf edilmektedir.

Maksiller, damak, dil ve mandibular defektlerin primer rekonstrüksiyonu mevcut bakım standardıdır. Yerel flepler, submental ada flebi gibi daha küçük bölgeler için kullanılabilir.

Radyal önkol serbest flep veya fibula osteokutanöz serbest flep gibi serbest doku transferi, daha büyük veya daha karmaşık bölgeler için kullanılabilir. (34) (35) (36)

2.2.7. Komplikasyonlar

Baş ve boyun kanseri (cerrahi, RT ve / veya kemoterapi) tedavisiyle ilişkili toksisite önemlidir ve yan etkileri en aza indirmek ve bu komplikasyonları tedavi etmek için her türlü çaba gösterilmelidir. RT veya kemoradyasyon tedavisinin akut etkileri; mukozit, fonksiyon değişikliği, disfaji, yorgunluk ve hava yolu ödemi içerirken cerrahi yan etki olarak şekil ve işlev değişikliğinden bahsedilebilir.

Gecikmiş toksisitenin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilir. RT'nin veya kemoradyasyonun uzun süreli yan etkilerinden şiddetli disfaji, osteoradionekroz, aspirasyon pnömonisi veya radyasyon fibrozu sendromu gibi yan etkiler radyasyon dozuyla doğrudan ilişkilidir. (34) (35) (36) (37)

2.2.8. Özel Durumlar

Üst aerodinamik sistemin mukozasında ortaya çıkan bazı maligniteler, hasta yönetimi için önemli etkileri olabilecek olağandışı histoloji veya biyolojiye sahiptir.

2.2.8.1. HPV İlişkili Orofarengeal Kanser

HPV enfeksiyonu, orofarenkste (bademcikler ve dilin tabanı) ortaya çıkan birçok baş ve boyun yassı hücreli karsinom için nedensel bir ajandır. HPV ile ilişkili kanserler dramatik bir şekilde artmıştır ve orofarengeal skuamöz hücreli karsinomun epidemiyolojisini önemli ölçüde değiştirmiştir. Bu tümörler, HPV negatif-tütünlü ilişkili orofarenks kanserlerine kıyasla daha sık lenf nodu tutulumu görülen ve daha iyi bir prognoza sahip olan farklı bir alt grubu tanımlar. (38)

2.2.8.2. Nazofarengeal Kanser

Radyasyon tedavisi (RT), lokal nazofarengeal kanser tedavisinin temel tedavisidir ancak kemoterapinin entegrasyonu, çoğu evre II ve ileri evre hastalık (III ve IV) için sağ kalımın iyileştirilmesinde etkili olmuştur. Nazofarenksin derin anatomik konumu, kritik nörovasküler yapılara ve kafatasının tabanına yakın olması nedeniyle cerrahi seçenek genellikle kullanılmaz. (34) (35) (36)

2.2.8.3. Nazal Vestibül ve Nazal Kavite Kanserleri

Nazal vestibülün tümörleri esasen cilt kanseridir ve burun vestibülü içindeki büyüklüğe ve yere bağlı olarak cerrahi ve / veya RT ile tedavi edilir. Burun boşluğunun kanserleri, paranazal sinüslerde ortaya çıkan kanserlere benzer ve çok çeşitli histolojilere sahiptir.

Nazal kavitenin hem erken evre hem de orta derecede gelişmiş tümörleri cerrahi rezeksiyon ve postop RT ile tedavi edilir. (34) (35) (36)

2.2.8.4. Paranazal Sinüs Kanseri

Paranazal sinüs kanserleri, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun baskın olduğu çoklu histolojileri kapsar. Çoğu zaman transnazal endoskopik görüntü kılavuzlu bir rezeksiyon olan cerrahi rezeksiyon, tedavinin temelini oluşturur ancak bazı histolojiler ve ileri evre kanserler için cerrahi, RT ve kemoterapi ile multimodal yaklaşımları uygun olabilir. . (34) (35) (36)

2.2.8.5. Tükürük Bezi Kanserleri

Tükürük bezi tümörleri, baş ve boyun tükürük bezi dokusunda ortaya çıkan çok çeşitli benign ve malign histolojiden oluşur. Tükürük bezinin cerrahi rezeksiyonu hem tanı hem de tedavi için önemlidir. Benign ve düşük grad tümörleri olan hastalar tipik olarak sadece cerrahi ile tedavi edilirken, yüksek grad karsinomları ve diğer yüksek riskli özellikleri olan hastalar genellikle cerrahi ve postop RT ile tedavi edilir. . (34) (35) (36)

2.2.8.6. Primeri Belli Olmayan Yassı Epitel Hücreli Karsinom

Üst servikal lenf nodlarını içeren primeri bilinmeyen bir SCC, genellikle primerini baş ve boyundan köken alır. Bu tümörler sıklıkla HPV pozitifdir ve gizli bir orofarenks primeri olduğunu düşündürür. Primerini aramak için klinik, görüntüleme ve cerrahi evreleme gereklidir.

Primer bölge bulunamazsa, orofarengeal -nazofarengeal mukozaya ve boyuna RT uygulanarak tedavi edilir. Boyunun alt kısmını içeren SCC'ler, özofagus, akciğer, gastrointestinal veya genitoüriner sistem primerinden kaynaklanan uzak metastazlar olabilirler. Bu tarz hastalarda tedavi sadece boyuna yönlendirilir ve bireyselleştirilir.

Primeri belli olmayıp diğerk bölgelerde belirgin metastazları (Örneğın; akciğerk, karaciğerk veya kemik) bulunmayan hastalara, tümörün bulunduğu bölgede lokal hastalık gibi definitif tedavi önerilmektedir. (34) (35) (36)

2.3. METASTATİK VEYA YİNELEYEN BAŞ BOYUN KANSERİNİN TEDAVİSİ

Yineleyen veya metastatik baş ve boyun yassı epitel hücreli kanseri olan hastaların prognozu genellikle kötüdür. Çoğuvakada medyan sağ kalım, hasta ve hastalıkla ilişkili faktörlere bağılı olarak 6 ile 15 ay arasındadır. Semptomlara yönelik bakım, bu hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.

Sistemik tedavi, baş ve boyun metastatik veya ileri derecede yineleyen skuamöz hücreli karsinomu olan hastaların çoğunda endikedir. Sistemik rejimin seçimi, hasta komorbiditeleri, performans durumu, önceki tedavi ve patolojik özellikler (yani programlanmış ölüm ligandı 1 [PD-L1] ekspresyon durumu) dahil olmak üzere birçok klinik faktörden etkilenir. Tedavi seçenekleri arasında tek ajan tedavisi olarak veya kombinasyon halinde uygulanan aşağıdaki seçenekler bulunur (39) (40) (41):

- PD-L1 checkpoint inhibitörlerini de içeren immünoterapi
- Konvansiyonel sitotoksik kemoterapi
- Moleküler hedef ajanlar (ör, epidermal growth factor receptor [EGFR] inhibitörleri)

2.3.1. Genel Yaklaşım

Tedavi yaklaşımı önceki tedaviler (cerrahi, radyasyon, kemoterapi), hasta performans durumu ve komorbiditeler ile tümör programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1) ekspresyon durumuna göre şekillendirilmektedir.

Konvansiyonel sitotoksik kemoterapinin, kontrol noktası inhibitör immünoterapinin ve moleküler hedef ilaçların hepsi metastatik ve/veya yineleyen baş ve boyun kanserinde aktiviteye sahiptir.

Metastatik veya yineleyen baş boyun kanserlerinde verilen sistemik kemoterapi zamanımıza kadar oldukça gelişim göstermiştir. İlk başlarda bu hastalarda sistemik

kemoterapi olarak TCF rejimi (Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel) kullanılıyordu. Setüksimabın, Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonunun TCF ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda hastaların sağ kalım süresinde artma göstermesi üzerine daha sonra setüksimab, metastatik veya yineleyen baş boyun kanserli hastalarda kullanımı için 2011’de FDA onayı aldı. (Bu arada setüksimab, 2007’den beri metastatik kolon kanseri hastalarında da kullanılmaya devam etmektedir.) Daha sonra yapılan çalışmalarda immunoterapinin bu hasta profilinde kullanılmaya başlanması sağ kalımda daha iyi sonuçlar elde etmiş ve FDA tarafından onaylanarak kullanıma girmiştir. Ancak immunoterapi ilaçları, ülkemizde ve diğer birçok ülkede sigorta tarafından karşılanamamaktadır ve maliyeti yüksek ilaçlardır. Bu nedenle setüksimab bu hasta profilinde birçok ülkede temel ilaçlardan biri olamaya devam etmektedir.

Lokal ileri evre hastalığın tedavisinde de yine setüksimab kullanımını görmekteyiz. Lokal ileri evre baş boyun kanserlerinde özellikle inop olgularda indüksiyon/adjuvan kemoterapi ve eş zamanlı kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımı olarak yerini almıştır. İndüksiyon kemoterapisini ön plana çıkaran diğer bir diğer neden ise radikal tedaviden önce tümör hacmini küçülterek hastalığın normal anatomik lokalizasyonuna çekilmesini sağlaması, radyoterapi alanını küçültmesi ve böylece radyoterapinin yan etkilerini azaltarak tedaviye toleransı artırmasıdır. Eş zamanlı kemoradyoterapide cisplatin/karboplatin verilemeyen iyi performanslı hastalara setüksimab ilacı RT ile kullanımını mevcuttur.

2.3.2. Prognostik Faktörler

Tedavi seçerken prognozu etkileyen hastaya özgü faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. (39) (40) (41)

Hastalarda daha uzun sağkalım ile ilişkili bilinen faktörler;

- Hastanın performans durumu (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 or 1)
- Kemoterapiye önceden cevap
- Definitif tedavinin tamamlanmasından bu yana geçen süre
- HPV ile ilişkili orofarengeal kanserler

- Tümör PD-L1 ekspresyon durumu (anti-programlanmış hücre ölüm proteini 1 [PD-1] tedavisine yanıt için bir belirteç)

Kötü prognoz ile ilişkili bilinen faktörler;

- Kilo kaybı
- Kötü performans durumu
- Önceki radyasyon tedavisi
- Aktif sigara kullanımı
- Önemli komorbidite

Artan komorbidite sıklıkla artan yaş ile ilişkilidir. Bununla beraber çalışmalar metastatik veya yineleyen baş ve boyun kanseri olan sağlıklı yaşlı erişkin hastaların genç hastalarla karşılaştırılabilir sağ kalım sonuçlarına sahip olduğunu, ancak genç hastalara göre toksisiteyi daha fazla yaşayabileceklerini göstermektedir.

2.3.3. Daha Önce Tedavi Almamış Hastalar

Önceden sistemik tedavi almayan ileri baş ve boyun kanserli hastalar için tedavi seçimi, hastanın performans durumundan, lokasyonel hastalık yüküne bağlı semptomlardan, komorbiditeler ve programlanmış ölüm ligandı 1'in (PD-L1) kombine pozitif skorundan (PD-L1) etkilenir. Bu kategori definitif tedavi için aday olmayıp ileri hastalık seviyesinde başvuran hastalar yani metastatik veya tedavi edilemez lokal yineleyen hastalarda, kemoterapi almadan lokal tedavi (cerrahi ve / veya radyasyon tedavisi [RT]) almış kişileri de içermektedir.

Son zamanlarda KEYNOTE-048 çalışması ile yineleyen veya metastatik baş ve boyun kanseri hastalıklarının tedavisinde bazı güncellemeler meydana gelmiştir. Ve bu çalışmaya dayanarak yakın zamanda FDA tarafından, metastatik veya ameliyatla çıkarılamayan yineleyen baş ve boyun skuamöz hücreli kanserli hastaların birinci basamak tedavisi için pembrolizumab adlı immünoterapi ilacını onaylamıştır. (42)

KEYNOTE-048 çalışması, yineleyen veya metastatik baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomu olan uygun hastalar için kemoterapi ile veya kemoterapi olmadan

pembrolizumab kullanımını ilk basamak rejimi olarak belirlemiştir. Bu çalışma ile genel olarak bir platin ve florourasil kombinasyonuna pembrolizumab eklenmesi, setuksimab eklenmiş bir platin ve florourasil kombinasyonuna kıyasla genel sağkalımı artırdığı bulunmuştur. (42)

Yine bu çalışma ile yüksek PD-L1 ekspresyonu ($CPS \geq 1$) olanlar için, tek ajan pembrolizumab kullanımını da setuksimab eklenmiş bir platin ve florourasil kombinasyonu ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı artırdığı görülmüştür. Sonuçlar PD-L1 ≥ 20 alt grubunda PD-L1 ≥ 1 alt grubunda benzerdi. Ancak immunoterapi henüz ülkemizde geri ödeme kapsamında değildir.

Setuksimab artı kemoterapi ile karşılaştırıldığında tek bir ajan olarak pembrolizumab PD-L1 ≥ 1 ve PD-L1 ≥ 20 olan yassı hücreli baş-boyun kanserli hasta alt grupları için genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler gözlemlendi. Buna göre;

- Hızlı ilerleyen hastalığı olan hastalar, daha hızlı bir tümör tepkisinden yararlanabilir. Bu hastalar için pembrolizumab(CPS'den bağımsız olarak) ilacını platin ve florourasil ile kullanılması önerilmektedir.

Bazı hastalar, sistemik tedaviye başlamadan önce semptom kontrolü için lokal tedaviden yararlanabilir. (43) (44) (45) (46) (47) (48)

- Hızlı ilerleyen hastalığı olmayanlar için tercih edilen yaklaşım CPS'ye dayanmaktadır:
- CPS ≥ 20 ise tek ajan olarak pembrolizumab önerilmektedir.
- CPS ≥ 1 ve < 20 ise performans durumu iyi olan hastalar için kemoterapi ile pembrolizumab, sistemik kemoterapinin potansiyel toksisitelerinden kaçınmak amaçlı daha az performans durumu olanlara ise tek ajanlı pembrolizumab önerilmektedir.
- CPS = 0 veya mevcut değil ise pembrolizumab olsun veya olmasın platin ve florourasil kemoterapisi önerilmektedir.

Kombinasyon terapisi için uygun olan ancak immunoterapi açısından kontraendikasyon taşıyan hastalar için, eşzamanlı veya sıralı setuksimab içeren veya içermeyen sitotoksik kemoterapi rejimi önerilmektedir. Genelde taksan veya florourasil içeren platin bazlı rejimler olan ikili sitotoksik kemoterapi rejimleri, tek ajanlı kemoterapi rejimlerine kıyasla

objektif yanıt oranını arttırır, ancak genel sağ kalımda hiçbir iyileşme görülmemiştir. Sisplatin ve fluorouracil'e setuksimab eklenmesinin, tek başına sisplatin ve fluorouracil ile karşılaştırıldığında genel sağ kalımda artışa sebep olduğu görülmüştür.

Kombinasyon KT rejimi ve immunoterapi almaya aday olmayan hastalar belki tek ajanlı rejimler açısından uygun olabilir. Bu ajanlarda; platin bazlı ajanlar (tipik olarak sisplatin/carboplatin), taksanlar (örneğin, paklitaksel, dosetaksel, nabpaklitaksel), fluorourasil, metotreksat ve setuksimab sayılabilir.

Şiddetli komorbiditesi olan veya performans durumu kötü olan hastalar için ise destekleyici ve palyatif tedaviler düşünülmelidir.

2.3.4. İmmunoterapi

T hücreleri spesifik bir bağlanma içeren dual bir kontrol sistemi tarafından aktive edilir. Bu bağlanma; T hücresi reseptörü ve MHC molekülü arasındaki etkileşim ile ko-stimülatör moleküller ve T hücresi yüzeyi üzerindeki reseptörlerin arasındaki bağlanma sonucu gerçekleşmektedir. T hücresi aşırı uyarılmasını önlemek için, T hücresi aktivitesi kontrol noktalarında hassas bir şekilde düzenlenmektedir. Tümör hücreleri tarafından istila edildikten sonra, bu sinyaller T hücresi aktivasyonunu inhibe etmek için kullanılır ve böylece immun sistem tarafından meydana gelecek saldırıdan kaçınmak için kullanılır.

Şu anda, esas olarak immün kontrol noktaları inhibitörleri incelenmiş olup klinik bağlamda test edilmiş çeşitli mAb molekülleri bulunmuştur. Bu moleküllerin anti-tümör etkisi; immünkontrol noktalarının aktivitesinin inhibisyonunu, tümör mikro çevresindeki immünosupresyonun bloke edilmesini ve T hücrelerinin tümöre immün tepkisinin yeniden aktivasyonunu da içeren birden fazla yolakla gerçekleşmektedir.

Baş ve boyun kanserini tedavi etmek için kullanılan ana PD-1-hedefli ilaçlar pembrolizumab ve nivolumab olup, bunların her ikisi de reseptörler için yüksek özgüllüğe sahip insanlaştırılmış PD-1 inhibe edici IgG4 mAb'lardır. Bu ilaçlar, yineleyen veya metastatik baş ve boyun kanseri olan hastaların tedavisinde ya da platin içeren KT rejimlerinden sonra hastalık progresyonu olan kişilerde tedavi amaçlı kullanılmaktadırlar. (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57)

2.3.5. Daha Önceden Tedavi Almış Lokal Hastalığı Olanlar

Bazı hastalar tedavi ile tam kür olma potansiyeline sahip olsa da, baş ve boyun bölgesinde yineleyen hastalık olarak veya uzak metastazlar şeklinde nüks görülebilmektedir.

Nükseden bazı hastalar, cerrahi veya yeniden ışınlama kullanılarak küratif amaçlı kurtarma tedavisi için aday olabilirler. Bununla birlikte, nüks eden hastaların çoğunda palyatif sistemik tedavi gerekir. Bu hastalar için optimal rejim tanımlanmamıştır.

RT ile birlikte eşzamanlı ve / veya indüksiyon kemoterapisi ile ilk definitif tedavisini alıp daha sonra progresyon gösteren hastalar, bazı durumlarda daha önce hiç tedavi almamış hastalara benzer şekilde immünoterapi bazlı rejimlerle tedavi edilebilmektedir.

Üzerinde mutabık kalınan bir tedavi standardı yoktur ve uzmanlar tercih ettikleri yaklaşım açısından farklılık gösterir. İmmünoterapi rejimleri ilk basamak tedavide standart hale geldikçe, ikinci basamak tedavi rejimlerinin ne olacağı konusu daha az netlik göstermektedir.

Bu aşamada, klinik çalışma aşamasındaki tedavi seçenekleri daha uygun olabilmektedir.

Bir klinik araştırmaya katılmanın dışındaki seçenekler arasında immünoterapi, sitotoksik kemoterapi ve hedef ajanlardan oluşan çeşitli kombinasyonlar bulunmaktadır. Tedavi rejiminin seçimi, önceki tedavi geçmişi, performans durumu ve komorbiditelerden ve önerilen rejimin potansiyel toksisitelerinden etkilenmektedir. Semptomlara yönelik bakım da bu hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57)

2.3.6. Oligometastatik Hastalık

Baş veya boyun kanseri olan hastalar; başlangıçta bir ya da sınırlı sayıda uzak metastazı olan veya nüks hastalar, bilinen tüm hastalık bölgelerinin ortadan kaldırılmasını içeren agresif tedaviden fayda görebilirler.

En kapsamlı veriler, primer bölgedeki ve bölgesel lenf nodlarındaki hastalıkların tamamen kontrol altına alınabildiği akciğerlerde oligometastatik hastalığı olan küçük seri vakalardan gelmektedir.

Bu durumda, cerrahi metastazektomi uygun şekilde seçilmiş hastaların önemli bir yüzdesinde uzun süreli hastalıksız sağ kalım ile sonuçlanabilir. Akciğer dışındaki bölgeleri içeren oligometastatik hastalık verileri daha sınırlıdır.

Tüm metastatik hastalık bölgelerinin cerrahi rezeksiyonu sonrasında adjuvan kemoterapinin rolünü değerlendirmek için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Adjuvan kemoterapi ile bir miktar fayda sağlansa bile bu durumda kullanımı ile alakalı olarak bir tavsiye yapmak için henüz yeterli kanıt bulunmamıştır. (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57)

2.3.7. Lokal Yineleyen Hastalık

Lokal nüks baş ve boyun kanseri olan hastaların tedavileri oldukça zor olmaktadır. Tedavi seçenekleri sınırlıdır ve morbidite önemli olabilir. Bununla birlikte, yineleyen hastalığı olan seçilmiş hastalar uzun süreli sağ kalım elde edebilir.

Yineleyen hastalığı olan hastaların çoğunda kötü prognoz olmasına rağmen, sadece lokal bölge hastalığı olanlar definitif tedaviden fayda görebilirler. Lokal olarak tekrarlayan hastalığı olan tüm hastalar, yeniden tedaviye başlamadan önce uzak metastaz açısından değerlendirilmelidir. İyi bir performans durumuna sahip olan ve hastalığı baş ve boyun ile sınırlı olanlar, tedavi seçenekleri alınan önceki tedavi ile sınırlı olmasına rağmen, salvage cerrahi ve / veya radyasyon veya yeniden ışınlama veya klinik denemeye katılımdan yararlanabilir. (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57)

2.4. SETÜKSİMAB

2.4.1. İlacın Etki Mekanizması

Setüksimab monoklonal antikorlar olarak adlandırılan ilaç grubundandır. Monoklonal antikorlar sadece kendilerine özgü olan antijen adı verilen proteinleri algılayan ve onlara bağlanan proteinlerdir. Setüksimab, memeli canlılardaki hücrelerde üretilen, EGFR'nin dış işlevsel bölgesine bağlanan rekombinant kimerik monoklonal IgG1 antikorudur.

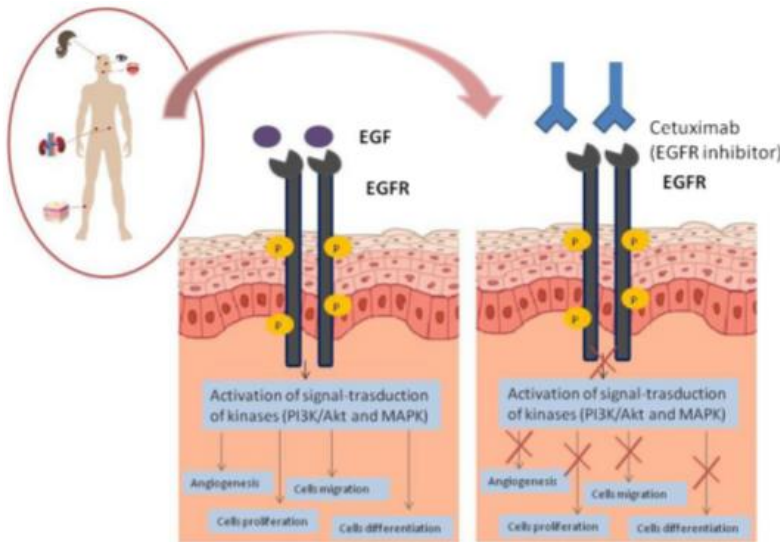
Setüksimab EGFR'ye bağlanır ve epidermal büyüme faktörünün (EGF) ve diğer ligandların bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe eder. Böylece setüksimab, EGFR'nin

ligand aracılı (RAS) aktivasyonunu bloke eder ve antikora bağlı hücresel sitotoksisiteyi uyarmaktadır.

Setuksimabın EGFR'ye bağlanması, reseptörle ilişkili kinazların (MAPK ve PI3K / Akt) fosforilasyonunu ve aktivasyonunu bloke eder. Böylece hücre büyümesinin inhibisyonunu ve apoptozun indüklenmesini sağlayarak, kanser invazyonunun ve metastazının oluşmasını engellemektedir. Setuksimab ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini azaltarak yeni kan damarlarının gelişimini engeller ve insan anti-kimerik antikoru (HACA) aktive eder.

Bu bağlanmadan dolayı, tümör hücreleri daha fazla büyümek, ilerlemek ve yayılmak (metastaz) için ihtiyaç duydukları mesajları alamamaktadırlar. Setuksimab ayrıca EGFR sinyalini bloke ederek radyasyonun sitotoksitesini artırabilir.

Protoonkogen RAS'ın protein ürünü, hücre proliferasyonunu ve hücrenin hayatta kalmasını arttıran EGFR sinyalleme kaskadının bir dönüştürücüsüdür. Ancak spesifik RAS genlerinin mutasyonları, RAS proteinlerinin EGFR sinyallemesinden bağımsız olarak aktivasyonuna neden olur. Dolayısıyla spesifik RAS mutasyonları setuksimab yetersizliğine yol açar. (Bu nedenle setüksimab metastatik kolorektal kanser tedavisi açısından değerlendirildiğinde RAS gen analiz sonucu wild type bulunan metastatik kolorektal kanserin tedavisinde endikedir.) (58) (59) (60) (61)



Şekil 3. Setuksimab etki mekanizması ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olan organlar

2.4.2. Setüksimabın Kullanıldığı Hasta Profili

İyi bir performans durumuna sahip olan ancak immünoterapi için uygun olmayan hastalarda, setüksimabın bir platin ve florourasil veya bir platin ve bir taksan ile kombinasyonu, baş ve boynun ileri yassı hücreli karsinomunun ilk tedavisi için en uygun seçenektir. Ülkemizde henüz immünoterapi sağlık sigortaları tarafından karşılanmamaktadır. Bu nedenle setüksimab içeren platin bazlı rejimler ilgili hasta grubunda ülkemizde immünoterapiden önce tercih edilen birinci seçenek tedavide yer almaktadır.

Platin bazlı bir ikili rejime setüksimab eklenmesi, sadece ikili kemoterapiye kıyasla genel sağ kalımı artırır. Setüksimab, platin bazlı kemoterapi ile birlikte birinci basamak kullanım için onaylanmıştır.

Bir platin ve setüksimab ile kombinasyon halinde dosetaksel, bir platin ve setüksimab ile florourasile göre benzer bir sağ kalım yararı ve daha az toksisiteye sebep olmaktadır.

Kemoterapi ile beraber setüksimab, sadece kemoterapiye kıyasla genel sağ kalımı önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. (median 10.1'e karşı 7.4 ay, ölüm için (HR 0.80,% 95 CI 0.64-0.99). Progresyonsuz sağ kalım ve objektif yanıt oranlarında da önemli iyileşmeler görülmüştür (sırasıyla median 5.6'a karşı 3.3 ay).

Kemoterapi rejimine anti-EGFR monoklonal antikor panitumumab veya anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) monoklonal antikor bevacizumab eklenmesi için belirlenmiş bir seçenek yoktur. Bu ajanlar setüksimab yerine kullanılmamalıdır.

Hasta profiline sırayla baktığımızda (62) ;

Metastatik kolorektal kanserde,

- Daha önce setüksimab veya aynı sınıftan diğer ajan tedavileri kullanmamış, (performans skoru 0-1) genel durumu iyi olan, RAS gen mutasyonu görülmeyenlerde; setüksimab, okzaliplatin veya irinotekan kaynaklı kemoterapi rejimleri ile kombine olarak hastalığın ilerlemesine kadar verilir.

Skvamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların tedavisinde;

- Sisplatin ile tedavi edilemeyen, kreatinin klirensi 55 mL/dak'nın altında olan ve/veya orta-ileri derece kalp yetmezliği olan hastalarda lokal-ileri evre hastalıkta radyasyon tedavisi ile kombine olarak,
- Nüks ya da metastatik baş boyun kanserlerinin tedavisinde platin kaynaklı kemoterapi ile birlikte kullanılır.

Setüksimab aynı zamanda farklı kanser türlerinde tedavi açısından halen araştırılmaktadır. (Mesane kanseri, meme kanseri, mide kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri ve rektal kanserler)

2.4.3. Setüksimab Yan Etkileri

>10%: Çok yaygın görülen yan etkiler

- Kardiyovasküler: Kardiyak hastalıklar (6% ile 11%)
- Santral sinir sistemi: Yorgunluk (% 91), halsizlik ($\leq 73\%$), ağrı (% 59), periferik sensöryal nöropati (% 45; derece 3/4: % 1), baş ağrısı (% 19 ila % 38), uykusuzluk (% 27), konfüzyon (% 18), titreme ($\leq 16\%$), rigor ($\leq 16\%$), anksiyete (% 14), depresyon (% 14)
- Cilt hastalıkları: Deskuamasyon (% 95), akneiform döküntü (% 15 ile % 88), radyodermatit (% 86), kseroderma (% 14 ile % 57), kaşıntı (% 14 ile % 47), deri döküntüsü (% 28 ile % 44), tırnaklardaki değişiklikler (% 31), akne vulgaris (% 14 ila % 22), paronişi (% 20), palmar-plantar eritrodisestezi (% 19), deri fissürleri (% 19), alopesi (% 12)
- Endokrin ve metabolik: Kilo kaybı (%15 ile %84), hipomagnezemi (%6 ile %55), dehidratasyon (% 13 ile %25), hipokalsemi (% 12), hipokalemi (% 12)
- Gastrointestinal: İshal (% 19 ile % 72), bulantı (% 49 ile % 64), karın ağrısı (% 59), kabızlık (% 53), kusma (% 29 ile % 40), stomatit (% 31 ile % 32; grade 3/4: % 1 ile % 3), anoreksi (% 25 ile % 30), dispepsi (% 14 ile % 16), kserostomi (% 12)
- Hematolojik ve onkolojik: Nötropeni (%49; grade 3/4: %31), lökopeni (grade 3/4: %17) (62)

- Hepatik: Artmış serum alaninaminotransferaz (%43), artmış serum aspartataminotransferaz (%38), artmış serum alkalın fosfataz (%33)
- Enfeksiyon: Enfeksiyon (% 13-44), nütropeni olmadan gerçekleşen enfeksiyon (%38)
- Lokal: Uygulama yeri reaksiyonu (% 18)
- Nöromusküler ve iskelet: Asteni ($\leq 73\%$), ostealji (%15), artralji (%14)
- Oftalmik: Konjonktivit (% 10 ile % 18)
- Solunum: Dispne (%49), öksürük (%30), farenjit (%26)
- Diğer: Ateş (%22 ile %29), infüzyonla ilişkili reaksiyon (%8 ile %18) (62)

%1 ile %10: Yaygın olmayan yan etkiler

- Kardiyovasküler: Pulmoneremboli (%4), iskemik kalp hastalığı (%2)
- Gastrointestinal: tad duygusunda azalma (% 10)
- İmmünolojik: Antikor gelişimi ($< 5\%$)
- Enfeksiyon: Sepsis (% 1 ile %4)
- Böbrek: Böbrek yetmezliği sendromu (%1: kolorektal kanser hastaları; diğer popülasyonlarda tanımlanmamış) (62)

<%1 seyrek yan etkiler, pazarlama sonrası ve / veya vaka raporları:

- Apse, akut miyokard enfarktüsü, aseptik menenjit, blefarit, büllöz pemfigoid, kardiyak aritmi, selülit, keilit, korneal ülser, interstisyel akciğer hastalığı, keratit, cilt enfeksiyonu, Stevens-Johnson sendromu, Toksik epidermal nekroliz (62)

2.4.4. Setüksimaba bağlı cilt toksisitesi

Setüksimab ile ilişkili cilt toksisitesi yüksek bir sıklıkta (%80) ortaya çıkar. Yüz, boyun, kafa derisi, göğüs ve üst sırtta görülür. Hastalar genellikle hafif veya orta derecede döküntü gösterirken, şiddetli döküntü nadirdir.

Setüksimab ile en sık görülen cilt reaksiyonu, akneiform döküntü olarak da adlandırılan papülopüstüler döküntüdür. Bu tip döküntü özeldir, çünkü kist veya komedon gibi lezyon yoktur ve de papülopüstüler döküntü seboreik bölgelerde (yüz, kafa derisi, gövde) bulunur.



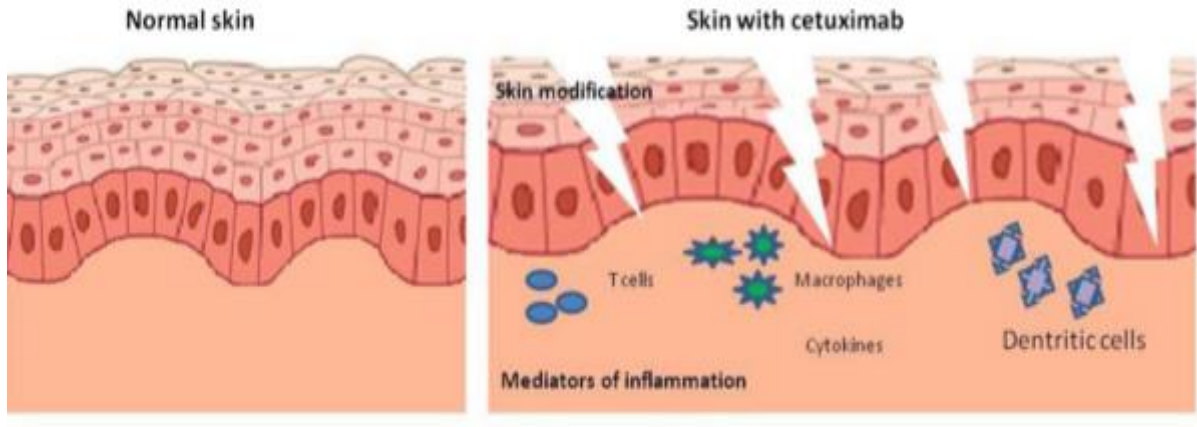
Şekil 4. Setüksimab'a bağlı yüz ve gövdede görülen püstüler erüpsiyonlar (63)

Cilt reaksiyonu genellikle setüksimabın başlamasından 2 hafta sonra ortaya çıkar. Döküntüye kuru cilt (kseroz), kaşıntı veya eritem eşlik edebilir. Kseroz, fissürlere ve enfeksiyona neden olabilir.

EGFR, bazal keratinositlerde ve saç köklerinde de eksprese edilir. EGFR, keratinositlerin çoğalmasını, farklılaşmasını, migrasyonunu ve hayatta kalmasını düzenler; saç foliküllerinde foliküler homeostazı düzenlediği görülmektedir. EGFR'nin inhibisyonu cilt modifikasyonuna ve foliküler dejenerasyona yol açarak inflamasyona neden olmaktadır.

Radyasyon dermatiti, genellikle radyoterapinin ilk haftalarında setüksimab ve radyoterapi ile ortaya çıkabilir. Radyasyon dermatiti eritem ve kuru ya da ıslak deskuamasyona yol açar. Bunun sonucunda da kanamayla beraber cildin tamamında ülserli nekrozlara yol açabilmektedir.

Cilt toksisitesinin şiddeti ve süresine bağlı olarak çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Oral anti-histaminikler, oral antibiyotikler, topikal antibiyotik ya da topikal steroidler uygulanmaktadır. Çok şiddetli ve uzun süren vakalarda sistemik steroid kullanımları bildirilmiştir.



Şekil 5. Setüksima'nın cilt toksisite mekanizması

Onkologlar için temel alınan deri toksisitesi kriterleri NCI-CTCAE (A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü- Advers Olayların Ortak Toksisite Kriterleri);

Grad 1: ilgili semptomlar olmaksızın maküler veya papüler erüpsiyon ya da eritem

Grad 2: kaşıntı veya diğer ilgili semptomların eşlik ettiği maküler veya papüler erüpsiyon ya da eritem ve vücut yüzey alanının <math>< 50\%</math>'sini kaplayan lokalize deskuamasyon ya da diğer kaplayıcı lezyonlar

Grad 3: ciddi yaygın eritodermi ya da maküler, papüler veya veziküler erüpsiyon ile birlikte vücut yüzey alanının %50'sini kaplayan deskuamasyon

Grad 4: yaygın ekfoliyatif ülseratif ya da büllöz dermatit

EGFR inhibitörlerine bağlı gelişen cilt toksisitesinin yönetimi için yapılmış birçok çalışma vardır. Hatta cilt toksisitesi henüz ortaya çıkmadan koruyucu yaklaşımlar da mevcuttur.

Setüksimab içeren platin bazlı rejimler Türkiye dahil dünya çapında hastalık için standart tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul görmektedir. Başlıca yan etkilerinden biri, deri döküntüsü, akneiform döküntü, paronişi, kuru cilt, saç büyüme bozuklukları, kaşıntı veya tırnak değişiklikleri olarak ortaya çıkan cilt toksisitesidir.

Yapılan çeşitli araştırmalarda setuksimab kaynaklı cilt toksisitesinin ortaya çıkması, daha iyi tedavi yanıtı ve daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu konuda kolon kanseri nedenli setuksimab kullanan hastalarda çeşitli çalışmalar yapılmasına karşın yineleyen veya metastatik baş ve boyun kanserli hastalarda yapılmış setuksimaba bağlı cilt toksisitesi ve sağ kalım arasında korrelasyonu gösteren çok çalışma bulunmamaktadır. (61) (60) (58)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Poliklinik arşivinden Ocak 2010 ve Ekim 2019 tarihleri arasında yineleyen veya metastatik baş ve boyun kanserli hastalar belirlendi. Hastanemizde tanı alıp tedavisini başka merkezlerde devam etmiş olanlar veya hasta dosyasına erişemeyen vakalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara ait veriler hastaların dosyası üzerinden ve hastane bilgi kayıt sisteminden geriye dönük olarak toplandı. Bu hastaların demografik özellikleri, setüksimablı rejime bağlı cilt toksisitesi ve cilt toksisitesinin doksan gün içinde olup olmadığı, cilt toksisitesi derecesinin genel sağ kalım (GS) ve progresyonsuz sağ kalım (PS) süreleriyle ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Ayrıca hastalardaki tümörün çıkış yeri, hastaların aldıkları ilk tedaviler, ilk tedaviye verdikleri radyolojik yanıt (tam/parsiyel/stabil yanıt) değerlendirilmiştir. Hastaların ilk tedavi sonrası aldıkları KT rejimleri de retrospektif olarak incelenmiştir.

Yine hastaların, setüksimablı rejime bağlı hematolojik toksisite (nötropeni, febril nötropeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni), renal toksisite (ure, kreatin, aby), gastrointestinal sistem toksisitesi (ast, alt, ggt, alp, total billuribin, diyare, bulantı, kusma, oral mukozit. kilo kaybı) ve de FNP harici gelişen enfeksiyonlar gibi klinik tablolar da araştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenleri ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık bağımsız örneklem t testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Sağ kalım analizi için Log-rank testi ile Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Onkoloji Bölümü'nde Ocak 2010 ve Ekim 2019 tarihleri arasında yineleyen veya metastatik baş ve boyun kanseri nedeni ile takip edilen 77 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenerek analizi yapıldı. Dosyasına veya kayıtlarına ulaşamadığımız hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 63'ü(%81,8)erkek cinsiyette, 14'ü(%18,2)kadın cinsiyette idi. Çalışmadaki en genç hasta 28 yaşında, en yaşlı hasta 83 yaşında idi. Hastaların yaş ortalaması $59,81 \pm 11,35$ şeklinde bulundu. Ortanca yaş 62 olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların kemoterapi başlamadan önce bakılan ECOG sınıflamasında 77 hastanın ECOG:1 olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmadaki yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri hastalarının tümörün primer çıkış yerine göre dağılımlarına baktığımızda sonuçlar şu şekilde görülmüştür. Hastaların; Oral kavite kaynaklı 28 kişi (%36,4), larenks kaynaklı 27 kişi (%35,1), hipofarenks kaynaklı 9 kişi (%11,7), yüz veya sinüs kaynaklı 4 kişi (%5,2), nazofarenks kaynaklı 3 kişi (%3,9), orofarenks kaynaklı 2 kişi (%2,6), mandibula kaynaklı 1 kişi (%1,3), dış kulak yolu kaynaklı 1 kişi (%1,3), parotis bezi kaynaklı 1 kişi (%1,3), primeri belli olmayan 1 kişi (%1,3) şeklinde bulunmuştur.

Hasta Özellikleri	Kişi Sayısı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	63	%81,8
Kadın	14	%18,2
Primer Çıkış Yeri		
Oral Kavite	28	%36,4
Nazofarenks	3	%3,9
Orofarenks	2	%2,6
Hipofarenks	9	%11,7
Larens	27	%35,1
Yüz veya sinüs kaynaklı	4	%5,2
Dış kulak yolu	1	%1,3
Parotis	1	%1,3
Mandibula	1	%1,3
Primeri belli olmayan	1	%1,3
Tanı Anında Hastalığın Yayılım Derecesi		
LOKAL	47	%61
LOKAL İLERİ	20	%26
METASTATİK	10	%13
Hastaların Aldıkları İlk Tedavi		
Cerrahi Ve Adjuvan Rt	38	%49,4
Kemoradyoterapi	20	%26
De Novo Metastatik	10	%13
Cerrahi	7	%9,1
RT	2	%2,6
Toplam	77	%100

Tablo 5 Hasta Özellikleri

Tanı koyulduktan sonra hastaların aldığı ilk tedavilere baktığımızda; cerrahi ve adjuvan RT alan 38 kişi (%49,4), kemoradyoterapi alan 20 kişi (%26), de novo-metastatik olan 10 kişi (%13), sadece cerrahi 7 kişi (%9,1), sadece RT alan 2 kişi (%2,6) olarak bulunmuştur.

İlk tedavi aldıktan sonra nüks gelişen hastalardan 65 kişinin (%84,4) metastatik olduğu, 12 kişinin (%15,6) lokal ileri olduğu görülmüştür. Metastatik olan hastaların; Akciğer metastazı olanlar 47 kişi (%61), karaciğer metastazı olanlar 6 kişi (%7,8), kemik metastazı olanlar 15 kişi (%19,5), mediastinal lap metastazı olanların 33 kişi (%42,9) olduğu bulunmuştur.

Metastatik hastaların yine boyun lap tespit edilenlerin 36 kişi (%46,8), sürrenal metastaz bulunanların 3 kişi (%3,9), pankreas metastazı olan 2 kişi (%2,6), beyin metastazı olan 2 kişi (%2,6), dalak metastazı olan 1 kişi (%1,3) olduğu bulunmuştur.

Setüksimab başlanan hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Bu hastalara ilk grupta sisplatin + setüksimab+5FU, ikinci grupta karboplatin+setüksimab+5FU şeklinde kemoterapi rejimleri verilmiştir. Sisplatinin nefrotoksik etkileri düşünüldüğünde bu etkinin daha önceden var olan böbrek hastalığını artırmaması için bazı hastalara sisplatin yerine karboplatin içeren rejim tercih edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların sisplatin + setüksimab+5FU olarak verilen 65 kişi (%84,4), karboplatin+setüksimab+5FU olarak verilen 12 kişi (15,6) bulunmuştur.

Alınan KT Rejimi	Kişi Sayısı	Yüzde
Sisplatin + Setüksimab+5FU	65	%84,4
Karboplatin+Setüksimab+5FU	12	%15,6

Tablo 6 Hastaların aldığı setüksimablı KT rejimleri dağılımı

Geriye dönük araştırma yapıldığında çalışmaya alınan hastalardan sadece 2 kişi de kemoterapi dozunu alırken erteleme yapılmış olduğu görülmüştür. Yine bu hastalardan sadece 2 tanesi idame setüksimab tedavisine geçebilmiştir. Hastaların aldıkları setüksimab kür sayısına bakıldığında ise en az alan hastanın 1 kür setüksimab aldığı, en fazla alan hastanın ise 16 kür setüksimab aldığı görülmüştür.

Setüksimablı rejimler alan 77 hastanın 71'nde (%92,2) belirli bir süre sonra progresyon olduğu görülmüştür. 6 hastada (%7,8) ise setüksimablı rejimin verildiği tarihten itibaren çalışmanın sonlandırıldığı tarihe kadar herhangi bir progresyon belirtisi gözlenmemiştir. Hastaların setüksimablı rejim aldıktan sonra progresyon gelişmesi üzerine yeni seri tedavi alabilen hastalara baktığımızda; 1 kişi 3 yeni seri tedavi, 10 kişi 2 yeni seri tedavi, 21 kişi 1 yeni seri tedavi almıştır. 45 kişi ise setüksimab sonrası progresyon geliştikten sonra yeni bir kemoterapi rejimi almamıştır.

Hastaların setüksimablı platin bazlı rejimler verilirken radyolojik ara yanıtlarına baktığımızda ise tablo şu şekildedir. 77 hastadan 62 kişi (%80,5) stabil yanıt olarak değerlendirilirken, 8 kişi (%10,4) parsiyel yanıt, 4 kişi de (%5,2) tam yanıt görülmüştür. 3 hasta ise radyolojik ara yanıt değerlendirmesi yapılamadan ex olmuştur.

Radyolojik Ara Yanıt	Kişi Sayısı	Yüzde
Tam Yanıt	4	%5,2
Parsiyel Yanıt	8	%10,4
Stabil Yanıt	62	%80,5

Tablo 7 Hastaların setüksimab verildikten sonraki radyolojik ara değerlendirmeye göre kişi sayısı dağılımı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Onkoloji Bölümü'nde görevli onkologlar tarafından değerlendirilen setüksimaba bağlı görülen cilt toksisitesi gradlanarak şu şekilde bir dağılım göstermiştir.

77 hastanın hiçbirinde grad 4 cilt toksisitesi görülmemiştir. Grad 3 cilt toksisitesi görülen 32 kişi (%41,6), grad 2 cilt toksisitesi görülen 11 kişi (%11,4), grad 1 cilt toksisitesi görülen 11 kişi (%11,4) bulunmuştur. Cilt toksisitesi görülmeyen 23 kişi (%29,9) tespit edilmiştir.

Bu yapılan çalışmada herhangi bir süre kriteri ele alınmayıp setüksimablı rejim alan hastaların cilt toksisitesi gradları ve daha uzun genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım oranları arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların cilt toksisitesinin genel sağ kalım üzerine etkisine baktığımızda ise aşağıdaki veriler bulunmuştur;

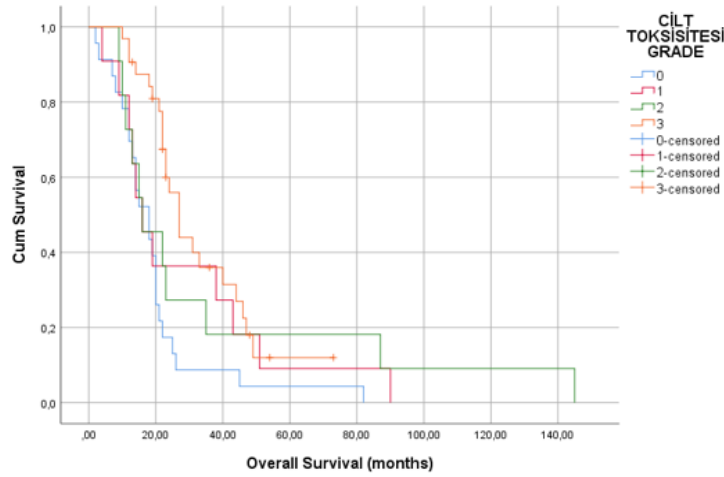
1) Grad 3 cilt toksisitesi gösteren hastaların, cilt toksisitesi göstermeyen hastalara kıyasla daha uzun genel sağ kalım süresine sahip olduklarını göstermiştir.

(log-rank test, P <0.001)

2) Grad 1 cilt toksisitesi (log-rank test, P =0.326) ve grad 2 cilt toksisitesi (log-rank test, P =0.208) görülen hastaların, genel sağ kalım açısından cilt toksisitesi göstermeyenlere göre anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Hastaların Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan, cilt toksisitesi gradlarına göre tahmini genel sağ kalım süreleri ay olarak şöyledir;

- a) Grad 0 cilt toksisitesi : 19,39±3,39 ay
- b) Grad 1 cilt toksisitesi : 28,09±7,70 ay
- c) Grad 2 cilt toksisitesi : 35,09±12,87 ay
- d) Grad 3 cilt toksisitesi : 33,76±3,58 ay



Şekil 6. Grad 3 cilt toksisitesi gösteren hastaların, cilt toksisitesi göstermeyenlere oranla genel sağ kalımda anlamlı artış göstermiştir. (log-rank test,P <0.001)

CİLT TOKSİSİTESİ VE KİŞİ SAYISI	ORTANCA GENEL SAĞ KALIM (AY)	TAHMİNİ GENEL SAĞ KALIM (AY)
GRAD 0(23)	18	19,39±3,39
GRAD 1(11)	16	28,09±7,70
GRAD 2(11)	16	35,09±12,87
GRAD 3(32)	27	33,76±3,58

Tablo 8.Cilt toksisitesi gradlarına göre genel sağ kalım ortanca ve tahmini ay olarak süre

Çalışmaya alınan hastaların cilt toksisitesinin progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisine baktığımızda ise aşağıdaki veriler bulunmuştur;

1) Grad 3 cilt toksisitesi gösteren hastaların;Cilt toksisitesi göstermeyen (log-rank test,P <0.001) , grad 1cilt toksisitesi (log-rank test,P =0.003) gösteren hastalara ya da grad 2 cil toksisitesi gösteren hastalara (log-rank test,P =0.001) kıyasla anlamlı daha uzun progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduklarını göstermiştir.

2) Grad 2 cilt toksisitesi gösteren hastaların, cilt toksisitesi göstermeyen hastalara kıyasla daha uzun progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduklarını göstermiştir.

(log-rank test,P =0.008)

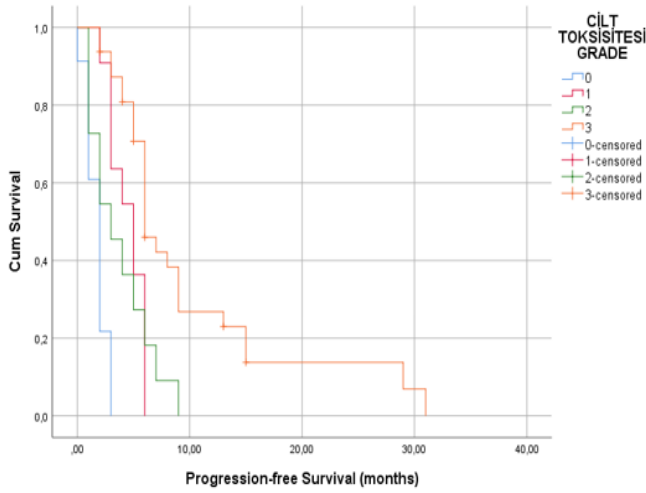
CİLT TOKSİSİTESİ VE KİŞİ SAYISI	ORTANCA PROGRESYONSUZ SAĞ KALIM (AY)	TAHMİNİ PROGRESYONSUZ SAĞ KALIM (AY)
---------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

3) Grad 1 cilt toksisitesi gösteren hastaların, cilt toksisitesi göstermeyen hastalara kıyasla anlamlı daha uzun progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduklarını göstermiştir.

(log-rank test, P <0.001)

Hastaların Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan, cilt toksisitesi gradlarına göre tahmini progresyonsuz sağ kalım süreleri ay olarak şöyledir;

- a) Grad 0 cilt toksisitesi : 1,73±0,19 ay
- b) Grad 1 cilt toksisitesi : 4,45±0,45 ay
- c) Grad 2 cilt toksisitesi : 3,72±0,82 ay
- d) Grad 3 cilt toksisitesi : 10,19±1,70 ay



Şekil 7. Grad 3(log-rank test, P <0.001) , grad 1(log-rank test, P <0.001) ve grad 2(log-rank test, P =0.008) cilt toksisitesi gösterenlerin, cilt toksisitesi göstermeyenlere oranla progresyonsuz sağ kalımda anlamlı artış göstermiştir.

GRAD 0(23)	2	1,73±0,19
GRAD 1(11)	5	4,45±0,45
GRAD 2(11)	3	3,72±0,82
GRAD 3(32)	6	10,19±1,70

Tablo 9 Cilt toksisitesi gradlarına göre progresyonsuz sağ kalım ortanca ve tahmini ay olarak süre

Hastaların genel sağ kalım ay ortalama olarak 26,80±22,74 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların ilk tedaviden metastaz gerçekleşene kadar geçen süre ortalama ay olarak 14,05±15,74 ay olarak hesaplanmıştır.

Setüksimablı rejim alan hastaların setüksimab başlangıcından itibaren progresyonsuz sağ kalım ortalaması olarak 5,12±5,33 ay olarak bulunmuştur.

Setüksimablı rejim başlandıktan sonra progresyon gelişen hastaların, progresyondan ex olmalarına kadar geçen süre ortalama ay olarak 2,8±3,85 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların tanı anından son takip süresine baktığımızda ortalama ay olarak 25,71±22,66 ay olarak bulundu.

Hastaların genel sağ kalım ay ortalama olarak 26,80±22,74 ay, setüksimab alan hastaların progresyonsuz sağ kalım ortalaması olarak 5,12±5,33 ay olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 77 hastanın;bu hastaların hbsag, anti-hcv ve anti-hiv değerlerine bakıldığında sadece bir hastanın hbsag(Bu kişi de kronik hepatit b hastası olduğu saptandı.) pozitif olduğu görülüp 77 hastanın hiçbirinde anti-hcv veya anti-hiv tespit edilmemiştir.

Çalışmaya alınan 77 hastanın setüksimablı rejim aldığı süreler içerisinde incelenen hemogram ve bazı biyokimya belirteçlerine geriye dönük bakılmıştır.

77 hastadan, 67 kişide (%67) nötropeni saptanmamıştır.3 kişide (%3,9) grad 1 nötropeni , 1 kişide (%1,3) grad 2 nötrpeni, 3 kişide(%3,9) grad 3 nötropeni, 3 kişide (%3,9) grad 4 nötropeni olduğu görülmüştür. Febril nötropeni gelişen hastalara baktığımızda; 77 kişiden 3 hastada (%3,9) grade 4 FNP, 1 hastada (%1,3) grade 3 FNP geliştiği görülmüştür.

Hastalardan 3 kişide (%3,9) grad 4 lenfopeni görülürken, 23 kişide (%29,9) grad 3 lenfopeni, 28 kişide (%36,4) grad 2 lenfopeni, 13 kişide (%16,9) grad 1 lenfopeni görülmüştür. 10 kişide lenfopeniye rastlanmamıştır.

Hastalardan 2 kişide (%2,6) grad 4 anemi, 6 kişide (7,8) grad 3 anemi, 33 kişide (%42,9) grad 2 anemi, 10 kişide (%13) grad 1 anemi bulunmuştur. 26 kişide anemi tespit edilmemiştir.

Hastalardan 4 kişide (%5,2) grad 4 trombositopeni, 3 kişide (%3,9) grad 3 trombositopeni, 2 kişide (%2,6) grad 2 trombositopeni, 3 kişide (%3,9) grad 1 trombositopeni saptanmıştır. 65 kişide (%84,4) trombositopeni bulunmamıştır.

	FNP	NÖTROPENİ	LENFOPENİ	TROMBOSİTOPENİ	ANEMİ
Yok	73(%94,9)	67 (%67)	10 (%12,9)	65 (%84,4)	26 (%33,7)
Grad 1	0	3 (%3,9)	13 (%16,9)	3 (%3,9)	10 (%13)
Grad 2	0	1 (%1,3)	28 (%36,4)	2 (%2,6)	33 (%42,9)
Grad 3	1 (%1,3)	3 (%3,9)	23(%29,9)	3 (%3,9)	6 (7,8)
Grad 4	3 (%3,9)	3 (%3,9)	3(%3,9)	4 (%5,2)	2 (%2,6)

Tablo 10 Setüksimaba bağlı hematolojik toksisite göstergelerinde yan etki derecelerine göre kişi sayısı dağılımı

Hastalardan 2 kişide (%2,6) grad 3 kreatin yüksekliği, 2 kişide (%2,6) grad 2 kreatin yüksekliği, 17 kişide (%22,1) grad 1 kreatin yüksekliği bulunmuştur. 56 kişide kreatin yüksekliği tespit edilmemiştir. Yine hastalardan 1 kişide grad 4 akut böbrek yetmezliği(aby) görülürken, 2 kişide grad 2 aby görülmüştür.74 kişide ise aby tablosu görülmemiştir.

RENAL TOKSİSİTE PARAMETRELERİ	KREATİN	ABY
NORMAL	56 (%72,7)	74(%96,1)
GRAD 1	17 (%22,1)	0
GRAD 2	2 (%2,6)	2(%2,6)
GRAD 3	2 (%2,6)	0
GRAD 4	0	1 (%1,3)

Tablo 11 Setüksimab alan hastalarda renal toksisite parametrelerinin derecesine göre dağılımı

Hastalardan 61 kişide (%79,2) AST yüksekliği görülmemiştir. 15 kişide (%19,5) grad 1 AST yüksekliği, 1 kişide (%1,3) grad 2 AST yüksekliği görülmüştür.

Hastalardan 60 kişide (%77,9) ALT yüksekliği tespit edilmedi. 16 kişide (%20,8) grad 1 ALT yüksekliği, 1 kişide (%1,3) grad 2 ALT yüksekliği görüldü.

Hastalardan 46 kişide (%59,7) GGT yüksekliği tespit edilmemiştir. 22 kişide (%28,6) grad 1 GGT yüksekliği, 8 kişide (%10,4) grad 2 GGT yükselmesi, 1 kişide (%1,3) grad 3 GGT yükselmesi görülmüştür.

Hastalardan 57 kişide (%74) ALP yüksekliği tespit edilmemiştir. 10 kişide (%13) grad 1 ALP yüksekliği, 9 kişide (%11,7) grad 2 ALP yüksekliği, 1 kişide (%1,3) grad 3 ALP yüksekliği bulunmuştur.

Hastalardan 73 kişide (%94,8) total billuribin seviyeleri normal seyrederken, 2 kişide (%2,6) grad 1 total billuribin yüksekliği, 1 kişide (%1,3) grad 2 total billuribin yüksekliği, 1 kişide (%1,3) grad 3 total billuribin yüksekliği tespit edilmiştir.

Karaciğer Toksisitesi ve Kolestaz Parametrelerinin Derecelendirmesi	Ast	Alt	Ggt	Alp	Total Billuribin
Normal Aralıkta	61 (%79,2)	60 (%77,9)	46 (%59,7)	57 (%74)	73 (%94,8)
Grad 1	15 (%19,5)	16 (%20,8)	22 (%28,6)	10 (%13)	2 (%2,6)
Grad 2	1 (%1,3)	1 (%1,3)	8 (%10,4)	9 (%11,7)	1 (%1,3)
Grad 3	0	0	1 (%1,3)	1(%1,3)	1 (%1,3)
Grad 4	0	0	0	0	0

Tablo 12 Tablo Setüksimab alan hastalarda karaciğer toksisitesi ve kolestaz parametlerinin derecesine göre dağılımı

77 hastadan 68 kişide (%88,3) TSH değerleri normal saptanırken, 2 kişide (%11,7) TSH değeri normalin altında saptanmıştır. TSH değeri düşük saptanan 2 kişinin de daha önceden hipotiroidisi olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların 1 kişide (%1,3) yorgunluk görülmemiştir. 20 kişide (%26) grad 1 yorgunluk, 54 kişide (%70,1) grad 2 yorgunluk, 2 kişide (%2,6) grad 3 yorgunluk tespit edilmiştir.

Hastalardan 53 kişide (%68,8) grad 1 bulantı, 24 kişide (%31,2) grad 2 bulantı tespit edilmiştir.

Hastalardan 1 kişide (%1,3) kusma şikayeti görülmemiş. 65 kişide (%84,4) grad 1 bulantı, 11 kişi (%14,3) grad 2 kusma belirtisi görülmüştür.

Hastalardan 59 kişide (%76,6) diyare görülmezken, 16 kişide (%20,8) grad 1 diyare, 2 kişide (%2,6) grad 2 diyare görülmüştür.

Hastalardan 23(%29,9) kişide kabızlık görülmezken, 53 kişide (%68,8) grad 1 kabızlık, 1 kişide (%1,3) grad 2 kabızlık tespit edilmiştir.

Hastalardan 32 kişide (%41,6) oral mukozit görülmezken, 40 kişide (%51,9) grad 1 oral mukozit, 5 kişide (%6,5) grad 2 oral mukozit görülmüştür.

	Yorgunluk	Bulantı	Kusma	Diyare	Kabızlık	Oral Mukozit
Yok	1(%1,3)		1 (%1,3)	59(%76,6)	23(%29,9)	32(%41,6)
Grad 1	20(%26)	53(%68,8)	65(%84,4)	16(%20,8)	53(%68,8)	40(%51,9)
Grad 2	54(%70,1)	24(%31,2)	11(%14,3)	2 (%2,6)	1 (%1,3)	5 (%6,5)
Grad 3	2 (%2,6)	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0

Tablo 13 Setüksimaba bağlı gastrointestinal sistem toksisitesi derecelerine göre kişi sayısı dağılımı

Hastalardan 16 kişide (%20,8) kilo kaybı görülmezken, 38 kişide (%49,4) prekaşeksi, 23 kişide (%29,9) kaşeksi tespit edilmiştir. Yani hastaların çoğunda(yaklaşık %79,2'sinde) kilo kaybı görüldüğü bulunmuştur.

Kilo Kaybı Derecesine Göre Hasta Sayısı	Kişi Sayısı
Kilo Kaybı Yok	16 (%20,8)
Prekaşeksi	38 (%49,4)
Kaşeksi	23 (%29,9)

Tablo 14 Setüksimab alan baş boyun kanserli hastaların kilo kaybının derecesine göre dağılımları

Hastalardan 62 kişide (%80,5) FNP ile ilişkili olmayan enfeksiyona rastlanırken, 15 kişide (%19,5) FNP ile ilişkili olmayan enfeksiyona rastlanmamıştır. FNP ile ilişkili olmayan enfeksiyonlarda 56 kişide pnömoni görülürken, 5 kişide üriner sistem enfeksiyonu, 1 kişide cilt enfeksiyonu görülmüştür.

77 hastadan 68 kişi (%88,3) ex olurken, 9 kişi (11,7) halen tedavisine devam etmektedir. Erkek olan 63 kişiden 6 (9.5) kişi hayatta kalmış, 57 (90.5) kişi ex olmuştur. Kadın olan 14 kişiden 3 (21.4) kişi hayatta kalmış, 11 (78.6) kişi ex olmuştur.

Genel sağ kalım durumu bakımından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0.352$). Hastaların genel sağ kalım tahmini süresi ay olarak Kaplan-Meier ile analiz edildiğinde $30,54\pm 3,56$ ay olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Metastatik kolon ca tanılı hastalarda setüksimaba bağlı cilt toksisitesi ve ilaç efikasitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı fazladır. Ve bu çalışmalarda cilt toksisitesi ve daha uzun genel sağ kalım süresi arasında, cilt toksisitesi ve daha uzun progresyonsuz sağ kalım süresi arasında anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Ancak setüksimaba bağlı cilt toksisitesi ve progresyonsuz sağ kalım süresi ya da genel sağ kalım süresi arasındaki ilişkiyi metastatik veya yineleyen baş boyun kanseri tanılı hastalarda gösteren çok çalışma bulunmamaktadır.

Setüksimab genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Setüksimaba bağlı cilt döküntüleri genelde yüz, kafa derisi, ense, sırt üst kısım ve göğüste görölmektedir. En sık görölen deri döküntüsü genel olarak akneiform döküntüdür (papülopüstüler döküntü).

Japonya’da yapılan 105 hastanın dahil olduğu bir çalışmada yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanılı hastalarda setüksimablı rejim kullanımı sonucu 90 gün içinde grad 3 cilt toksisitesi görölen hastaların daha uzun genel sağ kalım ve daha uzun progresyonsuz sağ kalım sürelerinin olduğu belirtilmiştir. (64)

Japonya’da ve bizde yapılan çalışmada da grad 4 toksisitesine sahip bir hasta tespit edilmemiştir. Japonya’da, setüksimaba bağlı oluşan cilt toksisitesi nedeni ile setüksimab doz azaltımı veya bu nedenle kemoterapinin ertelemesi görölen az sayıda hasta olmuştur. Ancak bizim çalışmamızda setüksimab doz azaltımı yapılan veya cilt toksisite nedeni kemoterapinin ertelendiği bir hasta bulunmamıştır. (64)

Almanya’da metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda setüksimab verilmesi üzerine yapılan bir çalışmada 2 ayrı grup oluşturulmuştur. Birinci grup klinik olarak anlamlı cilt toksisitesi gösterenler, ikinci grup klinik olarak anlamlı cilt toksisitesi göstermeyenler şeklinde ayrılmıştır. Birinci grup grad 2 ve grad 3 cilt toksisitesi, ikinci grup grad 1 ve grad 0 cilt toksisitesi gösteren kişilerden oluşmuştur. Ve birinci grubun anlamlı şekilde ikinci gruba göre tedaviye daha iyi yanıt gösterdiği bulunmuştur. (65)

Bizim yaptığımız çalışmada 90 gün kriteri kullanılmamıştır. 77 hastanın dahil olabildiği geriye dönük olarak yapılan çalışmada setüksimab sonrası görölen grad 3 cilt toksisitesine

sahip olan hastaların, cilt toksisitesi görülmeyenlere kıyasla daha uzun genel sağ kalımı olduğu ve daha uzun süre progresyonsuz sağ kalımı olduğu görülmüştür.

Ayrıca grad 2 cilt toksisitesi ve grad 1 cilt toksisitesine sahip kişilerin cilt toksisitesi olmayanlarla ikili karşılaştırma sonucu progresyonsuz sağ kalımlarının daha uzun olduğu saptanmıştır.

Hastaların tahmini genel sağ kalım sürelerine baktığımızda da bu sonuçların anlamlı olduğunu görmekteyiz. 77 hastadan 32'sinde setüksimab kullanımı sonrası grad 3 cilt toksisitesi saptanmıştır. Ve bu hastaların tahmini genel sağ kalım süresi Kaplan-Meier yöntemi $33,76 \pm 3,58$ ay olarak hesaplanmıştır.

Grad 2 cilt toksisitesine sahip 11 kişi bulunmuştur. Ve bu hastaların tahmini genel sağ kalım süresi kaplan-meier yöntemi $35,09 \pm 12,87$ ay olarak hesaplanmıştır. Grad 1 cilt toksisitesine sahip 11 kişi bulunmuştur. Ve bu hastaların tahmini genel sağ kalım süresi Kaplan-Meier yöntemi $28,09 \pm 7,70$ ay olarak hesaplanmıştır.

Cilt toksisitesi göstermeyen ise 23 kişidir. Ve bu hastaların tahmini genel sağ kalım süresi Kaplan-Meier yöntemi $19,39 \pm 3,39$ ay olarak hesaplanmıştır.

Grad 3 cilt toksisitesinin, cilt toksisitesi olmayanlarla yapılan karşılaştırmada genel sağ kalım süresi (log-ranktest, $P < 0.001$) ve progresyonsuz sağ kalım süresi açısından karşılaştırmasında anlamlı farklılık hesaplanmıştır. (log-ranktest, $P < 0.001$)

Grad 3 cilt toksisitesinin, grad 2 cilt toksisitesi görülenlerle (log-ranktest, $P = 0.299$) veya grad 1 cilt toksisitesi görülenlerle (log-ranktest, $P = 0.309$) genel sağ kalım süresi açısından anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır.

Grad 2 cilt toksisitesinin, cilt toksisitesi görülmeyen kişilere kıyasla progresyonsuz sağ kalım süresi daha uzun olduğu şeklinde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. (log-ranktest, $P = 0.008$) Yine sonuçlara baktığımızda Grad 1 cilt toksisitesinin, cilt toksisitesi görülmeyen kişilere kıyasla progresyonsuz sağ kalım süresi daha uzun olduğu şeklinde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. (log-ranktest, $P < 0.001$)

Japonyada yapılan çalışmada cilt toksisitesi ile bazen kemoterapiye ara verilirken bizim yaptığımız çalışmada bu nedenle kemoterapiye ara verilmemiştir. Yapılan çalışmalar cilt

toksisitesi görülen hastalarda setüksimab tedavisinin mümkünse ertelenmeden cilt toksisitesini sistemik veya topikal ilaçlarla tedavi ederek kemoterapini aksatılmadan devam edilmesini önermektedir. Böylece hastanın hem genel sağ kalım hem progresyonsuz sağ kalım sürelerini uzun tutmak amaçlanmaktadır. (64) (65)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Onkoloji Bölümü'nde çalışmaya aldığımız hastalara baktığımız zaman setüksimab nedenli cilt toksisitesine bağlı tedaviye ara verilmemeye çalışılmıştır. Çoğu hastada cilt toksisitesine bağlı tedaviler dermatoloji ile ortak şekilde devam ettirildiği görülmüştür. Bazı hastalarda da onkolog kendisi de cilt toksisitesine bağlı tedavileri kendisi düzenlemiştir.

Setüksimab yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanılı hastalarda önemli bir tedavi ajanı olduğu için, hızlı gelişen cilt reaksiyonlarında tedavi hemen kesilmemelidir veya geciktirilmemelidir. Böylece daha iyi prognoz elde ederek ilaçtan maksimum verim elde edilmeye çalışılmalıdır.

Hatta setüksimab ilacına ara vermemek veya durdurmamak için bu reaksiyonları önleme veya azaltma amacıyla stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Özellikle, hastalar ılık su kullanmalı, yumuşak sabun veya hipoalerjenik temizleyiciler veya duş yağları ile temizlemeli, yumuşatıcı bazlı kremler kullanmalı, güneşe maruz kalmaktan kaçınmalı ve geniş spektrumlu bir güneş kremi (30 veya daha fazla SPF) kullanmasının önleyici olduğu belirtilmektedir. (66)

Hem metastatik kolon ca hem yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanılı hastalarda yapılan çalışmalar setüksimaba bağlı cilt toksisitesinin daha iyi bir prognoz için prediktif bir faktör olabileceğini belirtmiştir. (64)

Bizim yaptığımız çalışmada da setüksimaba bağlı grad 3 cilt toksisitesinin daha iyi genel sağ kalım süresine, setüksimaba bağlı herhangi bir cilt toksisitesinin daha iyi progresyonsuz sağ kalım süresi geliştiğini göstermiştir. Dolayısı ile setüksimab tedavisi açısından cilt toksisitesinin prediktif bir değeri olduğunu yeniden göstermektedir.

Setüksimabın diğer yan etkilerine baktığımızda bazı yan etkilerinin setüksimabtan çok kemoterapi rejiminde kullanılan diğer ajanlara bağlı olduğunu düşündürmektedir.

77 hastadan sadece 4 hastamızda febril nütropeni gelişmiştir. Bu 4 hastanın da 3 tanesinde grad 4 FNP, 1 tanesinde grad 3 FNP gelişmiştir.

Setüksimab verilen hastalarda hgb değerlerine bakıldığında ciddi anemi gelişmediği görülmüştür. 77 hastadan sadece 2 hastada grad 4 anemi, 6 hastada grad 3 anemi tespit edilmiştir. Ciddi anemilerin ilacın haricinde bir diğer nedeni de tümör bölgesinde oluşan kanamalar olduğunu görmekteyiz.

Setüksimaba bağlı trombositopeninin daha az sıklıkta olduğunu görmekteyiz. 4 hastada grad 3 trombositopeni varken, 3 hastada grad 3 trombositopeni görülmüştür. Ancak hastalar lenfopeni açısından değerlendirildiğinde lenfopeni ile daha sık karşılaşıldığı görülmektedir. Hastalarımızdan 3 hastada grad 4 lenfopeni gelişirken, 23 hastada grad 3 lenfopeni gelişmiştir.

Bulgular sonucunda setüksimaba bağlı ciddi bir sitopeni görülmemektedir. Hastaların halsizlik ve yorgunluk şikayetlerinin bu nedenle oldukça hafif geçtiğini düşündürmektedir. Yine bu hastalarda çok ciddi mukozit semptomu ile karşılaşmamaktayız. Bu sebepler setüksimabın hastalar açısından daha tolere edilebilir bir ajan olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarda yorgunluk ve halsizliğe neden olabilecek bir diğer faktör de hipomagnezemi'dir. Böbreklerde EGFR eksprese edildiği bilinmektedir. Setüksimab tarafından EGFR inhibisyonu nedeni ile böbrekteki magnezyum transporter kanalları bloke olur. Bu nedenle hipomagnezemi görülebilir. Hipomagnezemi ciddi yorgunluk, sinirlilik, paraesteziler, kramplar ve hipokalsemiye neden olabilir. Bu nedenle tedavinin başlangıcından , tedavinin bitiminden 8 hafta sonraya kadar ; hastaların her hafta mutlaka kanda kalsiyum, magnezyum ve potasyum değerlerine bakılmalıdır.

Setüksimabın renal yetmezliğe veya karaciğer yetmezliğine bağlı doz ayarlaması bulunmamaktadır. İlacın nasıl metabolizma olduğu halen tam anlamıyla bilinmemektedir. Geriye dönük olarak hastaların karaciğer enzim değerlerine baktığımızda AST ve ALT değerlerinde ciddi bir yükselmenin olmadığını görmekteyiz.

Setüksimaba bağlı renal yetmezliğe sebep olacak derecede anlamlı bir yan etki görülmemektedir. Birkaç hastamızda görülen kreatin değerlerindeki yükseklik bize daha çok rejimdeki ajanlardan biri olan sisplatin kullanılmasından kaynaklandığını veya daha

önce kronik böbrek hastalığı nedeniyle hastaların bazal kreatin değerlerinin yüksek olmasından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde de bazal kreatin seviyesinde ciddi bir artış gözlemlenmemiştir.

Çalışmaya aldığımız hasta grubunda kaşeksiye varan ciddi bir kilo kaybı ile karşı karşıya kalındığını belirtmemiz gerekmektedir. Ancak bunun nedeninin ilacın meydana getirdiği bulantı-kusma şikayeti veya diğer nedenlerden çok tümörün primer çıkış yerine bağlı olarak meydana gelen oral beslenmenin zorluğu olduğu görülmektedir. Bu nedenle yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanılı hastalarda oral alımın bozulması açısından dikkatli olunması gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve tedavisi yapılan yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanısı alan olgular geriye dönük olarak incelenerek yapıldığı için yetersiz veri nedeniyle eksik bilgiler olsa da onkoloji açısından hizmet verdiği düşünüldüğünde Türkiye'deki yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri hastalarının özellikleri ve prognozu için önemli bir kaynak olacaktır.

Çalışmamızda hasta sayısı az görülmekle birlikte nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile sonuçlar önemlidir. Japonya'da yapılan çalışma büyük bir merkez olmasına rağmen toplam hasta sayısı 105 kişidir. Daha az sıklıkta görülen onkolojik hastalıklarda uzun yılları içeren tek merkez ve çok merkez verilerinin toplanması hastalık seyrini anlamak, uygulanan tedavilerin sonuçlarını değerlendirmek ve bu hasta grubunda setüksimaba bağlı cilt toksisitesinin pozitif bir prediktif değer olduğunun anlaşılması açısından önemlidir.

Hastaların dağılımına baktığımızda erkek hastaların yoğunlukta olduğu bulunmuştur. Tümörün primer çıkış yerinin daha çok oral kavite ve larenks olduğunu görmekteyiz. Ayrıca ilk tedaviden sonra progresyon gerçekleştiği zaman en çok akciğerde metastaz olduğu tespit edilmiştir.

77 hastaya geriye dönük olarak bakıldığında setüksimab kullanan hastaların Grad 3 cilt toksisitesinin, cilt toksisitesi olmayanlarla yapılan karşılaştırmada genel sağ kalım süresi ve progresyonsuz sağ kalım süresi açısından karşılaştırmasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Ayrıca 77 hastaya geriye dönük olarak bakıldığında setüksimab kullanan hastaların grad 2 cilt toksisitesi ve grad 1 cilt toksisitesine sahip kişilerin cilt toksisitesi olmayanlara kıyasla progresyonsuz sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu şeklinde anlamlı değerler bulunmuştur.

Hastalarda setüksimab cilt toksisitesine bağlı tedaviye ara verme veya tedaviyi kesmesinin mümkün mertebe engellenmesinin hastaya faydalı olduğu görülmektedir. Bu nedenle onkolog ve dermatologların iş birliği içerisinde cilt toksisitesine bağlı yan etki konusunda hızlı bir şekilde ortak hareket etmesi gerekmektedir.

Hastaların ilk tedaviden sonra progresyon gerçekleştiği zaman, setüksimab öncesi veya sonrası farklı kemoterapi rejimleri alan az sayıda hastamız mevcuttu. Bu durumun sağ kalım sürelerine etkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı konusunda bir veri elde edecek hasta sayısına ulaşılamamıştır.

Hastalarda ciddi sitopeni görülmese de FNP ve FNP kaynaklı olmayan enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. FNP kaynaklı olmayan enfeksiyonlara baktığımızda hastalarda en çok pnömoni grlmektedir. Bu nedenle tedavi esnasında tedavinin aksatılmaması için uygun antibiyoterapinin hastaya verilmesi gerekmektedir.



7. ÖZET

Amaç: Bu nedenle Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Onkoloji bölümünde Ocak 2010 ve Ekim 2019 arasında takip edilen metastatik baş boyun kanseri hastalarının prognostik özellikleri, setüksimab tedavi yanıtları, setüksimab tedavisine yanıt ve deri lezyonları arasındaki korelasyon, setüksimab tedavisine bağlı diğer yan etkiler ve sağ kalım sürelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenleri sıklık (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık bağımsız örneklem t testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Sağ kalım analizi için Log-rank testi ile Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular: Hastaların dağılımına baktığımızda erkek hastaların yoğunlukta olduğu bulunmuştur. Tümörün primer çıkış yerinin daha çok oral kavite ve larenks olduğunu görmekteyiz. Ayrıca ilk tedaviden sonra progresyon gerçekleştiği zaman en çok akciğerde metastaz olduğu tespit edilmiştir. Grad 3 cilt toksisitesinin , cilt toksisitesi olmayanlarla yapılan karşılaştırmada genel sağ kalım süresi (log-ranktest, $P < 0.001$) ve progresyonsuz sağ kalım süresi açısından karşılaştırmasında anlamlı farklılık hesaplanmıştır. (log-ranktest , $P < 0.001$) Grad 3 cilt toksisitesinin , grad 2 cilt toksisitesi görülenlerle(log-ranktest, $P = 0.299$) veya grad 1 cilt toksisitesi görülenlerle(log-ranktest, $P = 0.309$) genel sağ kalım süresi açısından anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. Grad 2 cilt toksisitesinin, cilt toksisitesi görülmeyen kişilere kıyasla progresyonsuz sağ kalım süresi daha uzun olduğu şeklinde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. (log-ranktest, $P = 0.008$)Yine sonuçlara baktığımızda Grad 1 cilt toksisitesinin, cilt toksisitesi görülmeyen kişilere kıyasla progresyonsuz sağ kalım süresi daha uzun olduğu şeklinde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. (log-ranktest, $P < 0.001$) Hastalarda ciddi sitopeni görülmesi de FNP ve FNP kaynaklı olmayan enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. FNP kaynaklı olmayan enfeksiyonlara baktığımızda hastalarda en çok pnömoni görülmektedir. Bu nedenle tedavi

esnasında tedavinin aksatılmaması için uygun antibiyoterapinin hastaya verilmesi gerekmektedir.

Sonuç: Setüksimab yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanılı hastalarda önemli bir tedavi ajanı olduğu için, hızlı gelişen cilt reaksiyonlarında tedavi hemen kesilmemelidir veya geciktirilmemelidir.

Böylece daha iyi prognoz elde ederek ilaçtan maksimum verim elde edilmeye çalışılmalıdır. Hem metastatik kolon ca hem yineleyen veya metastatik baş boyun kanseri tanılı hastalarda yapılan çalışmalar setüksimaba bağlı cilt toksisitesinin daha iyi bir prognoz için prediktif bir faktör olabileceğini değerlendirmiştir.

Anahtar Kelimeler: setüksimab, metastatik veya yineleyen baş boyun kanseri

8. ABSTRACT

Objectives: The prognostic features of metastatic head and neck cancer patients followed up in Kocaeli University Hospital Oncology in detail, response to cetuximab treatment, correlation between cetuximab related skin lesions and survival times, other side effects of cetuximab treatment were retrospectively searched.

Materials and Methods: In our study, medical records of metastatic head and neck cancer patients who had taken cetuximab between 2010-2019 in Medical Oncology Archives of KOU Medical Faculty were examined. A total of 77 patients (14 women and 63 men) were included in the study. The study was carried out as a retrospective study.

Results: Recurrent and metastatic head and neck cancer patients who had cetuximab related grade 3 skin toxicity appear to have longer overall survival and longer progression-free survival than those without skin toxicity. Significant values were found in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer patients who had cetuximab related grade 2 skin toxicity and grade 1 skin toxicity, with a longer progression-free survival compared to those without skin toxicity.

Conclusions: There was a relationship between cetuximab related skin toxicity and longer survival time of patients who diagnosed recurrent or metastatic head and neck cancer. It seems to be beneficial for the patient to continue the treatment despite the cetuximab related skin toxicity. So we must prevent the patient from stopping the treatment as much as possible.

Keywords: cetuximab, recurrent or metastatic head and neck cancer patients

9. KAYNAKÇA

1. Stewart BW, Kleihues PE. World Cancer Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press (2003). .
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* (2015) 136:E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210 .
3. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18:4779.
4. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD006386.
5. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92:4.
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* (2008) 359:1116–27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.
8. Orditura M, De Vita F, Galizia G, Lieto E, Vecchione L, Vitiello F, et al. Correlation between efficacy and skin rash occurrence following treatment with the epidermal growth factor inhibitor cetuximab: A single institution retrospective analysis. *OncolRep.*(2.
9. Gatzemeier U, von Pawel J, Vynnychenko I, Zatloukal P, de Marinis F, Eberhardt WE, et al. First cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy: a subgroup analysis.

10. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.
11. Bar-Ad V, Zhang QE, Harari PM, Axelrod R, Rosenthal DI, Trotti A, et al. Correlation between the severity of cetuximab-induced skin rash and clinical outcome for head and neck cancer patients: the RTOG Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2016) 95:.
12. 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; 68:394.
13. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132:1133.
14. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18:4779.
15. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178:679.
16. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:281.
17. Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82:1367.
18. Cruz I, Van den Brule AJ, Steenbergen RD, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa--a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997; 33:182.
19. 2003:2-11., Erişen L. Oral Kavite Anatomisi. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Ders Notları.

20. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (çeviri: S. Ergüney). AJCC Kanser Evreleme Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ve 2013:33-112.
21. <https://www.teresewinslow.com/head-and-neck>.
22. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (çeviri: S. Ergüney). AJCC Kanser Evreleme Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ve 2013:33-112.
23. Kılavuzları., Turkpath.org.tr [Internet]. Ankara: Patoloji Dernekleri Federasyonu. Patoloji Dernekleri Federasyonu Baş-Boyun Patolojisi Çalışma Grubu Baş Boyun Lezyonları Patolojik Değerlendirme Standartları ve.
24. 14, Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases CMAJ. 2006 Mar ve 779–784., 174(6):.
25. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Synchronous second primary tumors in 2,016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. Laryngoscope 2011 ve 121:304.
26. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)--detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 ve 36:919.
27. 2013, Escott EJ. Role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in head and neck cancer. Radiol Clin North Am ve 51:881.
28. Keller F, Psychogios G, Linke R, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck 2011 ve 33:1569.
29. Weissman JL, Akindele R. Current imaging techniques for head and neck tumors. Oncology (Williston Park) 1999 ve 13:697.

30. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ve 43:273.
31. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (Accessed on September 12, 2016).
32. Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW. Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1983 ve 109:735.
33. 1997, Pisharodi LR. False-negative diagnosis in fine-needle aspirations of squamous-cell carcinoma of head and neck. *Diagn Cytopathol* ve 17:70.
34. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ve :CD006386.
35. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 2007 ve 8.
36. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J.*
37. Taberna M, Rullan AJ, Hierro C, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015 ve 51:795.
38. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016.
39. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2004 ve 101:2222.

40. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s009lbl.pdf
(Accessed on August 08, 2016).

41. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 ve 393:156.

42. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019 ve 37S.

43. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008 ve 359:1116.

44. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*.

45. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2017 ve 35:1542.

46. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005 ve 23:5578.

47. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent sq.

48. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006 ve 24(17):2666–72.

49. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius PD, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for the inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell*. 2005 ve 7:301–11.
50. Taylor RJ, Chan SL, Wood A. FcγRIII polymorphism and cetuximab induced cytotoxicity in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 ve 58:997–1006.
51. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperati.
52. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecky A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 ve 359:1116–27.
53. Pai SI, Zandberg DP, Strome SE. The role of antagonists of the PD-1:PD-L1/PD-L2 axis in head and neck cancer treatment. *Oral Oncol*. 2016 ve 61:152–8.
54. 2012, Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. ve 12:252–64.
55. Robert C, Soria JC, Eggermont AM. Drug of the year: programmed death-1 receptor/programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. *Eur J Cancer*. 2013 ve 49:2968–71.
56. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 ve 17(7).
57. 2016, Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. ve 375(18):1767–78.
58. 2006, Lenz H-J. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncol (Williston Park)*. ve 20:5–13.

59. 2007, Lenz H-J. Cetuximab in the management of colorectal cancer. *Biol Targ Ther.* ve 1:77–91.
60. Vincenzi B, Schiavon G, Silletta M, Santini D, Tonini G. The biological properties of cetuximab. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 ve 68:93–106.
61. Oct, *Adv Ther.* 2018 ve 14, 35(10):1497-1509. doi: 10.1007/s12325-018-0791-0. Epub 2018 Sep.
62. 2018., ERBITUX (cetuximab). <https://www.erbitux.com/>. Accessed 3 Apr.
63. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2010.03.004>, Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer.
64. 10.3389/fonc.2018.00616, Predictive Value of Cetuximab-Induced Skin Toxicity in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and NECK. *Front. Oncol.* 8:616. doi:.
65. Stu, Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC.
66. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist.* 2011 ve 16:228–38.
67. MacComb WS, Fletcher GH: *Cancer of the head and neck.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1967, pp. 179-212. .
68. Engin K, Erişen L: *Baş Boyun Kanserleri.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2003, s. 920-934. .
69. 1, *Int J Cancer.* 2013 Jan ve 26, 132(1):236-45. doi: 10.1002/ijc.27654. Epub 2012 Jun.