

JİNEKOLOJİK ONKOLOJİDE PRATİK DEĞİŞTİRİCİ YENİLİKLER; MART SGO VE HAZİRAN ASCO 2016 KONGRELERİ SONRASI TIBBİ ONKOLOG PENCERESİNDEN

PRACTICE CHANGING HIGHLIGHTS FROM MARCH SGO AND JUNE ASCO 2016 IN THE FIELD OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY, MEDICAL ONCOLOGIST PERSPECTIVE

Fatih Köse¹, Gonca Çoban², Hüsni Çelik²

ÖZET

Kanserin kontrolsüz hücre çoğalması olmadığı, kendi mikro-çevresi ve bulunduğu konakçı ile oldukça etkin iletişim içerisinde olduğu artık bilinmektedir. Bu nedenle moleküler sınıflandırma, sürükleyici mutasyonlar, kanser evrimi ve dal mutasyonları, immün modülasyon ve bu basamaklara yönelik hedefleyici tedaviler önümüzdeki yıllara damga vuracak gibi görünmektedir. Jinekolojik Onkoloji alanındaki gelişmelerde bu paralelde seyretmektedir. Endometriyum kansinomlarında daha çok sürükleyici mutasyonlar görülürken over kansinomlarında onkojen amplifikasyonları görülmektedir. Bu nedenle özellikle mTOR yolu inhibisyonu yapan ajanların hormonoterapi-metformin ile kombine edilmesinde 14 ay progresyonsuz sağkalım (PS) sağlanmıştır. Over kanserinde ise IP tedavinin neoadjuvan tedavi sonrası güvenle uygulanabileceği gösterilmiş, fakat hem neoadjuvan tedavi sonrası hem de bevasizumab içeren IV kombinasyon tedavilerine karşı üstünlük gösteremediği görülmüştür. BRCA mutasyonu yerine HRD kullanıldığında PARP inhibisyonu yapan ajanlardan fayda görecektir BRCA mutasyonu göstermeyen yüksek gradlı over kanseri grubu tanımlanmıştır. Yine parsiyel platin hassas olan relaps over kanseri hastalarında platin içermeyen bir kemoterapi vererek platinsiz geçen süreyi uzatma stratejisinin genel sağkalım üzerine kötüleştirici etkisi olduğu gösterilmiştir. Adjuvan tedavide bevasizumab kullanılan over kanseri hastalarında nüks durumunda tekrar bevasizumab kullanmanın cevap oranını artırdığı ve ek toksisiteye yol açmadığı açıklanmıştır. Endometriyum kanserlerinde histolojik olarak en iyi özellikleri toplayan ama prognoz olarak oldukça kötü olan Beta-katenin mutasyonu gösteren bir moleküler alt tip tanımlanmıştır. Yine MSI-H olan çoklu sitotoksik tedavi almış endometriyum kanserli olgularda immünoterapinin %84 yanıt oranı ve %81 bir yıllık sağkalım sağladığı belirtilmiştir. Sonuç olarak; jinekolojik tümörlerde önümüzdeki dönemde daha çok moleküler testler, immünoterapi ve hedefleyici tedavi çeşitliliği göreceğiz.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik Onkoloji; Yeni Tedavi Seçenekleri; Immünoterapi; Hedefleyici Tedaviler.

ABSTRACT

Until recently, we think that cancer cells divide and grow in uncontrolled manner. But, recent studies clearly showed that cancerogenesis is multi-step and strictly controlled process which includes active communication between cancer, tumor micro-environment and host. Molecular classification, driver mutations, cancer evolution and branch mutations, immun modulation are now and becoming druggable target with the novel oncologic treatments. The gynecological oncology is just sitting at the middle of this spectacular development stage. While mutations of the oncogenes are dominating the endometrial cancer amplification of the oncogenes are commanding the ovarian cancer. Therefore, mTOR inhibition when used with aromatase inhibition and metformin produced 14-month progression free survival (PFS) in heavily treated endometrial cancer. Instead of BRCA mutation when we homologous recombinant deficiency(HRD), we can define the expansive group of patients those who may benefit from PARP inhibition in ovarian cancer. On the other hand, authors present a phase II study which shows intraperitoneal (IP) chemotherapy is feasible but not produce better survival rates after neoadjuvan chemotherapy in ovarian cancer. Subgroup analysis of patients treated with adjuvant bevacizumab were retreated with bevacizumab in the second line, no new safety sign with significantly increased response rate. Authors define distinct molecular subtype of endometrial cancer with B-catenin mutation with poor prognosis compared to B-catenin wild group but gathering all good histological prognostic markers (younger age with grade I disease, no deep myometrial or lenfovacular invasion). Besides, MSI-H endometrial cancer show 84%response rate to the anti-PDL-1 agents even at the heavily treated stage. In conclusion, in the near future we will see strictly increase in the usage of the molecular diagnostic tests, new therapeutic strategies with immunotherapeutics and novel targeted therapies.

Key Words: Gynecological Oncology; Novel Treatment Strategies; Immunotherapy; Targeted Treatments.

Geliş Tarihi: 30/07/2016

Kabul Tarihi: 20/08/2016

¹Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başent Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

İletişim: Fatih Köse

Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Tel: 0 532 325 70 93

E-posta: fatihkose@gmail.com

Onkolojik Tedavilerdeki Temel Yaklaşım Değişimleri

Kanserin kontrolsüz hücre çoğalması olmadığı ilk kez karsinogenez basamaklarının Hanahan ve Weinberg tarafından tarif edilmesi ile gösterilmiş ve bu basamaklar; çoğalma sinyallerinin devamlılığı, büyüme baskılayıcılarının susturulması, hücre ölümüne direnç, ölümsüzlük kazanma, anjiyogenezi uyarabilme ve metastaz kapasitesi kazanma olarak sıralanmıştır (1) Bu basamaklar tüm tıp dünyasında genel kabul görmüş, kanser genetik bir hastalık olarak tanımlanmış ve kanser hücresine yoğunlaşmamıza yol açmıştır. Fakat sonraki yıllarda kanserin sistemik bir hastalık olduğu, konakçı-kanser-mikroçevre ilişkisinin kanser hücresinin kendisi kadar önemli olduğu gösterilmiştir. Bunu takiben Hanahan ve Weinberg karsinogenez basamaklarını tekrar tanımlanmış ve dört basamak daha ilave edilmiştir (2) Bu basamaklar hücresel enerji basamaklarının deregülasyonu, genom düzensizlikleri ve mutasyonlar, immün yıkımdan kaçınma ve tümör ilişkili inflamasyondur (2). Toplam tanımlanmış on basamak kanserin tek hücreden kanser dokusuna dönüşme sürecini, bu süreçte karşılaştığı engel ve bu engelleri aşma becerisini kazanmasını tanımlamaktadır. Bu basamaklar kanserle ilgili olan bilgilerimizi sınıflandırmış ve kanserle mücadelede cephe hatlarını oluşturmuştur. Bu basamakların hedeflenmesi; örnek olarak çoğalma sinyallerinin tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile durdurulması, anjiyogenezin TKİ ve anti-VEGF antikorlar ile hedeflenmesi ve anti-tümör immün sistemin tekrar aktifleştirilmesi günümüzdeki klinik pratiğimizin parçalarıdır. Fakat gelişen teknolojiler, laboratuvar ve faz çalışmaları ile bu basamakların tamamının hedeflenebilmesinin, ilave olarak kanser evriminin takip edilebilmesinin ve hedeflenebilmesinin (kök ve dal mutasyonları) mümkün olabileceği düşünülmektedir (3).

Aslında tedavileri 'hedeflere yönelik' düzenlemek, bir başka deyişle 'kişiselleştirmek' tedaviden elde edeceğimiz başarının en üst düzeyde olmasını sağlayacaktır. Fakat teori, laboratuvar ve klinik tedavi geçişlerini tanımlayan 'translasyonel çalışmalar' uluslararası ilaç denetçilerin 'FDA, EMEA, NICE et.' sıkı kontrollerine tabii tutulmaktadır (4) Hızlı ilaç gelişiminin önündeki 'normal' bu engellerin yanında, bireyselleşmiş tedavilerin önündeki en önemli engeller tümör içindeki, tümörler arasında, tümör ve tümör metastazı arasında varolan heterojenitedir.

Sonuç olarak, tüm bu karmaşaya rağmen temel hedefimiz uygun hastaya uygun ilacı vermektir. Tüm bilimsel kaynaklarımız bunun için kullanılmaktadır. SGO ve ASCO 2016 toplantılarında da temel hedefler bu şekilde sıralanmış bu hedefe yönelik gelişmeler sunulmuştur. Bu yazıda önemli bu iki konferansın sonuçları

over, endometriyum ve serviks kanseri başlıkları altında özetlenmeye çalışılmıştır.

Over Kanseri

Over kanserinde primer cerrahi + adjuvan kemoterapi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda neo adjuvan kemoterapi-cerrahi debulking-adjuvan kemoterapinin üstünlüğü daha yüksek oranda no-visible hastalık sağlasa da gösterilememiştir (5). Bu nedenle bir yandan neo adjuvan tedavi kararının mutlaka multidisipliner konseyde alınmasının vurgusu yapılırken, biyolojik olarak neo adjuvan tedavi ihtiyacı olan over kanserlerinin primer cerrahi için uygun olan hastalardan farklı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle bu hasta grubundaki 200 hasta üzerinde yapılan (başlangıçta faz III sonrasında faz II olarak tamamlanan) OV21/Petroc çalışması, doz yoğun damar içi (IV) ve periton içi (IP) karboplatin-paklitaksel çalışmasının sonuçları sunulmuştur. Primer sonlanım noktası olan 9 aylık progresyonsuz sağ kalım (PS) da IP kol %42.2 vs %23 üstünlük sağlamış olsa da ortanca PS (12.5 vs 11.3 ay) ve genel sağkalım (GS) (59 vs 38 ay) arasında istatistiksel fark saptanamamıştır. Sağ kalım parametrelerinde ciddi üstünlük görülmesi de neo adjuvan tedavi sonrası IP tedavinin eğer karboplatin kullanılırsa çok tolere edilebilir ve IV tedavi kadar etkin bir tedavi olduğu gerek benzer tedavi bırakma oranları, toksisite oranları ve yaşam kalite indeks (QOL) puanları ile gösterilmiştir (6). GOG-252 faz III çalışmasında primer cerrahi sonrası 3 gruba (tüm kollar bevasizumab 15mg/kg/3hft almıştır) doz yoğun IV (grup 1) ve doz yoğun IP (karboplatin AUC 6 ve sisplatin 75 mg/m², grup 2-3) ayrılmıştır. Bu çalışmada ortanca PS sırası ile 26.8, 28.7 ve 27.8 ay saptanmış ve arada istatistiksel fark saptanamamıştır. IP tedavi bu çalışmada IV tedavi üzerine üstünlük sağlamamışsa da, fakat çalışmada IP sisplatin 75 mg/m² (100 mg/m² yerine) daha tolere edilebilir, karboplatin AUC 6 oldukça etkin bir tedavi olarak kendini göstermiştir. Bu çalışmanın en önemli kafa karıştırıcı faktörü ise standart olmasa da tüm gruplarda 22 doza kadar bevasizumab'ın adjuvan olarak eklenmiş olmasıdır, acaba adjuvan bevasizumab IP tedavinin üstünlüğünü gölgelemiş olabilir mi? (7).

Sisplatin parsiyel hassas relaps over kanseri (6-12 arası nüks) hastalarında platin içermeyen bir ikinci sıra tedavi ile platinsiz geçen zamanı uzatmanın yararlı olabileceği düşünülmekte idi. Mito-8 çalışmasında 205 hasta iki gruba ayrılmış, grup 1: karboplatin-paklitaksel progresyonda LPD, grup 2: LPD progresyonda karboplatin-paklitaksel tedavisi almıştır. GS 24.5 vs. 21.0 ay (p:0.06) grup 1 lehine saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre parsiyel platin hassas nüks over kanserli hastalarda platin içeren bir rejim kullanmamak GS üzerine negatif etki yaratmaktadır (6).

Bilindiği gibi BRCA-1 ve BRCA-2 ailesi dahil genetik mutasyonları olanlarda over kanseri görülme riski meme kanserine göre daha düşük oranda saptanmaktadır. Fakat, over kanseri olanların %30'unda kalıtsal mutasyon saptanmaktadır. Bu nedenle tanı alan tüm over kanseri hastalarına NCCN ve SGO tarafından diğer tüm faktörlerden bağımsız genetik danışmanlık önerilmektedir. Bu net önerilere rağmen hastalara genetik danışmanlık önerilme oranı %14-28 oranında açıklanmıştır (8). En sık görülen kalıtsal ve edinsel genetik mutasyon çeşidi olan BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlarının çok çeşitli olabildiği ve ciddi bölgesel farklılıklar görülebildiği bilinmektedir. BRCA-1 ve BRCA-2 negatif olan hastalara ek mutasyon panel testi önerilebilmektedir (9). Bizim ülkemizde de muhtemel standart genetik tarama sonrası negatif çıkan hastalara ek genetik mutasyon panelinin geliştirilmesi önerilmesi gerekecektir.

BRCA mutasyonları genetik danışmanlığın önemli bir parçası olmasının dışında, PARP inhibisyonu yapan ajanlara, platin türevli ilaçlara, bevasizumab ve lipozomal doksurobusin(LPD)'e karşı tedavilerinde tedavi prediksyonun da kullanılabilir. Ayrıca BRCA mutasyonu (kalıtsal veya edinsel) pozitifliği bulunan hastalar olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun yaşamaktadır (pozitif prognostik belirteç). Platin sensitif relaps (>6 ay) saptanan 265 yüksek gradlı seröz over kanserli hastalarda PARP inhibitörü olan olaparib'in idame çalışması (Study 19) olaparib BRCA mutasyonu + veya genel çalışma popülasyonunda sırası ile (8.4 vs 4.8 ay, HR: 0.35, p:0.075) ve (11.2 vs 4.3 ay, HR: 0.18, p:0.075) PS sağlamıştır. Aynı çalışmada takip eden birinci ve ikinci kurtarma kemoterapisine kadar geçen süreler de istatistiksel anlamlı uzama sağlamıştır (7). Bu çalışmada aynı zamanda BRCA - olan hasta grubunda PS olaparib lehine anlamlı (7.7 vs 5.5 ay, HR: 0.54, p: 0.075) olarak yüksek saptandı. Bu sonuç BRCA- olan hasta grubunun bir şekilde PARP inhibisyonundan fayda görmekteydi. Bilindiği gibi BRCA 'Homologous Recombination'(HRD) olarak adlandırılan bir çift DNA kırıklarının tamir eden bir kompleksinin parçasıdır. Bu tamir sisteminin fonksiyonları ile platin ve PARP inhibitörlerine karşı hassasiyeti arasında pozitif korelasyon önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat HRD'nin standart valide edilmiş bir ölçümü halen mevcut olmasa da TAI(telomerik allelik imbalans), LOH (heterozigosite kaybı) ve LST (büyük ölçekli transisyonlar) birleştirilmesi ile oluşan skorlama platin tedavisine cevap ile istatistiksel anlamlı olarak korelasyon göstermiştir(p: 0.045) (10). Platin hassas relaps 180 yüksek gradlı seröz veya endometriyoid over kanserli hasta ile yapılan 3 kollu bir prospektif çalışmada 3 grup, 1. BRCA mutant, 2. BRCA-like ve 3. biyobelirteç negatif olarak oluşturularak rukoparib kullanılmıştır.

Bu çalışma da BRCA-like grup LOH testi ile tanımlanmıştır. Bu çalışmada rukoparib BRCA-mutant, BRCA-like ve biyobelirteç negatif grupta sırası ile 9.4, 7.3 ve 3.7 ay PS sağlamıştır (6). HRD pozitifliğinin uygun ve valide yöntemlerle saptanması BRCA mutasyonu gösteren %30'luk over kanseri grubunun yanında platin ve PARP inhibisyonuna daha hassas %30'luk ayrı bir grup tanımlayacaktır. HRD DNA tamir kompleksi immün sistem ve tümör mikro çevresinde önemli fonksiyonları mevcuttur. HRD kompleksine hipoksemik ortamda ihtiyaç artmakta ve PARP inhibitörlerine hassasiyet artmaktadır (6). Bu hipotez platin hassas relaps over kanserleri hastalarda yapılan bir çalışmada olaparib vs. olaparib-sediranib kombinasyon karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada PS kombinasyon lehine 17.7 vs. 9.0 ay (HR: 0.42, p: 0.005) bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hipoksemiyle korele olduğu gösterilen kanda dolaşan endotelial hücre konsantrasyonu ile cevap arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır (11). Yine HRD sistemini aktif kullanan tümör ilişkili lenfosit (TIL)'leri üzerinde baskılayıcı ve tümör mikro çevresinde T-regulatuvar hücrelerini artırıcı özelliği gösterilmiştir. Bu PARP inhibisyonu yapan ilaçların ilerde kullanılabilir immünoterapilere direnç yol açabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezin klinik gösterilmiş bir sonucu bulunmamaktadır (11).

Kanser gelişimi sonrasında gelişen ek mutasyonlar tümör mikro çevresi-tümör ilişkisi ve tümörün maruz kaldığı tedaviler ile beraber şekillenmektedir. Tedaviye maruz kalma oranı ve tedavinin mikro çevre üzerindeki etkisi primer tümör ve metastazlarda farklı olmaktadır. Yani kök mutasyonları aynı olsa da dal mutasyonları tümör heterojenitesinden çok etkilenmektedir. Jinekolojik kanserlerde yapılan retrospektif bir çalışma da primer tümörde olmayan fakat kranial metastazlarda çok sık olarak görülebilen mutasyonlar tanımlanmıştır. Özellikle EGFR mutasyonları ki, akciğer kanserinde hedeflenebilir bir mutasyon, çok sık rastlanabilmektedir. Bu oran, TKİ inhibisyonu ile hedeflenebilir, kranial metastazlı jinekolojik tümörlerde %53 oranında görülmektedir (11). Eğer bu sonuç valide edilirse kranial metastazı olan jinekolojik tümörlerden re-biyopsi ve hedefe yönelik tedaviler açısından ayrıntılı moleküler testler yapmak gerekecektir.

Platin hassas over kanserli 674 hasta üzerinde yapılan ve bevasizumab'ın kemoterapiye eklenmesinin etkinliğini gösteren bir çalışmadaki adjuvan tedavide bevasizumab alan 69 hasta planlı bir alt-grup analizi ile incelenmiş ve adjuvan tedavide bevasizumab kullanılan over kanserli hastalarda nüks hastalıkta tekrar bevasizumab kullanmanın cevap oranında ciddi iyileşme (%83 vs. %54) gerçekleşmiş fakat ve yan-etkilerde anlamlı artış olmamıştır. Sonuç olarak bevasizumab

sonrası bevasizumab kullanımı güvenilir ve cevap oranında artış sağlayıcı bir tedavi stratejisidir (6).

Endometriyum Kanseri

İnsan genom projesi sonrası seçilen ve daha sonra genişletilen bir proje, kanser genom atlas (TCGA)'da endometriyum over kanserinin moleküler profillemesi gerçekleştirildi. Bu moleküler profillemeye sonuçlarında endometriyum kanserinin sürükleyici 'driver' mutasyonlar ile geliştiği, over kanserlerinin ise amplifikasyon ile geliştiği gösterilmiştir. Aynı projede endometriyal seröz, endometriyoid ve karsinosarkom histolojik alt tiplerinin over seröz, endometriyoid ve karsinosarkomlardan histolojik olarak aynı görünse de moleküler profillerinin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir (11).

Grad 1-2 endometriyoid endometriyal kanserli 340 hastada yapılan bir çalışmada CTNN-1(beta-katenin) mutasyonu gösteren bir alt grup tanımlanmıştır. Bu alt grup daha genç, daha erken (çoğunluğu evre I), daha düşük gradlı, daha az LVSI pozitif, daha az oranda derin myometriyal invazyon göstermektedir. Fakat tüm bu iyi klasik prognostik belirteçlere rağmen CTNN-1 yaban tipe göre anlamlı derecede sık nüks oranı ve yüksek ölüm oranı göstermektedir. Bu çalışma moleküler risk sınıflandırmasının histolojik risk sınıflandırmasına göre prognozu daha iyi gösterebildiğine iyi bir örnek oluşturmaktadır (12).

En az 2 basamak sitotoksik tedavi almış nüks endometriyum adenokarsinom kanser tanılı 38 hastada yapılan faz II çalışmada letrozole+everolimus kullanılmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinde metformin 'in bu tedavilere eklenmesinin cevap oranını %23'ten %56'ya çıkarttığı, PS'yi 1.9 aydan 14 aya yükselttiği gösterilmiştir (6). Bu çalışma endometriyum kanserlerinin sürükleyici mutasyonlara yönelik tedavilerin başarısının bir göstergesi olabilir. Endometriyum kanserlerinde en sık görülen mutasyonlar PTEN kaybı (%80), PTEN mutasyonu (%30-50) ve PIK3CA (%30-40)'dır.

İmmünoterapilerin cevapta tümörün mutasyon yükünün prediktif bir belirteç olduğu gösterilmiştir. MSI-H (Micro satellite instability-HIGH) pozitif endometriyum kanseri mutasyon yükü yüksek bir tümör grubudur. MSI-H tümörlerde yapılan bir basket çalışmasına MSI-H kolorektal kanserler yanında MSI-H endometriyum kanserleri alınmıştır. Bu çalışmada pembrolizumab (Anti-PDL-1) %84 cevap oranı ve %81 bir yıllık yaşama oranı sağlanmıştır. Bu sonuç her ne kadar hasta sayısı çok az olsa da (n: 9) şimdiye kadar elde edilememiş bir başarıyı göstermektedir (6).

Serviks Kanseri

HPV aşılmasının kısa, orta ve uzun dönemdeki etkileri sırası ile genital siğil-HPV prevalansında azalma,

CIN/prekanseröz lezyonlarda azalma ve serviks kanserinde azalma olarak sıralanabilir. 2007 yılında ulusal HPV aşılama programı başlatılan Avustralya'da genital siğil ve HPV prevalansında 21 yaş altında ve 21-30 yaş arasında %92.6 ve 72.6 oranında azalma sağlanmıştır (13).

PDL-1 pozitif standart tedavi altında progresyonu olan 24 metastatik serviks kanseri tanılı hastada tek kollu bir çalışmada %38 cevap oranı, %67 altı aylık yaşama oranı sağlanmıştır. Cevap alınan hastalarda ortanca cevabın devam ettiği süre 26 hafta olarak saptanmıştır (6).

Sonuçlar

- **Over kanseri**
- Neo-adjuvan tedavi sonrası IP tedavi uygulanabilir fakat IV tedaviye göre etkinliği ispat edilememiştir
- Mito-8, 6-12 ay arası nüks olan parsiyel sisplatin sensitif over kanserlerinde sisplatin geçiren zamanı mümkün olduğunca uzatmak için platin içermeyen kemoterapi rejimi stratejisi daha kötü sağkalıma yol açabilir
- Over kanserinde bevasizumab sonrası bevasizumab kullanılması cevap oranını istatistiksel olarak artırmakta, toksisiteelerde artışa yol açmamaktadır
- Platin hassas hastalarda olaparib idame tedavisi 3 yıl ara analizinde PFS, TFST, TSST anlamlı fark yaratmaktadır
- Olaparib 5 yıl kullanan (%13) hastada uzun kullanıma uygun ve tolere edilebilir bir ilaç olduğunu göstermiştir
- BRCA enzimlerinin bir parçası olduğu 'HRD' kullanıldığında platinden ve PARP inhibisyonundan faydalanabilecek daha geniş bir hasta grubu tanımlanabilir (%50)
- HRD
- BRCA-like grup tanımlanmaktadır
- Platin ve PARP inhibisyonuna daha hassas
- VEGF inhibisyonu (hipoksemi oluşturma) ile etkinliğinde artış sağlanmaktadır
- HRD sistemi ile tümör mikro çevresi arasında güçlü ilişkiler mevcuttur
- **Endometriyum kanseri**
- Over ve endometriyal kanserler (histolojileri aynı olduğu zaman bile)
- Endometriyal kanserlerde mutasyon oranı daha fazladır
- Everolimus-letrozole-metformin %78 CBR, ve 14 ay PFS sunmaktadır
- MSI pozitif endometriyal kanseri hastalarda
- Anti-PDL-1 %86 cevap oranı ve %81 1 yıllık sağkalım oranı sağlamaktadır
- **Serviks kanseri**
- HPV aşılmasını 2007 yılından bu yana

- PDL-1 pozitif metastatik serviks kanserlerinde Anti-PDL-1 %38 cevap, 9 ay GS sağlamaktadır

KAYNAKLAR

1. Hanahan, D. & Weinberg, R. a. the hallmark of cancer. *Cell* 60, 319–326 (2000).
2. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646–74 (2011).
3. Bahcall, O. Precision medicine. *Nature* 526, 335 (2015).
4. DiMasi, J. A. & Grabowski, H. G. Economics of new oncology drug development. *J. Clin. Oncol.* 25, 209–216 (2007).
5. Atkins, C. D. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 2370–2372 (2010).
6. Place, M. *J Ournal of C Linical.* 33, (2016).
7. Curtin, J. P. & McMeekin, D. S. Abstracts presented for the 43rd annual meeting of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 125, Suppl, S1 – S88 (2016).
8. Watson, C. H. et al. The implementation of video-assisted genetic counseling for ovarian, fallopian, and peritoneal cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 141, 9–10 (2016).
9. Frey, M. K. et al. Higher rates of clinically actionable multigene panel results in Ashkenazi Jewish patients. *Gynecol. Oncol.* 141, (2016).
10. Mills, G. B. et al. Homologous recombination deficiency score shows superior association with outcome compared with its individual score components in platinum-treated serous ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 141, 2–3 (2016).
11. Highlights from the March 2016 Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer. (2016).
12. Kurnit, K. C., Fellman, B., Urbauer, D., Mills, G. B. & Broaddus, R. CTNNB1 (beta-catenin) mutation in grade 1-2 endometrioid endometrial cancer identifies a high-risk subgroup. *Gynecol. Oncol.* 141, 17–18 (2016).
13. Wilbur, M. B., Clarke, M., Chou, B. & Phelan-Emrick, D. Variations in HPV vaccination rates of adolescent and young adult females by provider specialty. *Gynecol. Oncol.* 141, (2016).