

## **Türkiye’de Son Yıllarda Güncel Tedavilere Ulaşım Konusunda Sorunlar İle İlgili Derneğimiz Tarafından Hazırlanan Rapor**

### **Raporu Hazırlayan Bilimsel Kurul:**

Prof.Dr.Sercan Aksoy,  
Doç.Dr.Faysal Dane,  
Doç.Dr.Meltem Ekenel,  
Prof.Dr.Nilüfer Güler,  
Doç.Dr.Burçak Karaca,  
Doç.Dr.Berna Öksüzöğlü,  
Prof.Dr.Semra Paydaş,  
Prof.Dr.Bülent Yalçın,  
Prof.Dr.Fulden Yumuk

- 1. Akciğer Kanseri**
- 2. Meme Kanseri**
- 3. Gastrointestinal Kanseler**
- 4. Baş-Boyun Kanseleri**
- 5. Jinekolojik Kanseler**
- 6. Melanom**
- 7. Sarkomlar**
- 8. Hematolojik Maligniteler**
- 9. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri**

### **1. Akciğer Kanseri:**

2010 tarihinden itibaren hematoloji/onkoloji açısından FDA tarafından onay verilen ilaçların listesi incelenmiştir. Akciğer kanserine ait olan ilaçlar ve FDA'in verdiği endikasyonlar aşağıda sunulmuştur. Ülkemizde onaylanmayan tedaviler sarı fosforla belirtilmiştir.

1. Erlotinib (Tarceva) idame: Lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında ilk seçim olarak 4 kür platin içeren kemoterapi sonrasında progrese olmayan hastalarda idame olarak uygulanması (16 Nisan 2010)
2. Denosumab (Xgeva, Amgen Inc.) kemik metastazı olan solid tümörlü hastalarda iskelet ilintili olayların prevansiyonu için (18 Kasım 2010) (İlacın bakanlık onayı vardır, geri ödemesi beklenmektedir)
3. Crizotinib (XALKORI Capsules, Pfizer Inc.) hızlandırılmış onay: FDA onaylı testle saptanan ALK pozitif sonucu olan lokal ileri veya metastatik KHDAK'li hastalarda. Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular, Inc.) onaylı test. (August 26, 2011)
4. Pemetrexed (ALIMTA, Eli Lilly and Company) onaya ek: 4 kür platinle kombine kullanımdan sonra idame tedavisi. (October 17, 2012)
5. Albumine bağlı paclitaxel (ABRAXANE; Abraxis Bioscience a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation) cerrahi veya radyoterapiye uygun olmayan lokal ileri veya metastatik KHDAKinde ilk seri tedavide carboplatinle kombine. (11 Ekim 2012)
6. Erlotinib (Tarceva, Astellas Pharma Inc.) EGFR ekson 19 delesyonu veya ekson 21 (L858R) mutasyonu olan metastatik KHDAKinde ilk seri tedavide. Onaylı test: cobas EGFR Mutation Test (14 May 2013)

7. **Afatinib** (Gilotrif tablets, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.): FDA onaylı testle saptanan EGFR ekson 19 delesyonu veya ekson 21 (L858R) mutasyonu olan metastatik KHDAK'li hastalarda ilk seri tedavi olarak. Diğer mutasyonlarda etkisi bilinmemektedir. FDA onaylı test kiti: theascreen EGFR RGQ PCR Kit (QIAGEN) (12 Temmuz 2013)
8. Crizotinib (Xalkori, Pfizer, Inc.) tam onay (20 Kasım 2013)
9. **Ceritinib** (ZYKADIA, Novartis Pharmaceuticals Corporation) hızlandırılmış onay: ALK + metastatik KHDAK'inde crizotinib sonrası progrese olan veya crizotinibi tolere edemeyen hastalar (29 Nisan 2014)
10. **Ramucirumab** (Cyramza Injection, Eli Lilly and Company) Metastatik KHDAK'de platin bazlı ilk tedavi sırasında veya sonrasında progresyonda docetaxel ile kombine.(12 Aralık 2014)
11. **Nivolumab** (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Company) metastatik skuamöz hücreli KHDAK'li hastalarda platin bazlı ilk tedavi sırasında veya sonrasında progresyonda (4 Mart 2015)
12. **Gefitinib** (IRESSA) EGFR ekson 19 delesyonu veya ekson 21 (L858R) mutasyonu olan metastatik KHDAK'inde ilk seri tedavide. FDA onaylı test kiti: theascreen EGFR RGQ PCR Kit (QIAGEN) (13 Temmuz 2015)

Son birkaç yıl içinde giderek daha fazla sayıda endikasyonla günlük kullanıma giren immunoterapiler akciğer kanserli hastalarda da olumlu verilere sahiptir. Son bulgularda özellikle immunhistokimya ile bakılan PDL1 ekspresyonu ile özellikle %50'den fazla pozitif sonuç alınan hastalarda pembrolizumabın daha fazla etkili olduğunun görülmesi zaman içinde en uygun hasta grubunun belirlenmesinde faydası olacaktır. Farklı ilaçlarda (nivolumab) bununla çelişen sonuçlar da vardır. Bu grup ilaçların maliyeti tüm dünyada tartışılmaktadır. Sınırlı kaynakları olan ülkemizde uygun hastaların ön planda varolan çalışmalara ve erken erişim programlarına yönlendirilmelerinin daha uygun olacağı kanısındayız.

## 2. Meme Kanseri:

Meme kanseri Türkiye ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanseri tanısından sonra evreleme ve risk sınıflaması yapılır. Tedavide cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedaviler (kemoterapi, hormonoterapi ve hedefli tedaviler) kullanılmaktadır. Sistemik tedavi planlamasında hasta özellikleri, hormona hassasiyet ve HER2 durumu dahil tümör biyolojisi önemli yer tutar. Hastaların %7-9'u tanı anında metastatik olup erken evre meme kanserli hastaların yaklaşık %25-30'u sistemik nüks tanısı alırlar.

Hormona hassas meme kanseri hastaların yaklaşık %70'inde görülmekte olup bu hastalar adjuvan ve palyatif endokrin tedavilerden yarar görmekteyler. Amerikan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında yer alan endokrin tedavi seçeneklerinden ülkemizde hastaların henüz kolaylıkla erişemediği ilaçlardan biri **EVEROLİMUS** (AFINITOR®) olup, endokrin dirençli hastalarda (son 12 ay içinde non-steroidal aromataz inhibitörü veya tamoksifen altında progrese hastalarda steroidal aromataz inhibitörü olan ekzemestan ile birlikte) önemli bir kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Amerika ve Avrupa EMEA onayları 2012 yılında olan everolimusun Türkiye'de ruhsat onayı Mayıs 2015 olup relaps/metastatik meme kanserinde daha önce 1 seri kemoterapi ve bir seri non-steroidal aromataz inhibitörü kullanıp progrese olmuş, HER2 negatif, postmenapozal,

semptomatik viseral hastalığı olmayan hormon reseptörü kuvvetli pozitif hastalarda ekzemestanla birlikte progresyona dek kullanımı endikasyon almıştır, ancak halen Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) geri ödemesi olmadığından kullanımı izne tabidir.

Hormon responsif meme kanserinde kliniğe ve kılavuzlara yeni girmekte olan diğer geliştirilen diğer bir ilaç siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörü olan oral **PALBOCICLIB** (IBRANCE®)'dir. Randomize faz II PALOMA-1 çalışmasında hormon responsif, HER2 negatif ileri meme kanserli hastalarda 1. basamak tedavide letrozole palbociclib eklenmesi 10 aylık progresyonsuz sağkalım farkı sağlamış olup (10.2 aya karşın 20.2 ay) Şubat 2015'de Amerika'da hızlandırılmış bir kullanım onayı almıştır. Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu "Yurtdışından İlaç Temini Kılavuzu"nda 6.7.2015 tarihli yurtdışı ilaç listesinde PALBOCICLIB bulunmaktadır. Kılavuz, ülkemizde ruhsatlandırılmamış ve/veya ruhsatlandırıldığı hâlde çeşitli sebeplerle piyasada bulunmayan ilaçların, hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılmak üzere yurt dışından reçete bazında veya acil durumlarda toplu temini ile söz konusu ilaçların bilimsel veriler doğrultusunda tıbbi, etik, hukukî ve akılcı kullanımını sağlamak ve bu süreçteki usûl ve esasları belirlemek amacıyla hazırlanmıştır.

HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) amplifikasyonu tüm meme kanserli hastaların %15-20'sinde gözlenmekte olup, HER2 hedefli tedaviler öncesinde daha saldırgan davranış, kötü prognoz ve kısa sağkalım ile birliktelik gözlenmekteydi. Trastuzumab ve lapatinib gibi HER2 hedefli tedavilerden sonra nüks ve ölüm oranlarında azalma saptanmıştır. Ancak uluslar arası kılavuzlarda yer alan HER2 hedefli ilaçların bir kısmı (PERTUZUMAB(PERJETA®), T-DM1(KADCYLA®)) ruhsatlı olmayıp ülkemizde bulunmamaktadır. Pertuzumab, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu "Yurtdışından İlaç Temini Kılavuzu"nda 18.7.2014 tarihinden itibaren yurtdışı ilaç listesinde bulunmaktadır.

**Pertuzumabın** endikasyon çalışması olan **CLEOPATRA** çalışmasında HER2+ metastatik meme kanserli hastalarda (n: 808), 1. basamakta dosetaksel + trastuzumab kombinasyonuna pertuzumab eklemenin yararı araştırılmış ve primer sonlanım bağımsız değerlendirilen PFS olarak belirlenmiştir. Ortanca 19.3 aylık izlemde, pertuzumab kolunda ortanca 6.1 aylık progresyonsuz sağkalım farkı gösterilmiştir (18.5 aya karşın 12.4 ay, HR 0.62, p<0.001). Ortanca 50 aylık izlemde güncellenmiş analizde pertuzumab kolunda ortanca genel sağkalım 56.5 ay olarak yayınlanmıştır (plasebo kolunda 40.8 ay, HR 0.68, p: 0.001). HER2+ metastatik meme kanserinde 1. basamakta pertuzumab eklenmesiyle 4.5 yılı aşan sağkalım ve 15.7 aylık sağkalım farkı oldukça yankı uyandırmıştır. Bu çalışma bize dosetaksel ile birlikte ikili (dual) HER2 hedefli tedavilerin hem etkin hem de güvenli olduğunu kanıtlamaktadır. Özellikle trastuzumab naif veya hastalısız intervali en az 1 yıl olan (CLEOPATRA alım kriterlerine göre) önceden (neo)adjuvan trastuzumab bile almış olsa HER2+ metastatik meme kanserli hastalarda 1. basamakta dosetaksel + trastuzumab + pertuzumab Amerika (FDA onayı: Haziran 2012) ve Avrupa (EMA onayı: Mart 2013) kılavuzlarında önerilmektedir.

**Trastuzumab-emtansin (T-DM1)**, mikrotübül inhibitörü DM1'i trastuzumaba stabil bir bağlayıcı ile bağlayarak elde edilmiş bir moleküldür. T-DM1 monoterapisi endikasyon çalışması, uluslararası faz III **EMILIA** çalışmasında (n: 991), önceden trastuzumab ve taksan almış HER2+ ileri evre meme kanserli hastalarda T-DM1, lapatinib + kapesitabinle karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktaları bağımsız değerlendirilen PFS, genel sağkalım ve güvenlik olarak belirlenmiştir. Objektif yanıt T-DM1 ile daha yüksek (%43.6 vs %30.8) saptanmıştır. Ortanca 13 aylık izlemde T-DM1 ile lapatinib –kapesitabine göre PFS yararı (9.6 aya karşın 6.4 ay, HR 0.65, p<0.001) saptanmıştır. Ortanca 19 aylık izlemde, T-DM1 genel sağkalımda 5.8 aylık bir fark (30.9 aya karşın 25.1 ay, HR 0.68, p: 0.0006) sağlamıştır. Bu

çalışma önceden trastuzumab ve taksan almış HER2+ metastatik meme kanserli hastalarda T-DM1 tedavisinin sağkalım yararı açısından etkin ve lapatinib-kapesitabine göre daha az toksisite ile daha güvenli olduğunu göstermektedir. Kurtarma tedavisi olarak Amerika (FDA onayı: Şubat 2013) ve Avrupa'da (EMA onayı: Kasım 2013) kullanılabilen T-DM1 henüz Türkiye'de ruhsatlı değildir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu "Yurtdışından İlaç Temini Kılavuzu"nda 25.08.2014 tarihinden itibaren yurtdışı ilaç listesinde bulunmaktadır.

Kemoterapi ilaçlarından Türkiye'de bulunmayan ancak çoğu kez kurtarma tedavisi amacıyla kullanılan PEGİLE LİPOZOMAL DOKSORUBİSİN, ALBUMİN BAĞLI PAKLİTAKSEL, ERİBULİN ve İXABEPHİLON da Amerika NCCN kılavuzlarında ileri evre metastatik meme kanseri tedavisinde yer almaktadır. Bu ilaçlardan ERİBULİN (HALAVEN®) öncesinde antrasiklin ve taksan kullanmış metastatik meme kanserli hastalarda kurtarma tedavisi olarak kılavuzlarda yer almakta Türkiye'de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu "Yurtdışından İlaç Temini Kılavuzu"na 25.07.2014 tarihinden itibaren eklenmiştir. ALBUMİN BAĞLI PAKLİTAKSEL 18.07.2014 ve İXABEPHİLONE 22.09.2014 tarihinden itibaren kılavuza eklenmiştir. İXABEPHİLONE için mevcut tüm hormonal tedavi ve kemoterapi seçenekleri sonrası progresyon gösteren ECOG performansı 0-1, karaciğer, renal ve kardiyak fonksiyonları normal, yeterli kemik iliği rezervi olan, ciddi nöropatisi olmayan metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılır şeklinde kullanım şartı varken ERİBULİN, ALBUMİN BAĞLI PAKLİTAKSEL, PALBOCICLIB, PERTUZUMAB, T-DM1 için ICD10 kodu veya kullanım şartı belirtilmemiştir.

### 3. Gastrointestinal Kanserler:

Metastatik kolorektal kanserde bilinen etkili tedavi ajanları; 5-fu, kapesitabin, oxaliplatin, irinotekan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, ramucirumab ve regorafenib'tir. Adı geçen son 3 biyolojik ajanın bugün için Türkiyede kullanımı sınırlıdır. Aflibercept ve regorafenib metastatik kolorektal kanserde ruhsat almasına rağmen henüz geri ödeme programında değildir. Ramucirumab için ise ruhsat ve geri ödeme henüz bulunmamaktadır.

Aflibercept ile ilgili yapılan en önemli çalışma faz III VELOUR çalışmasıdır. Bu çalışmada daha önce birinci seri tedavide oxaliplatin bazlı bir tedavi alıp sonra progresyon göstermiş hastalarda FOLFIRI tedavisine afliberceptin eklenebilmesinin ek katkısı olup olmadığı anlaşılmış ve yapılan analizler sonrası tedaviye aflibercept eklenmesinin genel sağkalımda marjinal ancak anlamlı faydası olduğu gösterilmiştir. Aynı hasta grubunda yapılan bir diğer çok merkezli faz III randomize çalışma RAISE çalışmasıdır. Bu çalışmada daha önce oxaliplatin içeren bir tedavi alan ve sonrasında progresyon gösteren hastalarda irinotekan bazlı tedaviye ramucirumabın eklenmesinin ek katkısı olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre ikinci seri irinotekan bazlı tedaviye ramucirumab ajanının eklenmesinin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu iki faz III çalışmalar sonrası uluslararası kılavuzlarda ilk seri oxaliplatin içeren tedavi şeması alan hastalarda progresyon sonrası irinotekan bazlı tedaviye afliberceptin veya ramucirumabın eklenmesinin bir seçenek olarak sunulması gerektiği vurgulanmıştır. Ancak ikinci seri tedavide gerek sistemik kemoterapiye bevacizumabın eklenmesi gerekse RAS wild tip hastalıkta cetuximab veya panitumumabın tedaviye eklenebiliyor olması nedeniyle aflibercept veya ramucirumabın ülkemizde bulunmamasının kolon kanseri hastaları için önemli bir eksiklik olmadığını düşünmek mümkündür.

Tüm standart tedavileri tüketmiş hastalarda yapılan ve bir oral multikinaz inhibitörü olan regorafenibin etkinliğini araştıran çalışmalarda bu ajanın da bazı toksisiteler yapmakla beraber gerek genel sağkalımı gerekse progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu

çalışmalar sonrası regorafenib kullanımı klavuzlarda önerilmeye başlanmış sonrasında da ülkemizde ruhsat almıştır. Halen geri ödemesi olmayan bu ajanın kullanımı "endikasyon dışı ilaç kullanım"ı klavuzuna göre yapılabilmektedir.

Metastatik pankreas kanserinde sistemik tedavinin en önemli amacı palyasyon sağlamak ve sağkalımı arttırmaktır. Bu hastalarda kullanılan sistemik tedavi ajanlarından sadece nab-paklitaksel Türkiyede bulunmamaktadır. MPACT çalışmasında gemitabine nab-paklitakselin eklenmesinin metastatik pankreas kanserinde sonuçları olumlu etkileyip etkilemediği araştırılmış ve yapılan analizler sonrası gemitabin monoterapisine göre kombinasyon tedavisinin genel sağkalımı yaklaşık 2 ay uzattığı ve ölüm riskini yaklaşık %30 azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları sonrası metastatik pankreas kanserinde gemitabine+nab-paklitaksel kombinasyon tedavisi uygulanabilir bir seçenek olarak klavuzlarda önerilmiştir. Halen Türkiyede bulunmamakla beraber endikasyon dışı izin ile kullanılabilir.

Metastatik mide kanserinde etkinliği faz III çalışmalarla gösterilmiş ve klavuzlarda önerilip Türkiyede bulunmayan tek etkin ilaç ramucirumabtır. Etkin bir VEGF2 blokajı yapan bir monoklonal antikor olan ramucirumabın mide kanserinde etkinliği, birinci seri tedavi alıp sonrasında progresyon gösteren hastalarda tek ajan veya paklitaksel ile kombinasyon halinde, ikinci seride gösterilmiştir. Çok merkezli faz III çalışma olan REGARD çalışmasında tek ajan olarak kullanımının etkinliği gösterilmiştir. Paklitaksel eklenmesinin sonuçları iyileştirip iyileştirmedini araştırılan RAINBOW çalışmasında ise ramucirumabın tedaviye eklenmesiyle hem progresyonsuz sağkalım, hem cevap oranları hemde yaklaşık 2 aylık ek genel sağkalım faydası sağlamıştır. Bu iki çalışmanın sonuçlarının yayınlanması sonrası metastatik mide kanseri için ilk seri tedavi almış ve sonrasında progresyon göstermiş hastalarda ramucirumab tek ajan veya paklitaksel ile kombine olarak klavuzlar tarafından önerilmektedir. Türkiyede bu ajan halen bu endikasyonda kullanılamamaktadır.

#### **4. Baş-Boyun Kanseri:**

Baş Boyun kanserlerinde ülkemizde uyguladığımız tedavilerin büyük bir kısmı genel kabul görmüş (FDA ve EMA) güncel tedavilerdir. Klasik kemoterapötiklerde herhangi bir kısıtlama mevcut değildir.

Hedefe yönelik ajanlar içinde FDA ve EMA tarafından onaylı Cetuximab molekülünün kullanımında bu iki kuruluşun onaylarından farklı olarak kullanım kısıtlılıkları mevcuttur. Bu farklılıklar kısaca şöyledir.

#### **Cetuximab'ın EMA onayındaki baş boyun kanseri endikasyonu;**

“ Cetuximab (Erbitux) baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerin tedavisinde

1. Lokal ileri hastalıkta radyoterapi ile kombine
2. Rekürren veya metastatik hastalıkta platin bazlı kemoterapilerle birlikte

#### **FDA onayı ise;**

1. Lokal veya lokal ileri baş boyun skuamöz hücreli karsinomda radyoterapi ile birlikte
2. Rekürren veya metastatik hastalıkta platin bazlı kemoterapilerle birlikte

### 3. Rekürren veya metastatik hastalıkta platin bazlı kemoterapi sonrası progresif hastalıkta

#### **Ülkemizdeki endikasyonu ise;**

Nüks yada metastatik nazofrenks dışı skuamöz hücreli baş-boyun kanseri olan, ECOG performans statusu 0 yada 1 olan hastalarda, birinci basamakta platin ve 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimi ile kombine olarak birlikte kullanımı endikedir.

#### **5. Jinekolojik Kanserler:**

Bildiğiniz gibi jinekolojik kanserler (over, endometriyum ve serviks) kadınlarda en sık görülen kanserler arasında ilk 10 içinde yer almaktadır. Serviks ve endometriyum kanserinde erken tanı olasılığı varken, over kanserinde bu imkan yoktur. Over kanserinde hastalığın geç evrede tanı alması dışında tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve nüks olasılığının çok yüksek olması da diğer önemli sorunları oluşturmaktadır. Hastalarımıza güncel tedavi seçeneklerini uygulayabilmemiz bu kötü tabloyu kısmen düzeltebilmekte yardımcı olacaktır.

Serviks ve endometriyum kanserlerinde erken tanı mümkün olsa da, ülkemizde erken tanı ve tarama programlarının yeni olması ve eğitimin yeterli olmaması nedeniyle bu kanserlere de ileri evrelerde tanı konulabilmektedir ve tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır.

**Bevacizumab** bir antianjiojenik ilaç olup tüm jinekolojik kanserlerde kemoterapi (KT) ile kombine tedavide veya tek başına kullanıldığında ve over kanserinin idame tedavisinde etkili bir ajandır. Ülkemizde bu ilacı kullanabilmek için özel izin gerekmektedir. Yapılan çalışmalar;

- 1- İleri evre over kanserinin cerrahi sonrası birinci basamak tedavisinde karboplatin+paklitaksel kombinasyonu ile birlikte kullanılmasını takiben yaklaşık 12-15 ay idame tedavisinde kullanılmasının progresyonsuz sağkalım (PS) avantajı sağladığını (GOG-218 ve ICON 7 çalışmaları); yüksek riskli hasta grubunda (high grade ve rezidüel hastalık) genel sağkalım (GS) avantajı sağladığını (ICON 7) göstermektedir. NCCN v2. 2015 te önerilen tedaviler arasında yer almaktadır. Avrupa'da bu basamakta kullanılması onaylanmıştır.
- 2- Platin duyarlı nüks over kanserinde Karboplatin+gemsitabin kombinasyonu ile birlikte bevacizumab kullanılması ve takiben yaklaşık 1 yıl tek ajan olarak kullanılması PFS'yi yaklaşık 4 ay uzatmaktadır (OCEANS çalışması). Avrupa'da kullanılması onaylıdır.
- 3- Platin dirençli nüks over kanserinde kemoterapiyle birlikte ve takiben bevacizumab kullanılması PS'yi yaklaşık 4 ay uzatmaktadır (AURELIA çalışması). Bu basamakta şimdiye kadar bu sonucu veren tek ajandır ve, bu hasta grubunda kullanılması Amerika'da FDA tarafından ve Avrupa'da onaylanmıştır.

İlacı yukarıda bahsettiğimiz hasta gruplarında özel izni beklemeden kullanabilmemiz zaman kaybını önlemek ve hastalarımızın yaşam kalitesi açısından önemlidir.

Bevacizumab randomize bir klinik çalışmada (GOG 240) nüks, persistan veya metastatik serviks kanserinin 1. Basamak tedavisinde KT ile birlikte kullanılmış ve KT+bevacizumab kullanılan kollarda yaklaşık 4 aylık bir GS avantajı gösterilmiştir. Bu sonuç, tedavi yanıtı ve seçenekleri çok az olan bir hastalık için çok önemli bir veridir. Bu veriden sonra FDA tarafından sisplatin+paklitaksel + bevacizumab veya topotekan+paklitaksel+bevacizumab kombinasyonunun bu hasta grubunda 1. basamak tedavi olarak kullanılması onaylanmıştır ve NCCN v2. 2015 te de kategori 1 düzeyinde tedavi seçenekleri arasına girmiştir. İkinci

basamak tedavide tek ajan olarak bevacizumab kullanılması kategori 2A düzeyinde önerilmektedir. Serviks kanserinin tedavisinde özel izin gerekmeden bevacizumab kullanabilmemiz, tedavi şansı çok az olan hastalarımız için büyük bir şans olacaktır.

Nüks, metastatik endometriyum kanserinde tedavi seçeneklerimiz kısıtlıdır. Bu hastalarımızda da bevacizumab tek ajan olarak kullanıldığında %13,5 oranında yanıt ve 10,5 aylık ortanca sağkalım elde edilebilmektedir (NCCN v2 2015., kategori 2A).

**Olaparib** bir PARP-inhibitörüdür. BRCA mutasyonu olan ve, daha önce 3 veya daha fazla tedavi almış olan nüks over kanserli hastalarda kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır. Bir diğer FDA onayı da BRCA mutasyonu olan yüksek grade'li nüks platin duyarlı over kanserinin idame tedavisinde ( platin+paklitaksel kombinasyon tedavisini takiben yanıt alınan hastalarda) kullanılması için verilmiştir. Bu veriler over kanseri tedavisinde çok önemli bir basamak olup, ilacı hastalarımızda özel izin gerekmeden kullanabilmemiz çok önemli bir tedaviyi uygulama şansı verecektir. İlaç kullanabilmek için ek ücret gerekmeden ve doğru olarak sonuç veren BRCA1/2 çalışan laboratuvarlara ihtiyaç vardır.

**Trabectedin**, nüks, metastatik over kanserinin tedavisindeki tedavi seçeneklerinden birisidir. Avrupa'da lipozomal doksorubisin ile birlikte kullanılması onaylıdır. Ülkemizde kullanılabilmesi için özel izin gerekmektedir. Özellikle platin alamayacak olan hastalarda, platin duyarlı nüks hastalıkta lipozomal doksorubisin+trabectedin etkili bir kombinasyondur (NCCN v2. 2015). Tedavi seçenekleri çok az olan bu hasta grubunda kullanılmasının onaylanması bir şans olacaktır.

**Bleomisin (non-epitelyal over kanserleri) ve Aktinomisin-D** ( gestasyonel trofoblastik hastalıklar) jinekolojik kanser tedavisinde çok önemli yerleri olan eski ve çok ucuz iki ajandır. İlaçların üretilmemesi tedavilerde ciddi aksamalara ve çok daha pahalı olarak temin edilmesine(ilaç-eczacılık kurumu) neden olmaktadır. Bulunmayan ilaçların üretiminin teşvik edilmesi sağlanmalıdır.

## 6. Melanom:

Melanom, tüm dünyadaki deri kanserlerinin % 5'inden azını oluşturmakla birlikte, deri kanserine bağlı ölümlerin % 80'inden sorumlu olan, özellikle ileri evrede oldukça ölümcül seyreden nadir, ancak çok tehlikeli bir kanser türüdür.

Birkaç yıl öncesine kadar moleküler biyolojisi de tam anlaşılamamış olan melanomada etkin tedavi seçeneği bulunmadığından, uygulanan değişik sitotoksik ajanlara karşın ileri evre hastalıkta ortalama sağkalım 5-6 ay gibi sürelerle ifade edilmekteydi. Hatta henüz uzak metastazın bulunmadığı evre III hastalıkta bile 5 yıllık sürvi oranları, primer tümörün sahip olduğu histopatolojik özelliklere bağlı olarak % 20-70 oranında değişiklik gösterebilmektedir.

### a) Hedefleyici Tedavilerde Gelişmeler

Melanomda çığır açan en önemli değişiklik öncelikle bir moleküler mutasyonun saptanması ve bu mutasyonu inhibe eden küçük molekül ağırlıklı tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması ile başladı. Melanomda % 40-50 kadar vakada B-RAF, intrasellüler kinaz yolağının aktivasyon mutasyonunun olduğunun saptanması üzerine tedavi algoritmasında ciddi değişiklikler oldu. Öncelikle melanom B-RAF mutant olan ve olmayan şeklinde iki temel altgrupta incelenmeye başlandı, bu mutasyon varlığı tedavi planını çizerken hekimleri yönlendiren bir dominant mutasyon olma özelliği gösterdi.

Buna karşı geliştirilen ilk ajan olan Vemurafenib, spesifik bir B-RAF inhibitörü olup, o güne kadar standart tedavi kabul edilen dakarbazine karşı yapılan faz III çalışmada hem progresyonsuz hem de genel sağkalım (PS, GS) avantajı yakaladı. Vemurafenib'in hemen ardından aynı yolağı hedefleyen iki molekül daha çalışmalarda boy gösterdi; dabrafenib ve trametinib. Dabrafenib, yine dakarbazine karşı yapılan bir faz III çalışmada PS 'ı 2.7 aydan

5.1 ay çıkarttı. Trametinib ise aynı yolağın alt basamaklarında yer alan MEK ½ yi inhibe ederek çalışan bir oral tirozin kinaz inhibitörü olarak karşımıza çıktı. Faz III çalışmada kemoterapiye karşı PS'ı 1.5 aydan 4.8 aya uzatma başarısı gösterdi. Ancak, trametinib'in, herhangi bir spesifik B-RAF inhibitörü sonrası etkinliğinin olmadığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Kullanılan bir başka MEK inhibitörü olan cobimetinib de, tek başına trametinib'ten farklı bir etkinlik göstermemektedir.

Bu gelişmelere karşın, ASCO 2015'te te karşımıza çıkan en önemli gelişme bu hedefleyici ajanların tek başına kullanımlarına karşı yarıdan fazla hastada çok hızlı direnç gelişimi sorunudur. Bu nedenle hedefleyici tedavilerin kombine kullanıma ilişkin (BRAF + MEK inhibitörleri) çalışma sonuçları bize kombinasyon tedavilerinin B-RAF mutant olan hastalarda progresyonsuz sağkalımı (coBRIM çalışması) ve genel sağkalımı (Combi-d çalışması) tek başına B-RAF inhibitörü kullanımına göre uzattığı gerçeğini ortaya koymaktadır. Güncellenmiş sonuçlara göre, coBRIM çalışmasında (vemurafenib + cobimetinib) 7.2 ay vs 12.3 ay progresyonsuz sağkalım avantajı gösterirken, Combi-d çalışmasında (dabrafenib+ trametinib) kombinasyon kolu ile 25.1 aylık sağkalım sağlanmış olup, tedavi alan hastaların % 51'i ikinci yıl sonunda halen hayattadır.

Bu bilimsel veriler ışığında B-RAF mutant melanomda, özellikle hızlı yanıt alınması istenen hastalarda kombinasyon tedavisi standart ve son derece etkin bir seçenek olarak karşımıza çıkmakta olup, kılavuzlardaki yerini de almıştır.

#### **a-1) Hedefleyici Tedavilerde Türkiye'deki Durum**

Bu gelişmeler ışığında Türkiye'de B-RAF inhibitörlerine erişim ne durumdadır sorusuna yanıt arayacak olursak, bugün her iki B-RAF inhibitörü de (vemurafenib ve dabrafenib) geri ödeme kapsamında uygun endikasyonda metastatik melanom hastalarına ödenmektedir. Ancak, dünyada geçerli kılavuzlarda ve son bilgiler ışığında bu ajanların tek başlarına kullanımlarının yeterli olmadığı ve mutlaka bir MEK inhibitörü ile kullanılmalrının sağkalım açısından belirgin avantaj sağladıkları ve direnç sorununun aşıldığı bilinmektedir. Ülkemizde henüz bir MEK inhibitörü ne yazık ki bulunmamaktadır. Ancak ilgili ilaç firmalarının desteğiyle, insani erken erişim programları çerçevesinde trametinib ve cobimetinib'e ulaşmak mümkün olabilmekteyse de bürokratik işlemlerin yoğunluğu nedeniyle hastaların ilaca ortalama erişim süreleri 6-8 hafta olarak değişmektedir. Bu süre metastatik melanomda oldukça kritik bir zaman olup, özellikle tümör yükü yüksek hasta gruplarında hastanın kombinasyonu beklerken ilk ilaca direnç geliştirmesi de söz konusu olabilmektedir. Hatta bu süreçte tedavisi geciken pek çok hasta hastalık progresyonu nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Dolayısıyla ne yazık ki standart bilimsel bilginin bize sunduğu veriler ışığında uygulanması gereken kombinasyon tedavisinin ülkemizde pratikte uygulanması son derece güç olmaktadır. Bu durum hem hasta hem de hekim için oldukça sıkıntılı bir tedavi pratiğine neden olmaktadır.

#### **b) İmmunoterapi Alanında Yaşanan Gelişmeler**

İmmunoterapi, son yıllarda T hücre aktivasyonu ve regülasyonuna ilişkin bilgilerimiz arttıkça geliştirilen immunoterapötik amaçlar melanom tedavisinde bir devrin başlangıcı oldu.

Bu alanda en sık çalışılan ve intrinsik T hücre inhibitör sinyalleri olarak bilinen "immun kontrol noktası" molekülleri cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4) ve programmed cell death -1 (PD-1) ve bunun ligandıdır.

Geliştirilen ajanların ilki olan ipilimumab, anti-CTLA-4 aktivitesine sahip bir molekül olup, faz III çalışmalarda, metastatik melanomda, toplamda 3.7 aylık bir sağkalım avantajı göstermiş olan bir ajandır ( 10.1 ay vs. 6.4 ay). Ancak bu çalışmalarda bu avantajdan daha



çarpıcı olan bir başka sonuç ise, yanıt veren hastalardaki yanıt süresinin dikkat çekici uzunluğudur. Hastaların % 22'si 4.yılın sonunda hala sağ olarak bulunmaktadır. İmmunoterapiye ait belki de en çarpıcı bilgi, işte bu kalıcı, uzun süreli yanıt halinin gösterilmiş olmasıdır. Bu kanser tedavisinde bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir.

Bu alanda geliştirilen ikinci grup ilaçlar ise, tümör mikroçevresinde daha etkili olarak çalışmakta olan anti PD-1 antikorlarıdır. Bunlardan ilki olarak nivolumab'la yapılan çalışmalarda, değişik dozlarda metastatik melanom hastalarında çarpıcı yanıt oranları (%80'lere varan) elde edilmiş, daha da ilginç bu yanıtların tedavi kesilmesi sonrasında bile devam ettiği görülmüştür. Bu çalışmalarda ilacın uygulandığı hasta gruplarının daha önce çok yoğun tedaviler kullanmış hastalar olduğu ve dahi içlerinden bazılarının ipilimumab'a bile yanıt vermediği düşünülürse, nivolumab'ın metastatik melanomdaki rolü daha net anlaşılacaktır.

Bir başka anti-PD-1 blokeri olan pembrolizumab ise, metastatik melanomda ilk hatta uygulandığında ipilimumab'a karşı hem progresyonsuz hem de genel sağkalımda üstünlük sağlamış olup, progresyonsuz sağkalımı ipilimumab'a göre 2 kat arttırarak toplam 5.5 aya uzatmıştır (KEY-NOTE-006 çalışması).

Ancak yine de bu alandaki en çarpıcı sonuçlar, ASCO 2015'te sonuçları açıklanan ve melanom alanında gerçek bir devrime imza atan Check Mate 067 çalışmasıyla ortaya konmuştur. Bu çalışmada 945 hasta üzerinde ipilimumab ya da nivolumab tek başına kullanımına karşın ipilimumab+ nivolumab kombinasyonu denenmiş olup, kombinasyon tedavisi ile progresyonsuz sağkalım metastatik melanomda 11.5 aya uzamıştır. (Tek başına ipilimumab ile 2.9 ay ve tek başına nivolumab ile 6.9 ay). Bu çalışmadan çıkan en önemli sonuç immünoterapide kombinasyon tedavilerinin monoterapilere tartışmasız üstünlüğüdür. Bu çalışmada stratifikasyon biyomarkeri olarak PD-L1 pozitifliği kullanılmış olup, ilginç olarak PD-L1 > % 5 pozitif olan grupta progresyonsuz sağkalım hem kombinasyon hem de nivolumab monoterapisi kolunda 14 ay iken, ipilimumab kolunda 3.9 ay olarak saptanmıştır. Kesin olmamakla birlikte bu veri bize, PD-L1 pozitif olanlarda nivolumab tek başına kullanılabilme seçeneğini sunarken, PD-L1 negatif olanlarda kombinasyon tedavisinin mutlak gerekliliğini göstermektedir.

### **b-1) Türkiye'de İmmunoterapi'nin Durumu**

Ülkemizde immünoterapi ilaçlarından yalnızca ipilimumab'a erişim mümkündür. Ancak sosyal güvenlik kurumunun geri ödeme kriterleri arasında ilk hat kemoterapiye yanıtızlık halinde ipilimumab'ın geri ödeme kapsamında olması, tüm dünyadaki uygulamalarının gerisinde olan ve hastayı etkin tedaviden geciktirmeye neden olan bir durumdur. Çoğu kere oral temozolamid tedavisi başlanan hastalarda, progresyon halinde hastanın zaten ipilimumab tedavisi için yeterli klinik iyilik halinin olmaması nedeniyle tedavi uygulanamamaktadır.

Pembrolizumab, ilk hatta ipilimumab'a üstünlüğü gösterilmiş bir ajan olup, dünyada ABD, İsrail, Güney Kore, Avustralya ve Birleşik Arap Emirlikleri gibi ülkelerde ilaca ilk hatta ulaşım ve geri ödeme koşulları sağlanmıştır. Ülkemizde ne yazık ki sadece insani erken erişim programı çerçevesinde ve ipilimumab'a refrakter olduğu gösterilen ve hatta B-RAF mutant ise BRAF inhibitörlerinin mutlaka kullanımını talep eden koşullar altında pembrolizumab'a ulaşım mümkün olmaktadır. Bu ulaşım için de bürokratik işlemlerin uzunluğu nedeniyle ortalama 8 hafta sürmekte ve bu süre içinde pek çok hasta hayatını ne yazık ki bu tedaviye ulaşmadan kaybetmektedir.

Nivolumab için de durum pembrolizumab'taki gibi olup ancak ipilimumab refrakter hastalarda insani erken erişim çerçevesinde ve yine bürokratik işlemler nedeniyle ortalama 8 hafta içinde gerçekleşmektedir.

Kombinasyon tedavisi ise hiçbir koşulda henüz ülkemizde uygulanamamaktadır.

**SONUÇ olarak;**

Son derece agresif gidişli fatal bir hastalık olan melanomda son yıllardaki veriler hem B-RAF inhibitörlerinde hem de immunoterepi de kombinasyonu şiddetle önermektedir. Bu seçeneklerle ortalama yaşam süreleri belirgin uzamış ve hatta kür olan hastalardan bahsetmek mümkün olmuştur. Ancak ne yazık ki, ülkemizde henüz bilimsel verilerin işaret ettiği standart tedavi uygulamalarına geçiş mümkün olmamıştır. Bu hem hekimi hem de hastaları tedavi pratiğinde zora sokan ve ivedilikle çözülmesi gereken bir tıbbi sorundur.

## **7. Sarkomlar:**

Kemik ve yumuşak doku sarkomlarında güncel tedavi yöntem ve ajanlarının kullanılmasında karşılaşılan güçlükler konusunda yapılan araştırma sonucunda, sadece bir ilaca ulaşmada sıkça zorluklar çıktığı görülmektedir. Bu ilaç, Daktinomisin (Aktinomisin-D) dir.

Yetim ilaç statüsünde olan bu ilacın Türkiye'ye getirilmesi, Türk Eczacılar Birliği (TEB) aracılığıyla olmaktadır. Ancak, sıklıkla bu ilaç TEB'de hazır bulunmamaktadır. İlgili kuruma bu ilaç reçetesi gittiğinde, siparişe göre ithal edilmesi süreci birkaç ay sürebilmektedir. Bu durum hastaların aleyhine sonuçlanmasına neden olabilmektedir.

Daktinomisin temininde yaşanan bu zorluğun çözümünün TEB'in bu ilacı stoklarda hazır tutması veya Sağlık Bakanlığı desteği bu yetim ilacın yerli ilaç sanayinde üretilmesiyle olabileceği düşüncesindeyiz.

## **8. Hematolojik Maligniteler:**

Hemopoetik neoplazili hastalar kırılğan ve hızlı tedavi edilmesi gereken hastalar olup uygun etedavinini en seri şekilde ve aksama olmaksızın verilebilmesi tedavi başarısında çok önemlidir.

### **Non-Hodgkin lenfomalar**

**Diffüz büyük B hücreli lenfoma:** R-CHOP standart.

**1.Basamakta:** Yüksek riskli hastalarda (Evre III-IV, yüksek IPI, santral sinir sistemi relaps riski yüksek olan olgularda ) R-CHOP yeterli olmayabilir. Daha intensif kemoterapiler planlandığında Rituximab için sağlık bakanlığı onayı istenmemeli.

ABC subtipinde yanıtı artırmak, relapsı azaltmak için R-CHOP'a lenalidomid eklenmesinin yararı gösterilmiştir. ABC tipi kanıtlanması halinde lenalidomid için izin verilmeli. Tedaviye yanıt alınmayan ya da relaps gösteren hastalarda kurtarma kemoterapileri ve kök hücre nakli giderleri düşünüldüğünde kabul edilebilir maliyet olabilir.

**2.Rezistan/relaps** olgularda rituximab direnci olmamak koşulu ile rituximab için tekrar izin alınmamalıdır.

CD30 ekspresyonu olan olgularda brentuximab vedotin sonuçları başarılıdır, izin verilmelidir. Bu olgularda gemcitabin ve vinorelbin ancak 3. Basamakta kullanılabilir. Oysaki kanser tanısı olan olgularda her basamakta bu ilaçlar kullanılabilir. Gerek Hodgkin gerekse Hodgkin-dışı lenfomada 3. Basamak koşulu kaldırılmalıdır.

### **Foliküler lenfoma:**

**1.Basamakta:** Semptomatik ve ileri evre hastalıkta Rituximab içeren kemoterapi önerilmektedir. Faz III çalışmada bendamustin-rituximab kombinasyonu, R-CHOP'tan daha etkin ve daha az toksik bulunmuştur. Diğer düşük grade'li lenfomalarda tedavi gerektiği hallerde foliküler lenfoma yaklaşımı önerilmektedir. Bu nedenle tedavi gerektiren Foliküler lenfomalarla düşük garde'li lenfomalarda Bendamustin 1. Basamakta kullanılabilir.

### **KLL/SLL**

**1.Basamakta:** FCR 70 yaş altında ve 17p Olmayan olgularda onaylıdır. Ancak genç olup bu tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda bendamustin rituximab kullanılabilir. 17 p

delesyonlu olgularda ise pek çok tedaviye direnç olduğu için Rituximab-yüksek doz metilprednizolon veya ibrutinib izinsiz kullanılabilir.

### **Mantle hücreli lenfoma:**

**1.Basamakta:** Agressif seyir gösterecek yüksek MIPI'li olgularda R-CHOP yeterli değil. R-CHOPXR-DHAP veya R-ICE kullanımı için izne gerek olmamalıdır. Daha ılımlı seyir gösterecek olgularda bendamustin ve bortezomib içeren kemoterapilerin sonuçları başarılıdır. Bu olgularda bendamustin ve /veya bortezomib izin alınmadan kullanılabilir.

**2.Rezistan/relaps** olgularda bendamustin ve /veya bortezomib ve lenalidomid izin alınmadan kullanılabilir.

Hem 1. Basamakta hem de relaps olgularda rituximab kullanımı izne tabi olmamalı ve net ifade ile kullanılabilirliği tebliğe girmelidir.

### **Hodgkin lenfoma**

**Rezistan/relaps** olgularda brentuximab vedotin ancak son basamaklarda/Türkiye'deki tedavi seçeneklerini bitirmiş ve nakil yapılmış hastalarda kullanılabilir. Oysaki ülkemizden yapılan bir retrospektif analizde 3'ten daha az basamak tedavi alan olgularda yanıt %50 iken 3'ten fazla basamak tedavi alanlarda bu oran %15'tir ki çok pahalı bir ilacın %15 yanıt için harcanması, diğer taraftan kür sağlanabilecek bir hastalıkta hastanın bu tedaviden mahrum bırakılması haksızlıktır. Özetle brentuximab daha erken basamaklara çekilmelidir. İlgili yayın aşağıdadır.

**Salihoglu A<sup>1</sup>, Elverdi T, Karadogan I, Paydas S, Ozdemir E, Erdem G, Karadurmus N, Akyol G, Kaynar L, Yegin Z, Sucak G, Ozkocaman V, Topcuoglu P, Ozcan M, Birtas E, Goker H, Baslar Z, Ferhanoglu B.-Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. Ann Hematol. 2015 Mar;94(3):415-20. doi: 10.1007/s00277-014-2215-9. Epub 2014 Sep 18.**

### **Multiple myeloma**

**1.basamakta** transplant adaylarında VAD standarttır ya da VAD almaksızın NF-kapa inhibitörleri ya da immun modulatorler kullanılamamaktır. Oysaki VAD ile tam remisyon şansı %5'in altında olup yüksek tümör yükü ile nakile giren hastalarda başarı oranı düşmektedir ayrıca nakil sonrası nöropati riski vincristin nedeniyle artmaktadır. Pratikte de VAD kullanımında sorunlar olduğu herkesin malumudur. Nakil adaylarında minimum tümör yükü ile nakil yapılması, nakil sonrası gidişi çok iyi yönde artırdığı için özellikle nakil adaylarında NF-kapa inhibitörleri ve/veya immun modulatorlerin 1. Basamakta kullanımının izin almaksızın sağlanması gereklidir.

**Rezistan/relaps** olgularda halen başarılı sonuçları olan çok sayıda molekül için izin verilmesi önemlidir.

### **9. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri:**

1. Lomustin flakon
2. Karmustin flakon
3. Prokarbazin kapsül
4. Nimotuzumab flakon

### **Grade II astrositoma ve oligodendrogliomada bu ilaçlarla yapılan referans çalışma**

Grade II astrositoma ve oligodendrogliomalarda RTOG tarafından yapılan RTOG 9802 çalışmasında, olumsuz faktörlere sahip hastalar (ne tür bir rezeksiyon olmuş olsa da 40 yaş

üstü hastalar ve subtotal rezeksiyon olmuş genç hastalar) iki kola randomize edildi. Bir koldaki hastalara sadece RT, diğer kola ise RT ve PCV (prokarbazin, lomustin ve vinkristinden oluşan kemoterapi) protokolü verildi. RT ve PCV alan grupta hem progresyonsuz sağkalım (4yıl vs 10.4yıl) hem de genel sağkalım (7.8yıl vs 13.3yıl) avantajı gösterildi (1).

### **Grade III anaplastik astositomlarda bu ilaçlarla yapılan referans çalışmalar**

Grade III anaplastik astositomlarda Avrupa ve Amerikada birinci seçimde RT sonrası (EORTC 26951) veya RT öncesi (RTOG 9402) PCV rejimini, sadece RT ile karşılaştıran 2 büyük faz III çalışma dizayn edildi, Bu 2 çalışmada da AO ve AOA tümörlerin genetik özellikleri bilinmeden önce başlamasına rağmen, moleküler çalışmalar için doku örnekleri toplanmıştı. RTOG 9402 ve EORTC 26951'in 3 yıllık takipten sonra yayınlanan erken dönem sonuçlarında RT'ye PCV rejiminin eklenmesinin progresyonsuz sağkalımı uzattığı ve özellikle 1p/19q kodelesyonu olan hastaların daha uzun yaşadığı gösterildi. RTOG 9402'nin erken sonuçlarında ise progresyonsuz sağkalım faydası sadece 1p/19q kodelesyonu olan hastalarda gösterildi. 2013 yılında bu iki çalışmanın uzun dönem sonuçlarının yayınlanmasıyla kodelesyonu olan hastalarda genel sağkalım verileri daha da netleşmiş oldu. Medyan 11,3 yıllık bir takip sonrasında RTOG 9402 çalışmasında kodelesyonu olan hastalarda PCV ve RT uygulanan grupta genel sağkalım 14,7yıl iken sadece RT uygulanan hastalarda ise bu süre 7,3yıldı (p=0,03). Kodelesyonu olmayan hastalarda ise RT'ye PCV rejiminin eklenmesi belirgin bir sağkalım avantajı göstermedi (2). EORTC 26951 çalışmasında ise kodelesyonu olan hastalarda RT ve PCV uygulanan grupta genel sağkalıma ulaşamadı ancak, sadece RT alan hastalarda genel sağkalım 9,4yıl olarak tespit edildi (p= 0,059) (3). Bu iki çalışmada da 1p/19q kodelesyonu olan alt grupta sağkalım avantajı 6 yıllık takipten sonra belirginleşti. Böylece, RT ve PCV protokolü 1p/19q kodelesyonu olan grade III oligoastositoma ve oligodendrogliomada standart adjuvan tedavi olarak kabul edildi.

### **Medulloblastom**

Yüksek riskli hastalarda (büyük hücreli, anaplastik medulloblastom, supratentorial PNET ve rezeke edilemeyen veya 1.5cm<sup>2</sup> den daha fazla kalıntı tümörü olan hastalar) RT ve adjuvan sisplatin bazlı KT önerilmektedir. Bu sisplatin bazlı rejimler (1. Sisplatin, lomustin, vinkristin veya 2. Sisplatin, siklofosamid ve vinkristindir.) (4). Bu çalışma çocuk ve genç erişkinlerde yapılmıştır. Medulloblastomda erişkinlerde standart bir tedavi olmadığı için çoğunlukla aynı protokol erişkinlerde de kullanılmaktadır.

### **Primer Beyin Lenfoması**

Tanı konulduktan sonra primer tedavisinde yüksek doz metotreksat içeren rejimler standarttır. Bu rejimlerden bir tanesi MSKCC tarafından geliştirilen yüksek doz metotreksat protokolüdür. Bu protokolde, vinkristine ve prokarbazin de bulunmaktadır (5).

**Karmustin** ile ilgili randomize bir çalışma olmamasına rağmen daha çok nüks beyin tümörlerinin tedavisinde tek başına veya bevasizumab ile kombine olarak kullanılmaktadır (6.7).

**Nimotuzumab**, erişkin beyin tümörü tedavi protokollerinde standart olarak geçmese de pediatrik yaş grubu için: pons gliomları, nüks glioblastom ve medulloblastom tedavilerinde kullanılmaktadır.

### **Referanslar:**

1. Jan Buckner, Stephanie Pugh, Edward Shaw et al. Phase III study of radiation therapy with or without procarbazine CCNU and vincristine (PCV) in low grade glioma. RTOG 9802 with Alliance ECOG and SWOG. Abstract ASCO 2014.
2. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337-343.
3. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long term Follow up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:344-350.
4. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average risk medulloblastoma. *J Clin Onc* 2006;24:4202-4208.
5. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long term follow up of high dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Onc* 2006;24:4570-4574.
6. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E, et al. Phase II study of bevacizumab and nitrosurea in patients with recurrent malignant glioma. A multicenter Italian study. Abstract ASCO 2009.
7. Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, et al. Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J Neurooncol* 1999;45:61-67.