

Baş-Boyun Kanserlerinde Tek Merkez Setüksimab Deneyimi

Seda SALI¹, Muhammed Abdurrahman ÇELİK², Alper COŞKUN³, Eyüp ÇOBAN³, Birol OCAK³, Ahmet Bilgehan ŞAHİN³, Adem DELİGÖNÜL³, Erdem ÇUBUKÇU³, Türkkân EVRENSEL³

¹ Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Baş boyun skuamöz hücreli kanserleri (BBSHK); oral kavite, farinks ve larinks yerleşimli epitelyal hücrelerden kaynaklanan kanserlerdir. Dünya genelinde yedinci en sık görülen kanser olduğu bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %5'i metastatik evrede tanı almaktadır. Primer tedavisini tamamlayan hastaların ise yaklaşık %50-60'ı ilk 2 yıl içinde nüks etmektedir. Çalışmamızda nüks lokal tedavilere uygun olmayan ya da metastatik BBSHK hastalarının tedavisinde bir anti-epidermal büyüme faktörü (EGFR) monoklonal antikor olan setüksimab tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Bunların 33 (%86,8)' ü erkek; 5 (%13,2)'i kadındı. Median yaş 55,5 idi. Ortalama takip süresi 14,95±18,17 aydı. Hastaların median progresyonsuz sağ kalım (PFS) süresi 4,6 ay ve median genel sağ kalım (OS) süresi ise 7,1 ay idi. Güncel literatür çalışmalarına kıyasla daha kısa sağ kalım süreleri saptadık. Ancak çalışmamızda metastatik hasta oranı ve daha önce kemoterapi almış olan hasta oranı yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Kanser. Setüksimab. Neoplazm metastaz.

Single Center Cetuximab Experience in Head and Neck Cancers

ABSTRACT

Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) are cancers originating from epithelial cells of the oral cavity, pharynx and larynx. It is known to be the seventh most common cancer worldwide. Approximately 5% of patients are diagnosed in the metastatic stage. Within the first 2 years; approximately 50-60% of patients who complete primary treatment returning with relapse. In our study, we aimed to evaluate the efficacy of Cetuximab, an anti-epidermal growth factor (EGFR) monoclonal antibody which used for recurrent unresectable or metastatic HNSCC. The study included 38 patients. 33 (86,8%) of them were male and 5 (13,2%) were female. Median age was 55,5 years. Mean follow-up period was 14,95±18,17 months. The median progression-free survival (PFS) of the patients was 4,6 months and the median overall survival (OS) was 7,1 months. We found shorter survival compared to current literature. However, the rate of metastatic patients and the patients who had previously received chemotherapy were higher in our study.

Keywords: Cancer. Cetuximab. Neoplasm metastasis.

Geliş Tarihi: 07.Eylül.2024

Kabul Tarihi: 26.Kasım.2024

Dr. Seda SALI
Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.
Tel: 0535 986 29 84
E-posta: seda_ist1987@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Seda SALI: 0000-0001-8575-5477
Muhammed Abdurrahman ÇELİK: 0009-0009-6430-8462
Alper COŞKUN: 0000-0003-2444-6587
Eyüp ÇOBAN: 0000-0002-1618-8082
Birol OCAK: 0000-0001-7537-1699
Ahmet Bilgehan ŞAHİN: 0000-0002-7846-0870
Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391
Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889
Türkkân EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları (BBSHK); oral kavite, larinks ve farinks mukozal epitelinden köken alan heterojen bir kanser grubunu kapsamaktadır¹. Dünya genelinde yıllık 800.000'den fazla yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların çoğu lokal ileri dönemde tanı almakta olup; gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen bu hastaların %50-60'ı 2 yıl içinde nüks etmektedir²⁻³. Rekürren ya da metastatik BBSHK hastalarında 2000'li yıllara kadar birinci seçim tedavi olarak; metotretaxat, belomisin ve platin içeren sitotoksik kemoterapi ajanları kullanılmakta idi⁴.

Baş boyun kanserlerinin yüksek oranda epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sentezlediği bilinmektedir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir⁵.

Setüksimab; bir immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur ve EGFR ligandını inhibe eder. Bu şekilde antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite meydana gelir⁶. Bunun dışında setüksimab, sisplatin gibi birçok kemoterapi ajanının da aktivitesini artırır⁷. 2008 yılında EXTREME çalışması ile setüksimab, 5-flourourasil (5-FU), platin kombinasyonunun belirgin genel sağ kalım (OS) faydası kanıtlanmış (10,1 ay-7,4 ay) ve standart birinci seçim tedavi olarak kabul edilmiştir⁸.

İlerleyen yıllarda ise BBSHK da immün yetersizliğin rolü kavranmış olup birinci basamak immünoterapi ya da immünoterapi ve kemoterapi kombinasyonu gündeme gelmiştir. KEYNOTE-048 çalışmasında; bir anti programlanmış hücre ölümü protein 1 (PD-1) monoklonal antikor olan pembrolizumab ile 5-FU ve platin kombinasyon tedavisi EXTREME çalışması ile karşılaştırılmış ve OS sırasıyla 13 ay ve 10,7 ay bulunmuştu⁹. Bu nedenle günümüzde birinci basamak tedavide öncelikle uygun hastalarda immünoterapi seçeneği tercih edilmektedir.

Biz de çalışmamızda; merkezimizde setüksimab ve platin içeren kemoterapi kombinasyon tedavisi alan rekürren ya da metastatik BBSHK hastalarının genel özelliklerini, progresyon ve sağ kalım durumlarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında rekürren ya da metastatik BBSHK nedeniyle setüksimab tedavisi alan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların daha önce aldığı tedaviler, sigara-alkol kullanım özellikleri, metastaz bölgeleri, setüksimab ilk-son kullanım tarihleri ve tümör lokalizasyonu bilgileri elektronik dosyalarından öğrenilerek kayıt edildi. Hastaların OS süreleri setüksimab kullanımından ölüme kadar ya da data kesim tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağ kalım süreleri (PFS) ise; setüksimab başlanmasından progresyona, ölüme ya da progresyon-ölüm tespit edilmeyen hastalarda data kesim tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastaların setüksimab kullanım süreleri, progresyon zamanları, genel sağ kalım süreleri değerlendirildi. Setüksimab kullanan hastaların median sağ kalımları ve sağ kalım süresini etkileyen faktörler olup olmadığı incelendi. Çalışma için etik kurul onayı 19.09.2023 tarihli Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2023-17/69 numarası ile alındı.

İstatistiksel Analiz

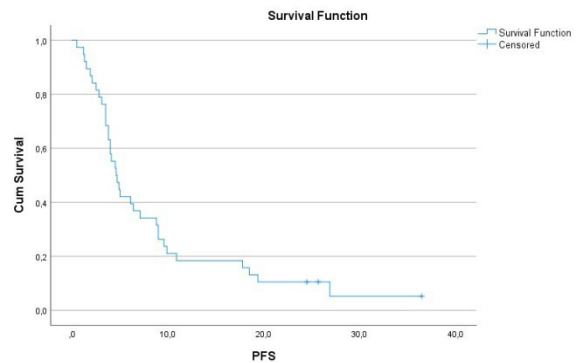
İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler,

kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Normallik varsayımı Kolmogorov Smirnow testi ($p<0.05$) ile değerlendirilmiştir. Bundan dolayı ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında non-parametrik testlerden Kruskal Wallis test kullanılmıştır. Çeşitli klinik parametre grupları arasında OS ve PFS sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Bunların 33 (%86,8)'ü erkek; 5 (%13,2)'i kadındı. Median yaş 55,5 idi. Ortalama takip süresi $14,95\pm 18,17$ aydı. 33 (%86,8) hasta metastatik (25'i nüks; 8'i tanıda metastatik); ve 5 (%13,2) hasta ise nüks unrezektabl idi. 29 hasta daha önceden opere olmuştu. 32 hasta radyoterapi (RT) almıştı. 28 hasta daha önce en az bir seri kemoterapi almış; 10 hasta ise hiç kemoterapi almamıştı. Hastalık yerleşimi değerlendirildiğinde 23'ü (%60,5) larinks yerleşimli idi. En sık metastaz bölgesi akciğer idi (%71). Tablo I'de hastalara ait sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin dağılımları verilmiştir.

Hastaların median PFS süresi 4,6 ay idi. 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım %10,5 idi. PFS grafiği Şekil 1'de verilmiştir. Cinsiyet ($p=0,229$), operasyon durumu ($p=0,630$), RT öyküsü ($p=0,667$), kemoterapi öyküsü ($p=0,606$), Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru (ECOG PS) ($p=0,517$), sigara ($p=0,234$), alkol ($p=0,601$), komorbid hastalık ($p=0,404$), diferansiyasyon ($p=0,552$) ve nüks/metastatik durumu ($p=0,782$) gruplarına göre median PFS (ay) süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta gruplarının PFS farklılıkları Tablo II'de verilmiştir.



Şekil 1:
PFS grafiği.

Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab

Tablo I. Sosyo-demografik ve klinik özelliklere ait veriler.

Değişkenler	Total N=38 (%)
Yaş, ortalama±SD	55,45±11,20
Yaş, median (min-max)	55,5 (33-75)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	33 (86,8)
Kadın	5 (13,2)
Nüks/metastatik durumu, n (%)	
Nüks metastatik	25 (65,8)
Nüks unrezektabl	5 (13,2)
Tanıda metastatik	8 (21,1)
Operasyon durumu, n (%)	
Evet	29 (76,3)
Hayır	9 (23,7)
RT öyküsü, n (%)	
Evet	32 (84,2)
Hayır	6 (15,8)
Daha önce KT öyküsü, n (%)	
Var	28 (73,7)
Yok	10 (26,3)
Lokalizasyon, n (%)	
Orafarinks	4 (10,5)
Hipofarinks	2 (5,3)
Oral kavite	7 (18,4)
Larinks	23 (60,5)
Bilinmiyor	2 (5,3)
ECOG PS, n (%)	
0	14 (36,8)
1	24 (63,2)
Sigara, n (%)	
Yok	1 (2,6)
Var	27 (71)
Bırakmış	7 (18,4)
Bilinmeyen	3 (7,8)
Alkol, n (%)	
Yok	10 (26,3)
Var	12 (31,5)
Bilinmeyen	16 (42,1)
Komorbid hastalık, n (%)	
Yok	18 (47,4)
Var	20 (52,6)
Diferansiyasyon, n (%)	
İyi	5 (13,1)
Orta	10 (26,3)
Kötü	11 (28,9)
Bilinmeyen	12 (31,5)
Metastaz bölgesi, n (%)	
Akciğer	27 (71)
Mediasten lenf nodu	6(15,7)
Kemik	8 (21)
Karaciğer	1 (2,6)
Tiroid	1 (2,6)
Mide	1 (2,6)
Trakea	1 (2,6)
Takip süresi (ay)	14,95±18,17

*SD: Standart sapma, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru

Tablo II. Hasta gruplarına ait PFS karşılaştırmaları.

PFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Genel	10,5	-	4,6 (3,39-5,80)	
Cinsiyet				
Erkek	12,0	-	4,9 (2,5-7,2)	0,229
Kadın	-	-	4,5 (1,5-7,5)	
Operasyon durumu				
Evet	13,8	-	4,6 (3,4-5,8))	0,630
Hayır	-	-	6,1 (0,3-12)	
RT öyküsü				
Evet	9,4	-	4,6 (3,4-5,8)	0,667
Hayır	-	-	4,1 (1,0-7,2)	
KT öyküsü				
Evet	7,1	-	4,6 (3,3-5,9)	0,606
Hayır	20,0	-	4,1 (3,0-5,2)	
ECOG PS				
0	7,1	-	4,1 (3,2-5,0)	0,517
1	12,5	-	4,7 (2,2-7,2)	
Sigara				
Yok	-	-	3,83 (-)	0,234
Var	40,9	-	9,03 (7,79-10,27)	
Bırakmış	31,3	-	19,36 (0,00-39,27)	
Alkol				
Yok	20,0	-	5,0 (1,0-9,0)	0,601
Var	8,0	-	4,1 (2,4-5,8)	
Komorbid hastalık				
Yok	16,7	-	4,5 (3,3-5,7)	0,404
Var	5,0	-	4,5 (2,4-6,8)	
Diferansiyasyon				
İyi	-	-	4,0 (3,6-4,4)	0,552
Orta	20,0	-	4,6 (2,4-6,8)	
Kötü	18,2	-	7,1 (2,0-12,3)	
Nüks/metastatik durumu				
Nüks metastatik	12,0	-	4,6 (3,5-5,7)	0,782
Nüks unrezektabl	-	-	5,0 (3,9-6,0)	
Tanıda metastatik	12,5	-	4,1 (0,0-11,3)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı
*PFS: Progesyonsuz sağ kalım, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru

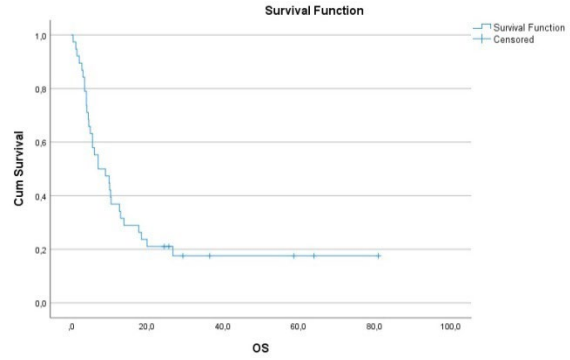
Tablo III'de görüldüğü gibi genel median OS 7,10 ay bulundu. 2 yıllık OS %21,1 iken 5 yıllık OS ise %17,5 idi. OS grafiği Şekil 2'de verilmiştir. Cinsiyet (p=0,786), operasyon durumu (p=0,167), RT öyküsü (p=0,983), kemoterapi öyküsü (0,899), lokalizasyon

(p=0,272), ECOG PS (p=0,891), alkol (p=0,333), komorbid hastalık (p=0,797), diferansiyasyon (p=0,327) ve nüks/metastatik durumu (p=0,595) gruplarına göre median OS (ay) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo III. Hastalara ait OS karşılaştırmaları.

OS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Genel	21,1	17,5	7,10 (1,16-13,04)	
Cinsiyet				
Erkek	21,1	-	9 (4,5-13,5)	0,786
Kadın	20	-	4,6 (4,4-4,8)	
Operasyon durumu				
Evet	27,6	23,0	9,0 (1,0- 17)	0,167
Hayır	-	-	7,1 (4,2-10)	
RT öyküsü				
Evet	21,9	18,2	7,10 (1,0-13,2)	0,983
Hayır	16,7	-	6,1 (0,34-11,9)	
KT öyküsü				
Evet	21,4	-	9,0 (3,2-14,8)	0,899
Hayır	20,0	-	6,1 (3,8-8,5)	
Lokalizasyon				
Orafarinks	-	-	4,13 (0,00-15,73)	0,272
Hipofarinks	-	-	5,00 (-)	
Oral kavite	15,3	-	4,00 (1,77-6,22)	
Larinks	26,1	20,9	10,10 (7,85-12,34)	
Bilinmiyor	50,0	-	5,60 (-)	
ECOG PS				
0	21,4	21,4	5,63 (0,00-15,7)	0,891
1	20,8	13,9	7,10 (1,9-12,30)	
Sigara				
Yok	-	-	4,13 (-)	0,529
Var	18,5	18,5	7,06 (4,57-9,55)	
Bırakmış	42,9	21,4	9,03 (0,00-21,95)	
Alkol				
Yok	40,0	40,0	10,00 (0,00-22,4)	0,333
Var	25,0	16,7	4,5 (0,9-8,0)	
Komorbid hastalık				
Yok	22,2	-	7,10 (0,00-15,2)	0,797
Var	20,0	20,0	7,10 (0,00-14,6)	
Diferansiyasyon				
İyi	-	-	4,5 (3,6-5,4)	0,327
Orta	20,0	-	5,00 (0,00-13,5)	
Kötü	45,5	30,3	7,1 (0,00-25,8)	
Nüks/metastatik durumu				
Nüks metastatik	28		7,1 (4,7-9,5)	0,595
Nüks unrezektabl	-	-	5,00 (4,0-6,0)	
Tanıda metastatik	12,5	-	10,4 (8,3-12,5)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı
*OS: Genel sağ kalım, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru



Şekil 2.
OS grafiği

Tablo IV ve V'te görüldüğü gibi Akciğer-mediasten metastaz gruplarına göre ve Kemik-vertebra metastaz gruplarına göre değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Benzer şekilde Tablo VI'da görüldüğü gibi tüm metastaz gruplarına göre değerlendirildiğinde değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo IV. Akciğer-Mediasten metastaz gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Akciğer-mediasten metastaz		p
	Yok	Var	
Lokalizasyon, n (%)			
Orafarinks	0 (0,0)	3 (9,7)	0,229
Hipofarinks	0 (0,0)	1 (3,2)	
Oral kavite	0 (0,0)	5 (16,1)	
Larinks	1 (50,0)	21 (67,7)	
Bilinmiyor	1 (50,0)	1 (3,2)	
Sigara, n (%)			
Yok	0 (0,0)	1 (3,4)	0,456
Var	1 (50,0)	22 (75,9)	
Bırakmış	1 (50,0)	6 (20,7)	
Alkol, n (%)			
Yok	-	7 (38,9)	-
Var	-	11 (61,1)	
Diferansiyasyon, n (%)			
İyi	0 (0,0)	4 (19,0)	0,652
Orta	0 (0,0)	8 (38,1)	
Kötü	2 (100,0)	9 (42,9)	

Fisher's Exact test

Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab

Tablo V. Kemik-Vertebra metastaz gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Kemik-Vertebra metastaz		p
	Yok	Var	
Lokalizasyon, n (%)			
Orafarinks	2 (8,0)	1 (12,5)	0,106
Hipofarinks	1 (4,0)	0 (0,0)	
Oral kavite	2 (8,0)	3 (37,5)	
Larinks	19 (76,0)	3 (37,5)	
Bilinmiyor	1 (4,0)	1 (12,5)	
Sigara, n (%)			
Yok	0 (0,0)	1 (12,5)	0,364
Var	17 (73,9)	6 (75,0)	
Bırakmış	6 (26,1)	1 (12,5)	
Alkol, n (%)			
Yok	5 (35,7)	2 (50,0)	1,000
Var	9 (64,3)	2 (50,0)	
Diferansiasyon, n (%)			
İyi	2 (12,4)	2 (28,6)	0,435
Orta	7 (43,8)	1 (14,3)	
Kötü	7 (43,8)	4 (57,1)	

Fisher's Exact test

Tablo VI. Metastaz gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Metastaz		p
	Yok	Var	
Lokalizasyon, n (%)			
Orafarinks	1 (20,0)	3 (9,1)	0,103
Hipofarinks	1 (20,0)	1 (3,0)	
Oral kavite	2 (40,0)	5 (15,2)	
Larinks	1 (20,0)	22 (66,7)	
Bilinmiyor	0 (0,0)	1 (6,1)	
Sigara, n (%)			
Yok	0 (0,0)	1 (3,2)	0,609
Var	4 (100,0)	23 (74,2)	
Bırakmış	0 (0,0)	7 (22,6)	
Alkol, n (%)			
Yok	3 (75,0)	7 (38,9)	0,293
Var	1 (25,0)	11 (61,1)	
Diferansiasyon, n (%)			
İyi	1 (33,3)	4 (17,4)	0,281
Orta	2 (66,7)	8 (34,8)	
Kötü	0 (0,0)	11 (47,8)	

Fisher's Exact test

Diferansiasyon gruplarına göre hastalar gruplandırıldığında; sigara paket/yıl kullanımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu Tablo VII'de belirtilmiştir (p=0,520).

Tablo VII. Diferansiasyon gruplarına göre sigara kullanımının karşılaştırılması.

Değişkenler	Diferansiasyon			p
	İyi N=2	Orta N=9	Kötü N=10	
Sigara (paket/yıl)	19 (8-30)	35 (5-60)	27,5 (10-80)	0,520
Median (min-max)				

Kruskall Wallis test

Tartışma ve Sonuç

EXTREME çalışması 2008 yılında yayınlanmış; metastatik- nüks rezeke edilemeyen BBSHK tedavisinde platin bazlı tedaviye setüksimab tedavisinin eklenmesinin sağ kalım katkısını inceleyen öncü çalışmalardan⁸. Bu çalışmanın sonucuna göre platin içeren kemoterapi kombinasyonuna setüksimab eklenmesi PFS'ı 3,3 aydan 5,6 aya; OS'ı 7,4 aydan 10,1 aya taşımıştı. Bizim çalışmamızda ise PFS 4,6 ay ve OS 7,1 aydı. EXTREME çalışması hasta özelliklerine bakıldığında; setüksimab alan 222 hastanın %58'i iyi-orta diferansiye iken, %21'i kötü diferansiye grupta idi. Bizim çalışmamızda ise yaklaşık %39 hasta iyi-orta diferansiye; yaklaşık %29'u ise kötü diferansiye idi. Diferansiasyon derecesi belirlenemeyenler ise sırasıyla %28 ve %31 idi. Avrupa' da baş boyun kanserleri insidansının larinks kanseri için 4,6/100000; oral kavite için 3,5/100000; orofarinks için 3,3/100000 ve hipofarinks için 1,3/100000 olduğu bilinmektedir. Bu hastaların 5 yıllık sağ kalımlarının ise sırasıyla %65, %49, %41 ve %25 olduğu bilinmektedir¹⁰. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunun primeri larinks yerleşimli idi. EXTREME çalışmasında hastaların %36'sı orofarinks kanseri iken, %27 si larinks kanseri idi. Bizim çalışmamızda hastaların %10'u orofarinks kanseri iken, %60'ı ise larinks kanseri idi. Bununla beraber hastaların %87'si metastatik; %13'ü lokal yerleşimli idi. EXTREME çalışmasında ise hastaların %53'ü lokal nüks hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca EXTREME çalışmasında daha önce kemoterapi alan hasta oranı yaklaşık %41 iken; çalışmamızda bu oran %73 idi. Sonuç olarak tek merkez deneyimimizde EXTREME çalışmasına göre daha düşük PFS ve OS süreleri elde etmemizin sebebi; çalışmamızda çok daha yüksek oranda metastatik hasta olması, daha fazla oranda kötü diferansiye grup içermesi ve hastaların çoğunluğunun daha önce kemoterapi almış olması olabilir. Bununla beraber çalışmamızda da larinks yerleşimli kanserler yüksek orandaydı. Larinks yerleşimli kanserlerin diğer baş boyun kanserlerine göre daha iyi prognozlu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁰. Tek merkez deneyimi ve kısıtlı sayıda hasta olması nedeniyle de bu konuda kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Kötü performans skoru, kilo kaybı, önceden RT öyküsü olması, aktif sigara içiciliği, önemli komorbid hastalıkların kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir. 399 rekürren ya da metastatik baş boyun kanseri hastasının prognoz açısından değerlendirildiği bir çalışmada; iyi –orta diferansiasyon, oral kavite ve hipofarinks yerleşimli hastalık kötü prognoz açısından bağımsız risk faktörü kabul edilmiş¹¹. Ayrıca sigara ve alkol kullanımının; hipoksi, p53 mutasyonu, radyoterapi etkinliğinin azalması gibi mekanizmalarla prognozu kötü yönde etkilediği de bilinmektedir¹². Çalışmamızda bu değişkenler sağkalımı etkilememiştir.

Çalışmamızda PFS ve OS değerlendirmelerinde; cinsiyet, tümör yerleşim yeri, daha önceki tedavi durumları, ECOG PS, diferansiasyon, alkol-sigara kullanımları, metastatik olup olmama durumları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Akciğer ve/veya mediasten metastazı, kemik metastazı ya da herhangi bir metastazı olan/olmayan hastalar arasında tümör yerleşim yeri, diferansiasyon, sigara-alkol kullanımı açısından fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sigara kullanmadığı bilinen yalnızca bir hasta olduğu için bu konuda kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Baş boyun kanserlerinde sigaranın da etyolojide önemli rol aldığı bilinmekle beraber çalışmamızda sigara paket-yıl kullanım miktarı ile hastalığın diferansiasyonu ile ilgili bir değişiklik saptanmadı. Aktif sigara içiciliğinin prognozu kötüleştirdiğini ve ölüm riskini %30 artırdığını savunan çalışmalar vardır¹³.

Sonuç olarak; kendi kliniğimizde takip ettiğimiz rekürren rezeke edilemeyen ya da metastatik baş boyun kanseri hastalarında sağ kalım değerlendirmelerini ve klinik özelliklerini inceledik. Median genel sağ kalım süresinin 7,1 ay olduğunu saptadık. Ancak çalışmamızda metastatik hasta oranı oldukça yüksekti ve hastaların çoğu daha önce kemoterapi almıştı. Sağ kalım süresinin benzer çalışmalara kıyasla daha kısa olmasının ön planda bu durumlara bağlı olabileceğini düşündük. Bunun yanı sıra hastaların OS- PFS süreleri, metastaz olma durumu, metastaz yeri gibi özellikleri ile klinik-patolojik özellikleri arasında bir ilişki saptamadık.

Günümüzde metastatik baş-boyun kanseri hastalarında öncelikli tedavi önerisi kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonu olsa da; halen birçok hastanın tedavisinde diğer seçim olan setüksimab ve platin içeren kemoterapi kombinasyonu kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde; hasta özellikleri, hastalık prognozu, tedavi uygulanabilirliği gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmaktadır. Ancak yine de her hastada tedaviye aynı yanıtı alamayabiliriz. Prognostik faktörler her hastada aynı ölçüde belirleyici olmayabilir. Bu çalışmada biz de; tedavi yanıtını her hasta için bireysel olarak incelemenin gerekliliğini ve

standart tedavi yanıtını beklerken hastaya ait tüm faktörleri değerlendirmenin önemini bir kez daha görmüş olduk.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu

Onay Tarihi: 19.09.2023

Karar No: 2023-17/69

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.S., .B.O.; Veri toplama ve işleme: S.S., M.A.Ç., A.C.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.B.S., A.D., E.Ç.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.S., T.E., E.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazımında verdiği teknik destek için Mürsel SALI'ye teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Johnson DE, Burtneş B, Leemans CR, et al: Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 6:92, 2020
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al (eds): Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018). Lyon, France, 2018
- Sacco, A., Cohen, E., 2015. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 33 (29), 3305–3313.
- Brockstein, B., Vokes, E., 2020. Treatment of Metastatic and Recurrent Head and Neck Cancer. In: UpToDate [database on the internet]. [cited February 2020]. Available from: UpToDate, Altham (MA). <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer#H1>.
- Chung CH, Ely K, McGavran L, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. J Clin Oncol 2006;24:4170-6.
- Kimura H, Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Tamura T, Nishio K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. Cancer Sci 2007;98:1275-80.
- Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. Cancer Res 1993;53:4637-42.
- Rivera, F., García-Castaño, A., Vega, N., Vega-Villegas, M. E., & Gutiérrez-Sanz, L. (2009). Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert review of anticancer therapy, 9(10), 1421-1428.
- Burtneş 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 (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019; 394(10212):1915-1928.
- Gatta, G., Capocaccia, R., Botta, L., Mallone, S., De Angelis, R., Ardanaz, E., ... & Benhamou, E. (2017). Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study. The Lancet Oncology, 18(8), 1022-1039.
- 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; 101:2222.
- Fortin, A., Wang, C. S., & Vigneault, É. (2009). Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and

Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab

neck. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 74(4), 1062-1069.

13. Eichler, M., Keszte, J., Meyer, A., Danker, H., Guntinas-Lichius, O., Oeken, J., ... & Singer, S. (2016). Tobacco and alcohol consumption after total laryngectomy and survival: A German multicenter prospective cohort study. *Head & neck*, 38(9), 1324-1329.

