

Metastatik Spinal Kord Tümörlerinde Güncel Sistemik Tedavi Yaklaşımları

Current Systemic Treatment Approaches in Metastatic Spinal Cord Tumors

ÖZ

Artan yaşam süresi nedeniyle kanser hastalarında kemik metastazları giderek artan bir sorundur. Bu metastazlar arasında omurga en sık etkilenen bölgedir. Spinal metastazlar başlıca meme, akciğer, prostat ve böbrek kanserlerinden kaynaklanır. Metastatik spinal kord tümörlerinin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım önemlidir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve ağrı yönetimi yer alır. Sistemik tedavide primer amaç hastanın yaşam kalitesi ve süresini artırmaktır. Metastatik spinal kord tümör tedavisi; tümörün histolojik tipine, boyutuna, konumuna ve hastanın bireysel durumuna bağlı olarak dikkatlice değerlendirilir. Sistemik tedavi seçimi genellikle primer tümörün tipine ve agresifliğine göre belirlenir. Kord kompresyonu ile başvuran hastalarda kortikosteroidler rutin olarak ilk uygulanan ilaçlardır. Kemoterapiye duyarlı lenfoma; küçük hücreli akciğer kanseri ve germ hücreli tümörler gibi durumlar dışında, sistemik kemoterapi tedavisinin metastatik spinal tümörlerde sınırlı bir rolü vardır. Bu durumlarda primer tümöre yönelik etkili ajanlar kullanılmaktadır. Maligniteyi yönlendiren moleküler yolların daha iyi anlaşılması, spesifik moleküler yolları hedef alan ajanların ve immünoterapinin geliştirilmesine yol açmıştır. Tümörü sürücü mutasyon içeren hastalar da artık mutasyona spesifik bir inhibitörün kullanılması tercih edilen başlangıç yaklaşımıdır. Genel olarak en az 6 aylık bir tedavi aralığı önerilir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bu ajanların kullanımı sitotoksik kemoterapiye göre daha uzun hastalık kontrolü elde edildiği gösterilmiştir. Kemik metastatik kanser tedavisinde primer tümöre yönelik tedavilere ek olarak iskelet ilişkili olayları önlemek ve geciktirmek için zoledronik asit ve denasumab kullanılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kanser, Omurga metastazı, Sistemik tedavi

ABSTRACT

The increasing life span of cancer patients has led to a rising incidence of bone metastases, with the spine being the most commonly affected site. Spinal metastases primarily arise from breast, lung, prostate, and kidney cancers. A multidisciplinary approach is crucial for the management of metastatic spinal cord tumors. Treatment options include surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, targeted agents, and pain management. The primary goal of systemic therapy is to improve the patient's quality of life and survival. Treatment of metastatic spinal cord tumors is carefully tailored based on the tumor's histology, size, location, and the patient's individual characteristics. Systemic therapy selection is generally guided by the type and aggressiveness of the primary tumor. Corticosteroids are routinely administered as the first-line therapy for patients presenting with cord compression. Systemic chemotherapy plays a limited role in metastatic spinal tumors, except for chemotherapy-sensitive tumors such as lymphoma, small cell lung cancer, and germ cell tumors. In these cases, effective agents targeting the primary tumor are employed. A better understanding of the molecular pathways driving malignancy has led to the development of agents targeting specific molecular pathways and immunotherapy. Patients harboring tumor driver mutations now also have mutation-specific inhibitors as the preferred initial approach. A treatment duration of at least 6 months is generally recommended. Randomized controlled trials have demonstrated that these agents achieve longer disease control compared to cytotoxic chemotherapy. Additionally, zoledronic acid and denosumab are used in the management of bone metastatic cancer to prevent and delay skeletal-related events in addition to primary tumor-directed therapies.

Keywords: Cancer, Spinal metastas, Systemic treatment

GİRİŞ

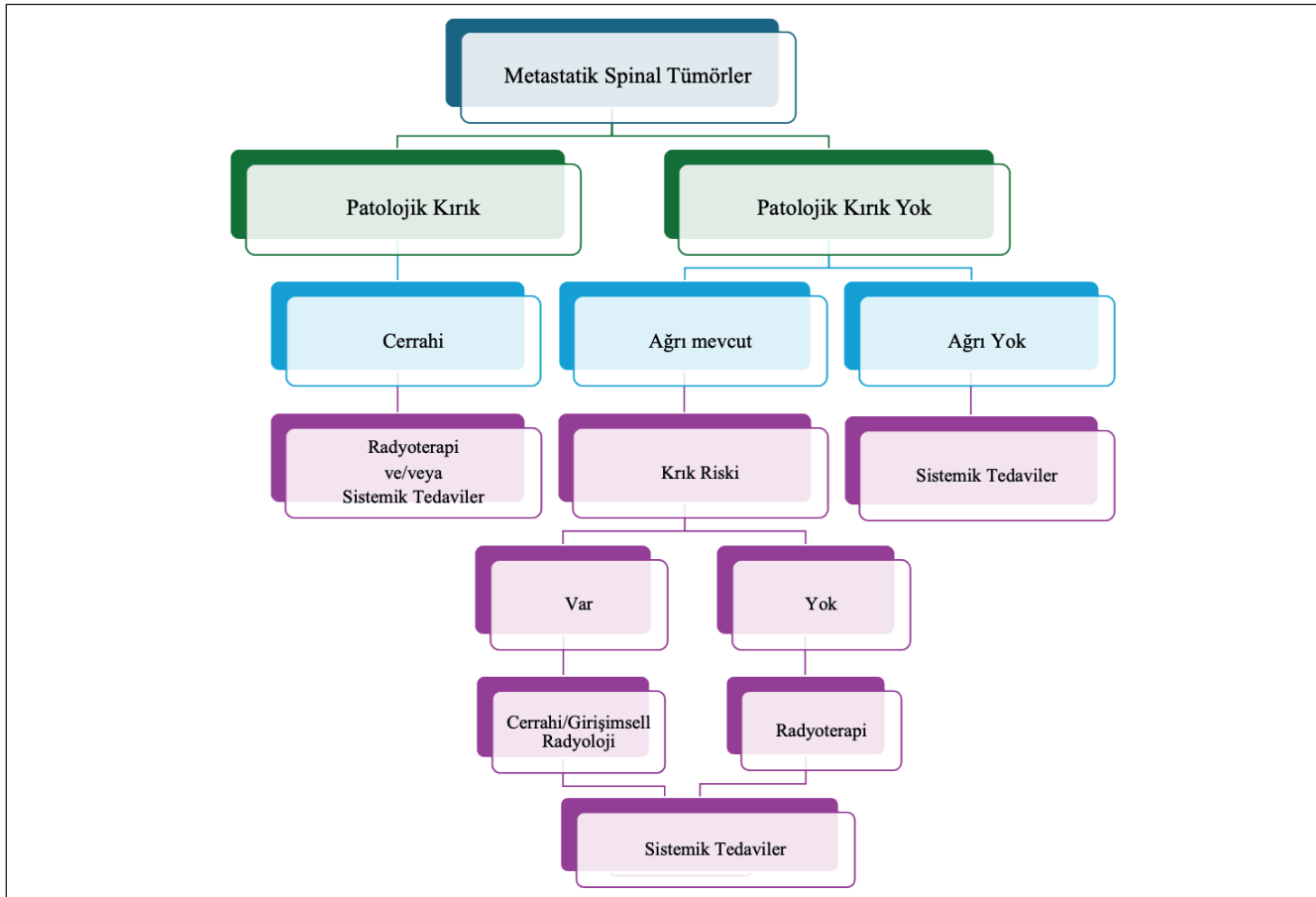
Uzayan yaşam süresi nedeniyle kanser hastalarında kemik metastazları giderek artan bir sorundur. Bu metastazlar arasında omurga en sık etkilenen bölgedir. Spinal metastazlar başlıca meme, akciğer, prostat ve böbrek kanserlerinden kaynaklanır (22). Spinal tümörlerin yaklaşık %95'i, çoğunlukla torasik bölgede bulunan ekstrasüral lezyonlardan oluşur. Bazı hastalarda omurga tutulumu herhangi bir belirti olmaksızın tesadüfi olarak saptanabilir. Etkilenen hastaların çoğunluğunda ağrı, nörolojik disfonksiyondan önce ortaya çıkan başlıca semptomdur.

Omurga metastazlarının en zayıflatıcı komplikasyonu spinal kord kompresyonudur. Kanserli tüm hastaların %5 ila %10'unu etkileyen bu durum, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 20.000'den fazla yeni teşhis ile karşılaşılan ciddi bir sorundur (46). Hastaların çoğunluğu başlangıçta progresif radiküler ağrıdan şikâyet eder. Bunu güçsüzlük ve his kaybı gibi nörolojik semptomlar takip eder hatta otonom mesane disfonksiyonu bile görülebilir. Tedavi edilmezse nörolojik bulgular hızla felç seviyesine ilerler. 319 kord kompresyonlu hastayı kapsayan bir çalışma da ilk ağrının bildirilmesinde (3 ay) ve tanıda (2 ay) önemli gecikmeler olduğunda geri dönüşü olmayan omurilik hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (27).

Bu nedenle, klinisyen erken şüpheli bulguları gözlemlemesi ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hızlı tanı koyması büyük önem taşımaktadır. Spinal kord kompresyonu tanısı konulduktan sonra acil tıbbi müdahale gereklidir, nörolojik defisiti önlemek için tedaviye derhal başlanmalıdır.

Tedaviye Genel Bakış

Omurgaya metastaz genellikle tedavi edilememektedir. Bu nedenle tedavi hedefleri: nörolojik fonksiyonların korunması, ağrı kesici tedaviler, mekanik yapının stabilize edilmesi yoluyla yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastanın rahatlatılmasıdır. Birden fazla metastatik spinal tümör varlığında, öncelikle hastanın ana semptomlarına neden olan tümör ele alınır. Diğer tümörler daha sonra algoritmaya göre tedavi edilir. Oligometastatik hastalarda, cerrahi girişim veya stereotaktik radyoterapi (RT) gibi ablatif tedavi yöntemleri ile uzun süreli hastalık kontrolü ve nadir olarak kür sağlanabilir (58). Omurga metastazı olan hastalar; medikal onkologlar, beyin ve sinir cerrahları, ortopedik cerrahlar, girişimsel radyologlar, ağrı yönetim uzmanları, radyasyon onkologlar ve palyatif bakımı uzmanları dahil olmak üzere multidisipliner bir ekip tarafından tedavi edilmelidir. Metastatik kemik tümörlerinin tedavi planlamasında aşağıdaki tedavi algoritmasını izlemek faydalı olacaktır (Şekil 1). Sistemik tedavi seçimi genellikle



Şekil 1: Metastatik spinal tümörler tedavi algoritması.

primer tümörün histopatolojik tipine ve agresifliğine göre belirlenir çünkü farklı kanser türleri sistemik tedavi farklı duyarlılık gösterebilir. Ayrıca hastanın performans skoru (PS) ve komorbidite gibi durumları uygulanacak girişimsel müdahaleyi belirleyecektir.

Cerrahi

Kanserli hastalarda cerrahi girişim için uygun aday olabilmeyin temel şartı en az 3 aylık yaşam süresi öngörüsüdür. 24 saatten uzun süren parapleji ve cerrahi öncesi uzun süreli nörolojik defisitlerin varlığı, iyileşme şansının düşük olması nedeniyle önemli bir kontrendikasyon durumudur (29). Hematolojik maligniteleri olan hastalar, RT veya sistemik tedaviler ile en iyi şekilde yönetildikleri için cerrahi girişim dışı bırakılmalıdır. Yaşam süresi tahmini zor olabileceğinden, çeşitli gruplar cerrahi sonuçları tahmin etmeye yardımcı olacak prognostik skorlama sistemleri geliştirmiştir (61). Cerrahi takiben uygulanan adjuvan RT, özellikle solid tümörlerde spinal kord kompresyonunu hafifletmek ve fonksiyonu geri kazandırmak için oldukça etkili bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. 24 cerrahi kohort çalışması ve 4 RT çalışmasını inceleyen bir meta-analiz; hastaların cerrahi sonrası adjuvan RT'ye kıyasla tek başına RT alanlara göre, ameliyattan sonra yürüme yeteneğini yeniden kazanma olasılığının iki kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (24). Bununla birlikte veriler aynı zamanda anlamlı cerrahi ile ilişkili mortalite (%6,3) ve morbidite (%23) ortaya koymuştur. Bugüne kadar yalnızca bir randomize kontrollü çalışma rapor edilmiştir. Yaklaşık 100 metastatik spinal kompresyonlu hasta, cerrahi artı postoperatif RT veya sadece RT olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. RT grubuna kıyasla, cerrahi grubundaki hastaların anlamlı derecede daha fazlası yürüme yeteneğini yeniden kazandığı (%84'e karşı %57; $p=.001$) ve bunu daha uzun süre koruduğu (ortalama 122 güne karşı 13 gün; $p=.003$) ortaya çıkmıştır (35). Çalışmaya radyosensitif tümörler, 24 saat boyunca nörolojik defisiti gelişenler, multipl spinal tümörler, sadece spinal kök basısı olanlar ve omurgalara daha önce RT uygulananlar dahil edilmemiştir. Çalışmalar cerrahinin yüksek etkinliğini gösterse de cerrahi ile ilgili önemli komplikasyonlar göz ardı edilemez.

Radyasyon tedavisi

Geleneksel olarak, spinal metastaz tedavisinde eksternal beam radyoterapi (EBRT) ana tedavi yöntemi olmuştur. Modern cerrahi çağında tek başına RT genellikle dekompresyon veya stabilizasyon sağlamak için yeterli değildir, ancak geniş negatif sınırlar elde etmek zor olduğundan cerrahi sonrası rutin olarak adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. RT'nin yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkisinden dolayı çoğu çalışma, rezeksiyon ve ardından RT arasında 1 ila 3 hafta aralık önermektedir (23).

Genel olarak solid tümörler orta derecede radyosensitif (örn. meme ve prostat kanserleri) veya radyorezistant (örn. melanom; osteosarkomlar; tiroid, kolon ve böbrek kanserleri) olarak kabul edilir (13). Öte yandan, lenfoma ve multipl myeloma gibi hematolojik maligniteler RT'ye ve sistemik tedaviye oldukça duyarlıdır. Bu nedenle tek başına RT, kord kompresyonu varlığında bile bu kanserler için sıklıkla tedavi

olarak kullanılır. Marazano ve ark. tarafından spinal kompresyon için tek başına RT ile mükemmel bir yanıt bildirilmiştir. Solid tümör histolojisine sahip 300 hastaya tek başına RT uygulanmış ve RT den sonra yürüyemeyen hastaların %35'i yürüme yeteneğini yeniden kazandığı ve %57'sinde ağrının kaybolduğu saptanmıştır. Ortalama yaşam süresi 4 ay olan hastalarda RT'nin etkinliği histolojiye oldukça bağlıdır. Yürüyemeyen meme kanseri hastalarının %70'i hareket kabiliyetini geri kazandığı ancak hepatosellüler karsinomu olan hastaların sadece %20'si bunu başardığı tespit edilmiştir (29).

Kompresyon, kırık veya instabilite olmadığında EBRT primer tedavi olarak lokal kontrol sağlamada etkilidir. Toplam 885 hasta içeren yedi retrospektif çalışmanın sistematik bir incelemesi, EBRT ile ortalama %77 lokal kontrol oranı bildirilmiştir. RT ayrıca PS'si düşük, önemli komorbiditeleri olan ve/veya yaşam süresi sınırlı (<3-4 ay) hastalar için palyatif tedavinin temel direğidir (13). Cerrahi tedavinin aksine, RT'nin tedaviye bağlı hayati komplikasyonları yoktur ve çok az lokal nüks görülür. Ancak yara iyileşmesini bozduğu için cerrahi komplikasyonları artırır ve RT sırasında dayanılmaz ağrı veya hızlı nörolojik gerileme yaşayan hastalar cerrahi için değerlendirilmelidir.

Stereotaktik radyasyon yaklaşımları (SRS veya stereotaktik vücut RT [SBRT]), bir veya iki fraksiyonda hassas yüksek dozlu hedefleme sağlar (38). Bu durum özellikle önceden RT alan hastalarda önemlidir. Faz II/III RTOG 0631 çalışmasının sonuçları, SRS'nin spinal metastazlı hastalar için uygulanabilirliğini göstermiştir. Bu çalışmanın faz III bileşeni, tek doz stereotaktik RT'yi 16 veya 18 Gy ile tek doz EBRT'yi 8 Gy ile bir ila üç spinal metastazı olan hastalarda karşılaştırmıştır. Çalışmanın primer sonlanımı 3. ayda ağrı cevabı olarak belirlenmiş olup her iki grup arasında hiçbir fark bulunmamıştır (41). Ağrı iyileştirme hedefinin yanı sıra SBRT, oligometastatik hastalığı olan hastalarda hastalık kontrolünü ve yaşam süresi sonuçlarını iyileştirmek için bir strateji olarak da kullanılabilir. Örneğin: açık etiketli randomize faz II SABR-COMET çalışmasında, standart palyatif RT, 1 ila 5 metastatik lezyonu ve kontrol altındaki primer tümörü olan 99 hastada SBRT ile karşılaştırılmıştır. SBRT kolunda beş yıllık OS, palyatif RT koluna göre anlamlı derecede daha yüksekti (%42,3'e karşı %17,7; $p=.006$) (33).

Sistemik Tedaviler

Kord kompresyonu ile başvuran hastalarda kortikosteroidler rutin olarak ilk reçete edilen ilaçlar arasındadır. Bu ilaçların anti-inflamatuar, ödem azaltıcı, kan akışını artırıcı etkisi ve kısa süreli nörolojik fonksiyon iyileştirmesi gibi bir dizi teorik faydası bulunmaktadır. Ancak yüksek dozda deksametazon (96 mg/gün) ile düşük dozda deksametazon (10-16 mg/gün) arasındaki tercih hala net değildir (55). Primer sistemik tedavi de klinik myelopati yokluğunda kemoterapiye yanıt veren tümörler için yakın nörolojik izlem de bir seçenektir. Kemoterapiye (KT) duyarlı lenfoma, miyelom, küçük hücreli akciğer kanseri ve germ hücreli tümörler gibi durumlar dışında; sistemik KT tedavisinin metastatik spinal tümörlerde sınırlı bir rolü vardır. Bu durumlarda da primer tümöre yönelik etkili ajanlar

kullanılmaktadır. Genel olarak en az 6 aylık bir tedavi aralığı önerilir. En sık spinal metastazlar meme, akciğer, prostat ve böbrek kanserlerinden kaynaklanmaktadır.

Meme Kanseri Metastazları

Meme kanseri ülkemizde ve Dünyada kadınlarda en sık görülen malignite olup akciğer kanserinden sonra kanserden ölümün ikinci önde gelen nedenidir. Amerikan Kanser Derneğine göre 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 290.560 kişiye meme kanseri teşhisi koyuldu ve 43.780 kişi bu hastalıktan hayatını kaybetti. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların %6'sı ilk teşhis edildiğinde metastatik meme kanserine sahiptir (50). ABD'de metastatik meme kanseri olan kadınların 5 yıllık hayatta kalma oranı %30'dur. Metastatik meme kanseri olan erkeklerde 5 yıllık hayatta kalma oranı %19'dur (63). İskelet metastazları tüm olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Memenin damar drenajı azigoslara olduğundan metastazların büyük çoğunluğu torakal ve lomber vertebralarda görülmektedir.

Meme kanserinin tedavisine başlamadan önce hastalığın evresi ve biyolojik özelliklerinin tam olarak bilinmesi gerekir. Patolojik örnekler de ER (östrojen reseptör), PR (progesteron reseptör), İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER 2) durumu ve Ki-67 düzeyi belirtilmelidir. Hastalığın tekrarlama veya ilerlemesi hâlinde yeni gelişen tümörlü dokudan tekrar örnek alınmalı ve HR durumu (ER ve PR), HER2 durumu tekrar değerlendirilmelidir. ER ve PR testleri yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Primer tümör ile metastatik tümörler arasında farklılık olabilir (4). Bu farklılığın nedenleri; hastalığın biyolojisindeki değişiklikler, önceki tedavilerin klonal alt kümelerle farklı etkileri, tümör heterojenliği veya testlerin kusurluluğu ile ilgili olabilir.

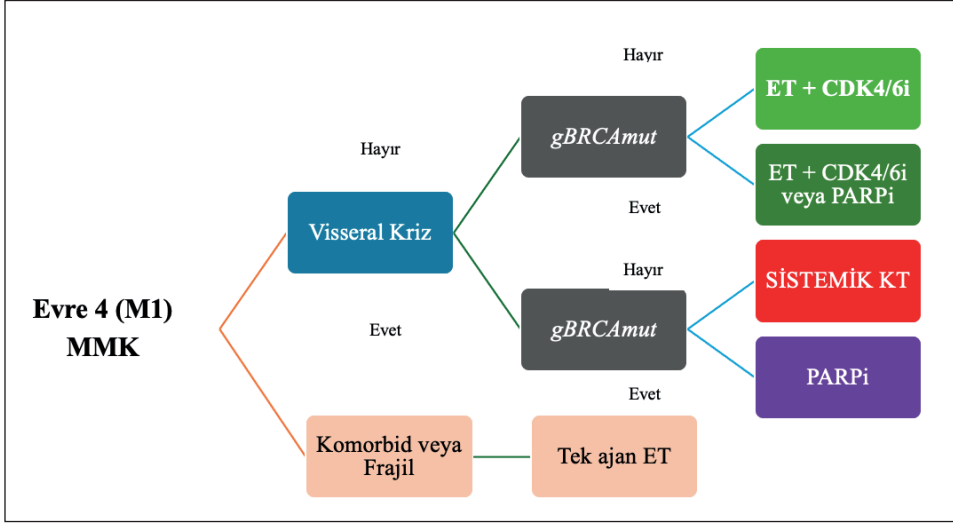
Meme kanseri nüksünde veya evre IV hastalıkta sistemik tedavi, yaşam süresini uzatır ve yaşam kalitesini artırır ancak küratif (tedavi edici) değildir. Bu nedenle, minimal toksisite ile ilişkili tedaviler tercih edilir. Dolayısıyla uygun olduğu durumlarda sitotoksik tedavi yerine minimal toksisiteye sahip tedavilerin kullanımı tercih edilebilir (17). Tanı anında metastatik meme kanseri olan hastalar öncelikle kemik metastazı olup olmadığına göre sınıflandırılır. Bu iki hasta alt grubu (kemik metastazı olanlar ve olmayanlar) daha sonra tümör HR ve HER2 durumuna göre daha da ayrıntılı olarak sınıflandırılır.

Kemik metastazlarının komplikasyonları arasında ağrı, azalan performans durumu ve yaşam kalitesi düşüklüğü ile iskelet ilişkili olaylar (SRE) yer almaktadır. SRE ise kemiğe RT veya cerrahi müdahale ihtiyacı, patolojik kırıklar, spinal kord kompresyonu ve malign hiperkalsemi olarak tanımlanır. Kemik metastazı mevcutsa ve beklenen yaşam süresi ≥ 3 ay ise KT veya endokrin terapiye ek olarak zoledronik asit, pamidronat veya denosumab gibi bir kemik modifiye edici ajanlar tedaviye eklenmelidir (64). Metastatik kemik hastalığı olan hastalarda bifosfonat kullanımını destekleyen çok sayıda randomize çalışma verisi mevcuttur. Metastatik kemik hastalığında bifosfonat tedavisi; daha az SRE, daha az patolojik kırık, daha az RT ve cerrahi ihtiyacı ile ilişkilidir (9). Metastatik hastalıkta bifosfonat kullanımı bir palyatif bakım önlemidir. Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda OS (genel sağkalım) üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Son yıllarda yapılan üç randomize çalışma (ZOOM, CALGB 70604, OPTIMIZE-2) zoledronik asit 4 haftada bir ve 12 haftada bir doz uygulamasını karşılaştırmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, meme kanseri ve kemik metastazı olan hastalarda zoledronik asidin 12 haftada bir uygulanmasının 4 haftada bir uygulamaya kıyasla etkinliği azaltmadığını ve benzer SRE oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (3,18). Bifosfonat kullanımına, günlük 1200-1500 mg kalsiyum ve 400-800 IU D3 vitamini takviyesi eşlik etmelidir. Mevcut klinik çalışma sonuçları, bifosfonatların 2 yıla kadar kullanımını desteklemektedir (30). Bifosfonat tedavisinin daha uzun süreleri ek fayda sağlayabilir ancak bu henüz klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Metastatik meme kanserli ve bifosfonat tedavisi için uygun aday olan hastalarda denosumab tedavisi de düşünülebilir. Denosumab ve zoledronik asit karşılaştıran tek bir randomize çalışmanın sonuçlarına göre denosumab'un zoledronik aside kıyasla ilk SRE'ye kadar geçen süreyi anlamlı derecede %18 oranında geciktirdiği gösterildi (HR, 0,82; %95 CI, 0,71-0,95). Progresyona kadar geçen süre veya OS açısından herhangi bir fark gözlemlenmedi (57).

Metastatik HR-pozitif/HER 2-negatif ve visseral kriz bulunmayan hastalarda sadece endokrin tedavi veya hedefli ajanlar ile kombine tedavi başlanır (Şekil 2). Postmenopozal hastalarda veya premenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri (AI) ile CDK 4/6 inhibitörlerinin (palbociclib, ribociclib veya abemaciclib) kombinasyonları, tek başına AI'ne kıyasla daha iyi PFS (progression-free survival- hastalısız yaşam süresi) sağladığı gösterilmiştir (21,15,62) (Tablo I). Ribociclib ve letrozol kombinasyonu, HR-pozitif, HER 2-negatif rekürren/evre IV meme kanseri olan postmenopozal kadın hastalarda (n=668) birinci basamak tedavi olarak uygulanmıştır. 26,4 aylık ortalama takip süresinde, ribociclib ve letrozol kombinasyonunda tek başına letrozole ile karşılaştırıldığında PFS'de iyileşme (Monaleesa-2 çalışması 25,3 aya karşı 16,0 ay; HR 0,56, %95 CI 0,45-0,70) ve ORR'de ise %43'e karşı %29 oranında artış gözlemlenmiştir (21). Güncel son veriler ışığında, CDK 4/6 inhibitörleri ile AI kullanımı, HR-pozitif, HER 2-negatif metastatik meme kanseri olan postmenopozal ve premenopozal hastalar için birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

HER 2-pozitif, HR-negatif metastatik meme kanseri tedavisinde temel yaklaşım, sistemik kemoterapi ile kombinasyon hâlinde uygulanan anti-HER 2'li tedavidir. Anti-HER 2 hedefli tedavi ile hastalık progresyonu gösteren hastalarda, HER 2 yolunun baskılanmasının faydalı olması nedeniyle ek bir anti-HER 2 hedefli tedavi seçeneği sunulmalıdır. Mevcut HER 2-yöntemli tedaviler progresyon/kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmesi önerilmektedir. Randomize, çift kör faz III bir çalışma (CLEOPATRA), HER 2 pozitif metastatik meme kanseri olan 808 hastada pertuzumab ile trastuzumab ve docetaxel kombinasyonunun etkinliğini ve güvenliğini, trastuzumab ve docetaxel ile karşılaştırmıştır. Ortalama 19 aylık takipte pertuzumabın docetaxel ve trastuzumaba eklenmesi, plaseboya kıyasla PFS'de iyileşme sağlamıştır (ortalama 18,5'e karşı 12,4 ay; HR: 0,62, %95 CI 0,51-0,75, p<.001) (5). 30 aylık ortalama takip süresinde sonuçlar, per-



Şekil 2: Hormon pozitif HER-2 negatif MMK tedavi algoritması.

Tablo I: HR+/HER-2 Negatif Meme Kanseri Birinci Basamak CDK4/6 inhibitörleri ve ET: PFS ve OS

	Paloma-2 (n=666)	Paloma-3 (n=521)	Monaleesa-3 (n=726)	Monaleesa-7 (n=672)	Monarch-2 (n=669)	Monarch-3 (n=493)
Tedavi Kolları	Letrozole ± palbociclib	Fulvestrant ± palbociclib	Fulvestrant ± ribociclib	Tamoxifen, anastrozole, or letrozole ± ribociclib	Fulvestrant ± abemaciclib	Anastrozole or letrozole ± abemaciclib
Hasta Populasyonu	Postmenopozal, hiç tedavi almamış, MMK	Herhangi bir menopoz, daha önce ET, MMK	Postmenopoz, daha önce ET, MMK	Premenopozal, daha önce ET tedavi almamış, MMK	Herhangi bir menopoz, daha önce ET, MMK	Postmenopozal, hiç tedavi almamış, MMK
Median PFS, CDK4/6i + ET vs ET, ay	27.6 vs 14.5 (HR:0.56)	9.5 vs 4.6 (HR:0.46)	20.5 vs 12.8 (HR:0.59)	23.8 vs 13.0 (HR: 0.55)	16.4 vs 9.3 (HR: 0.55)	29.0 vs 14.8 (HR: 0.54)
Median OS, CDK4/6i + ET vs ET, ay	53.8 vs 49.8 (HR: 0.92)	34.8 vs 28.0 (HR: 0.81)	67.6 vs 51.8 (HR: 0.67)	58.7 vs 48.0 (HR: 0.76)	46.7 vs 37.3 (HR: 0.757)	66.8 vs 53.7 (HR: 0.80)

ET: Endokrin tedavi, MMK: Metastatik meme kanseri, OS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım. HR: Hormon Reseptör, HER-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2, CDK4/6: Siklin Bağlı Kinaz 4/6.

tuzumab içeren rejim lehine OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ve ölüm riskini %34 oranında azalttığı gösterilmiştir (HR, 0,66; %95 CI, 0,52-0,84; p=.0008). Metastatik HER2 pozitif meme kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde tercih edilen seçenek olarak pertuzumab artı trastuzumabın bir taksanla kombinasyonunu önerilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında, HER 2 hedefli tedavi ile KT veya endokrin tedavi kombinasyonu olabilir.

HER 2 negatif, HR-negatif (triple negatif) metastatik meme kanseri tedavisinde genellikle sitotoksik KT ajanları kullanılmaktadır. Son yıllarda immünoterapi ve PARP inhibitörü ajanlar özellikle triple negatif metastatik meme kanserinde etkinliği gösterilmiştir. Metastatik tedavi almamış triple negatif meme kanseri hastaları (n=902) ile yapılan randomize bir çalışmada (IMpassion 130), hastalar programlanmış ölüm

ligandı 1 (PD-L1) inhibitörü atezolizumabın albümine bağlı paklitaxel tedavisine eklenmesinin etkinliği araştırıldı. 18 aylık takip analizi, PD-L1 ekspresyonu olan tümörlerde PFS ve OS faydası gösterildi. Atezolizumab ile albümine bağlı paklitaxel kombinasyonu, PD-L1 ekspresyonu ≥%1 olan metastatik triple negatif meme kanseri hastaları için tercih edilen tedavi seçeneği olarak dâhil edilmiştir (45). Meme kanserli hastaların yaklaşık %5'inde germline BRCA mutasyonu bulunur ve bu mutasyon oranları HER 2 negatif hastalarda daha yüksektir. Faz III OlympiAD çalışmasında, metastatik meme kanseri ve germline BRCA mutasyonları taşıyan hastalar (n=302), PARP inhibitörü olaparib (n=205) veya hekim seçimi ile platin dışı kemoterapi (kapesitabin, eribulin veya vinorelbin) (n=97) olmak üzere iki gruba randomize edildi. Olaparib alan hastalarda kemoterapi alanlara göre PFS'de

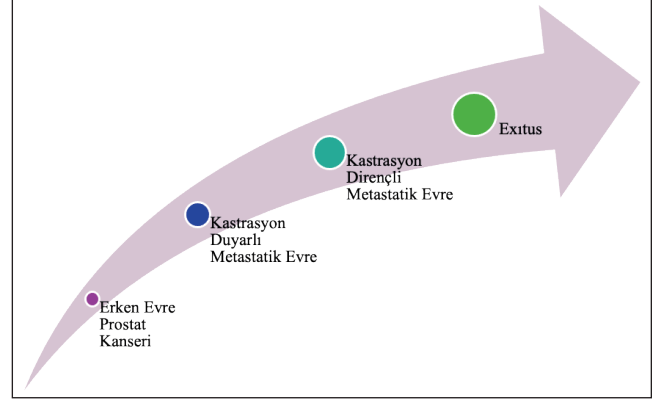
iyileşme gözlemlendi [7,0 vs. 4,2 ay; HR: 0,58; %95 CI: 0,43-0,80; $p<.001$] (39).

Hormon negatif tümörler veya endokrin tedaviye refrakter HR-pozitif tümörleri olan hastalar sistemik kemoterapi almamalıdır. Çeşitli kemoterapi rejimleri uygun kabul edilmektedir. Kombinasyon kemoterapi genellikle tek ajanlı kemoterapiye kıyasla daha yüksek objektif yanıt oranları ve daha uzun progresyonsuz yaşam süresi sağlar. Bununla birlikte, kombinasyon kemoterapi toksisitede artış ile ilişkilidir ve sağkalım açısından çok az fayda sağlar (2). Ayrıca tek ajanları sıralı olarak uygulamak, doz azaltımlarına ihtiyaç duyulma olasılığını azaltır. Dolayısıyla hızlı klinik seyir veya hızlı semptom ve/veya hastalık kontrolü ihtiyacı olan hastalarda kombinasyon tedavisi faydalıdır. Genellikle birinci basamak rejimler progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar verilir. Kabul edilemez toksisitenin ne olduğu ve daha fazla sitotoksik tedavi verilmeyeceği, hasta ile kararlaştırılmalıdır. Yan etkiler, hastalık progresyonundan önce doz azaltımı ve kemoterapi kesilmesini gerektirebilir. Tercih edilen tekli ajanlar arasında: taxanlar (paklitaxel), antrasiklinler (doksorubisin ve liposomal doksorubisin), antimetabolitler (kapesitabin ve gemcitabine), mikrotübül inhibitörlerini (eribulin ve vinorelbin) ve platin ajanları sayılabilir. Kombinasyon kemoterapi rejimlerini de belirli koşullarda faydalı olarak sınıflandırmıştır. Kombinasyon rejimi seçenekleri; doxorubisin/siklofosamid (AC), epirubisin/siklofosamid (EC); docetaxel ve kapesitabin; gemcitabine ve paklitaxel (GT); siklofosamid/metotrekstat/florourasil (CMF); gemcitabine/karboplatin; paklitaxel veya albümine bağlı paklitaxel ile karboplatin; ve paklitaxel/bevacizumab'dır.

Prostat Kanseri Metastazları

Prostat kanseri 2023 yılında erkeklerde görülen en sık yeni kanser olup vakaların %29'unu oluşturur. Erkeklerde şu anda yaşam boyu prostat kanseri geliştirme riski 6'de 1'dir. Vakaların yaklaşık %60'ı, 65 yaş ve üzerini oluşturmaktadır. Tüm evreler birleştirildiğinde, prostat kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %97'dir (51). Evreleme amaçlı mevcut klinik görüntüleme teknikleri arasında kemik sintigrafi, BT, MRI ve PET yer alır. Ga-68 işaretli PSMA PET/BT günümüzde evreleme amacı ile kullanılan en iyi görüntüleme metodudur (40). Prostat kanserli hastalarda yapılan postmortem araştırmaya göre hastaların yaklaşık %85-100 de kemik metastazı saptanmıştır. Kemik metastazlarının en sık görüldüğü yer omurgadır. Bunu femur, pelvis, kostalar, sternum, kafatası ve humerus izlemektedir. Her ne kadar metastazların çoğu osteoblastik olsa da histolojik ve biyokimyasal çalışmalar kemik yapım ve yıkımının birlikte arttığını göstermektedir. Batson, prostat kanser hücrelerinin omurgaya vertebral venöz plexus (Batson plexusu) aracılığıyla ulaştığını göstermiştir.

Metastatik prostat kanserinin seyrine baktığımızda önce kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanseri takibinde kastrasyon dirençli prostat kanseri dönemi mevcuttur (Şekil 3). Tedavi seçeneğini planlarken; hastanın kastrasyon durumu, visseral metastaz varlığı, kemik metastaz sayısı ve yeri, patolojik gleason derecesi, PSA değeri, semptomlar ve potansiyel yan etkiler gibi klinik faktörler de dikkate alınma-



Şekil 3: Prostat kanseri hastalık seyri.

lıdır. Metastatik kastrasyon-duyarlı prostat kanserinde, ADT (Androgen Deprivasyon Tedavisi) ile kombinasyon tedavisi şiddetle tavsiye edilir. Kombinasyon tedavisinde genellikle yeni nesil hormonal ajanlar ve nadiren sitotoksik kemotöröpatikler (dosetaksel vs kabazitaksel) kullanılmaktadır. Yeni nesil hormonal ajan olarak günümüzde; abirateron, enzalutamid, apalutamid ve darolutamid kullanılmaktadır. Abirateron, testislerde, adrenal bezlerinde ve prostat tümör dokusunda CYP 17 enzimini inhibe ederek androjen öncüllerinin hücre içi dönüşümünü engeller. STAMPEDE çalışmasında ADT ve abirateronun ADT'ye göre faydası, risk veya hastalık hacmi durumundan bağımsız olarak gösterilmiştir. Enzalutamid, apalutamid ve darolutamid, androjen reseptöründeki androjen bağlanma bölgesine bağlanır ve androjen reseptör inhibitörleri olarak etki eder. Bu ortamda, kombinasyon tedavisine net kontrendikasyonlar olmadıkça ADT monoterapisinin kullanılması önerilmez. Kombinasyon tedavi seçenekleri şunları içerir:

- ADT ile abirateron, apalutamid veya enzalutamid kombinasyon tedavisi (dublet tedavi ile ortalama 50 ay sağkalım ulaşıldı)
- ADT ile docetaxel ve abirateron veya darolutamide kombinasyon tedavisi (triplet tedavi ortalama 60 ay sağkalım ulaşıldı)
- ADT ile docetaksel veya kabazitaksel kombinasyon tedavisi
- Düşük metastatik yükü olan hastalarda primer tümöre EBRT ile ADT

PEACE-1 ve ARASENS çalışmalarından elde edilen veriler, docetaksel ve yeni bir hormonal tedavi (abirateron veya darolutamide) ile birlikte uygulanan ADT triplet tedavilerinin, sadece ADT+ docetaksel kombinasyonuna kıyasla yüksek volümlü hastalarda OS'yi iyileştirdiğini göstermektedir (10,53) (Tablo II). Her iki kombinasyon da metastatik kastrasyon-duyarlı prostat kanseri hastaları için ilk tercih edilen seçenekler olarak kullanılmaktadır.

Metastatik prostat kanseri bir süre sonra ADT'ye yanıt vermemeye başlar ve kastrasyon dirençli evreye geçer. Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK), serum testosteron

Tablo II: Yüksek Volümlü mHSPK Hastalarda: Triplet Tedavi

	Tedavi Rejimi	Hasta Özellikleri	Genel Sağkalım OS
PEACE-1	Abiraterone + Docetaxel+ADT	mHSPK	61 ay HR:0.72
ARASENS	Darolutamide + Docetaxel +ADT	mHSPK	63 ay HR:0.68

ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, **mHSPK:** Metastatik hormon sensitif prostat kanseri.

seviyesi kastrasyon seviyesinde olmasına rağmen (<50 ng/dL) klinik, radyografik veya biyokimyasal olarak ilerleyen prostat kanseridir. Metastatik KDPK'li hastalarda daha önce yapılmamışsa metastatik lezyon biyopsisi ve MSI/MMR testi yapılması önerilir. Bu hastalarda ayrıca, homolog rekombinasyon onarım (HRR) genlerinde (örn. BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) mutasyonları olup olmadığını kontrol etmek için germ hattı ve tümör testi yapılmalıdır (1). Metastatik KDPK'li hastalarda ADT devam ettirilirken sekonder hormon tedavileri, kemoterapiler (docetaxel, kabazitaxel), immünoterapiler, radyofarmasötikler ve/veya hedefli tedaviler dahil olmak üzere ek tedaviler sıralı olarak uygulanır. Metastatik KDPK'li hastalar için tedavi seçeneklerini, docetaxel ve yeni bir hormon tedavisine önceki maruziyete göre belirlenmelidir.

Metastatik KDPK tedavisinde, MSI-H / dMMR saptanan hastalarda pembrolizumab ve HRR mutasyonu taşıyan hastalar için PARP inhibitörleri etkinliği kanıtlanmıştır (26,8). Immünoterapilerin ve PARP inhibitörlerin yeni nesil hormonal ajanlar ile kombinasyon kullanımı için çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle kemik metastatik KDPK tedavisinde radyonükleit tedaviler de kullanılmaktadır. Lu-177-PSMA ve Radyum-223 bu alanda kullanılan radyofarmasötik tedavilerdir. Yapılan çalışmalarda OS ve PFS avantajlarının yanı sıra semptomatik kemik metastazlarında ağrıyı azaltmada etkili bulunmuştur (44,34).

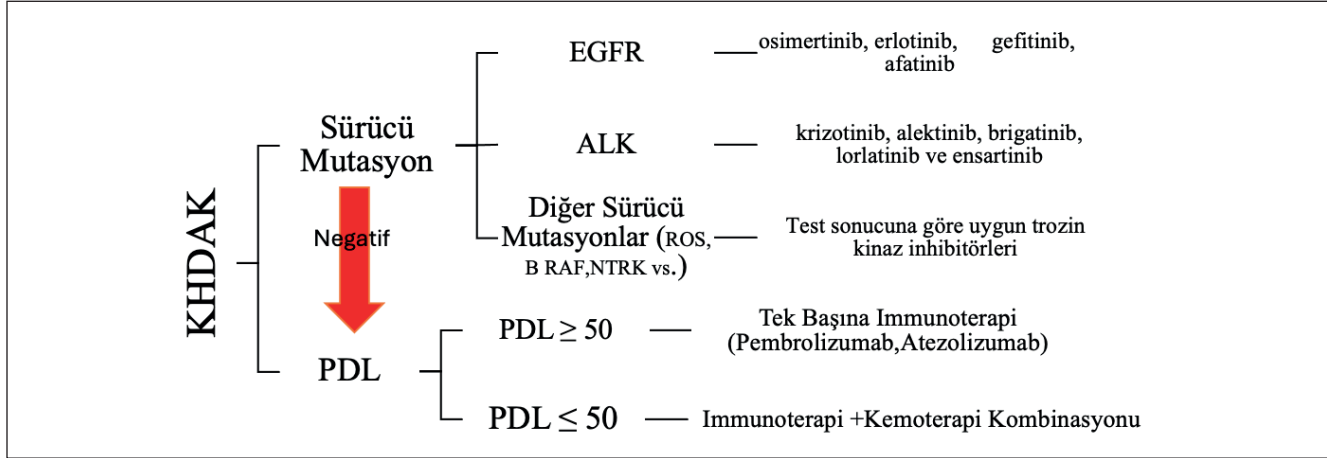
Kemik metastatik prostat kanserinde diğer solid organ kanserlerinde olduğu gibi SRE ilişkili olayları önlemek ve geciktirmek için zoledronik asit ve denasumab kullanılmaktadır. Çok merkezli yapılan bir çalışmada; kemik metastatik KDPK 643 hasta, intravenöz zoledronik asit 4 mg ile her 3 haftada bir veya plasebo ile randomize edildi. Zoledronik asit grubunda plasebo grubuna göre daha az hastada SRE (sırasıyla %33 ve %44; p=.02) saptandı ve ilk SRE'ye kadar geçen sürede bir artış gözlemlendi (488 gün vs. 321 gün; p=.01). Sağ kalımda anlamlı bir fark bulunmadı (42,43). Diğer bifosfonatların hastalıkla ilişkili iskelet komplikasyonlarının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmemiştir. Zoledronik asidin, kastrasyon duyarlı prostat kanseri ve kemik metastazları olan hastalarda kullanılması daha düşük SRE riski ile ilişkili değildir. Genel olarak SRE önleme için metastatik KDPK gelişene kadar kullanılmamalıdır (52). Denosumab; KDPK'li hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada zoledronik asit

ile karşılaştırıldı. SRE'lerin görülmeye sıklığı iki grupta benzerdi ancak, ilk SRE'ye kadar geçen ortanca süre, zoledronik asit ile karşılaştırıldığında denosumab ile 3,6 ay ertelendi (sırasıyla 20,7 vs. 17,1 ay) (11). Kemik metastazları ve KDPK olan hastalarda hastalıkla ilişkili SRE'leri önlemek veya geciktirmek için her 4 haftada bir denosumab veya her 3-4 haftada bir zoledronik asit önerilir. Kemik metastazları olan KDPK hastalarda zoledronik asit veya denosumab'ın optimal süresi hâlâ net değildir. Çok merkezli randomize bir çalışmada; kemik metastazlı prostat kanseri, meme kanseri veya multipl miyelomlu 1822 hastada, 12 haftada bir uygulanan zoledronik asidin 4 haftada bir zoledronik asit'e SRE yaşanması bakımından (%28,6 vs %29,5) eşdeğer olduğu bulundu (18). Kemik yayılımının önlenmesi veya geciktirme üzerine klinik araştırmalar devam etmektedir.

Akciğer Kanser Metastazları

Dünya çapında akciğer kanseri 2020 yılında tahmini olarak 1,8 milyon ölüme neden olmuştur. ABD de her yıl yaklaşık 240.000 yeni akciğer kanseri vakası ve 130.000 ölüm meydana gelmektedir. Cinsiyet olarak baktığımızda kadınlarda ve erkeklerde yeni olgu sayısı neredeyse eşittir ve tüm akciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık yarısı kadınlarda gerçekleşmektedir (59). Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'i, histolojik incelemeye göre küçük hücreli akciğer kanseri (%15 KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri (%85 KHDAK) olarak sınıflandırılır. Diğer hücre tipleri, akciğerden kaynaklanan malignitelerin yaklaşık %5'ini oluşturur (51). Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'i aktif sigara içicileri veya eski sigara içicilerinde görülür. Prognozu belirlemede KHDAK'lı hastalar için Tumor, Nodül, Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır iken; KHAK de TNM sistemi uygulanabilir de hastaları sınırlı ve yaygın hastalık olmak üzere ikiye ayıran basitleştirilmiş bir versiyon daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Akciğer kanserli hastaların %50'den fazlası tanı anında ileri evre hastalığa sahiptir. Bu durum, hastalığın agresif biyolojisini ve metastatik hastalık olana kadar semptomların sıklıkla görülmemesinden kaynaklanabilir. Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, bölgesel veya uzak yayılımdan ya da metastazla ilgisi olmayan uzak etkilerden (paraneoplastik sendromlar) kaynaklanabilir. En sık görülen semptomlar arasında: öksürük (% 55), nefes darlığı (%45), ağrı (%38) ve kilo kaybı (%36) yer almaktadır (25).

Akciğer kanserinin tedavisi; histopatolojik tipi, tümör evresi, moleküler özellikleri ve hastanın genel performans durumunun değerlendirilmesine göre değişmektedir. Evre I, II veya III KHDAK olan hastalar genellikle cerrahi, KT, RT veya kombine modalite yaklaşımı kullanılarak küratif amaçlı tedavi edilir. Evre 4 KHDAK tedavisini ise genellikle sistemik tedavi oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalar sınırlı evre ise KT ile RT kullanılarak yaygın evre hastalıkta sistemik tedavi uygulanır. İleri evre KHDAK'lı hastalarda hasta yönetiminin temel amacı, tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirerek mümkün olan sağkalımı süresini uzatmak ve yaşam kalitesini sürdürmektir. Güncel KHDAK tedavi yaklaşımında öncelikle moleküler testler yapılarak tedavi seçimi yapılmalıdır (Şekil 4). Başlangıç tedavisinin seçimini etkileyen temel moleküler testler şunlardır: "Programlanmış hücre ölümü



Şekil 4: KHD AK tedavi algoritması.

ligandı 1 (PD-L1) ekspresyon düzeyi, Spesifik inhibitörü bulunan sürücü mutasyonun (örn, epidermal büyüme faktörü reseptörü [EGFR], anaplastik lenfoma kinazı [ALK], c-ROS onkogen 1 [ROS1], BRAF, NTRK, KRAS vb.) varlığı veya yokluğu” (28).

Metastatik skuamöz olmayan veya skuamöz KHD AK’li ve yüksek PD-L1 ekspresyonu (%50 veya daha fazla) olan çoğu hastada, birinci basamak tedavi olarak immünoterapi (pembrolizumab veya atezolizumab) monoterapisi tercih edilir (37). Ancak, hastalığı hızla ilerleyen veya tümör yükü yüksek olan hastalarda eş zamanlı KT ve immünoterapi birlikte tercih edilebilir. PD-L1 ekspresyonu düşük veya orta düzeyde olanlar için (%50’den az), tek başına KT’ye kıyasla yaşam süresini ve diğer etkinlik parametrelerini iyileştirdiği gösterilen, histolojiye uygun, platin bazlı ikili kemoterapi ile immünoterapi kombinasyonunu uygulanmaktadır. Skuamöz olmayan KHD AK’li hastalarda, platin+pemetreksed ve pembrolizumab kombinasyonu ikili kemoterapi kombinasyonuna (platin+pemetreksed) göre genel sağkalımda fayda sağladığı gösterilmiştir (12). Skuamöz KHD AK’li hastalar için, karboplatin ile paklitaksel veya nab-paklitaksel ve pembrolizumab kombinasyonu da sağkalım avantajı en yüksek olarak ilk seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır. Immünoterapiye kontrendikasyonu olan hastalarda, histolojiye uygun platin bazlı ikili kemoterapi kullanılabilir ve skuamöz olmayan histojili KHD AK’li hastalarda bevasizumab tedaviye eklenebilir.

Maligniteyi yönlendiren moleküler yolların daha iyi anlaşılması, KHD AK de spesifik moleküler yolları hedef alan ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Tümörü sürücü mutasyon içeren hastalar için spesifik bir inhibitörün kullanılması tercih edilen başlangıç yaklaşımıdır. Tolere edildiği takdirde, progresyon oluşuncaya veya ilaca bağlı toksisite ortaya çıkana kadar bu tedaviye devam edilir. Mevcut veriler immünoterapiye dayalı yaklaşımların bu hastalar için birinci basamak tedavi olarak uygun olmadığını göstermektedir. Aktive edici EGFR (exon 19 delesyonu veya exon 21 L858R mutasyonu) mutasyonu saptanan metastatik akciğer kanseri hastalarında ilk basamak tedavide EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) (osimertinib, erlotinib, gefitinib, afatinib) tek başına kullanımı

standart kemoterapi ve immünoterapi yaklaşımlarına tercih edilmektedir. EGFR TKİ’leri arasında osimertinib, erlotinib ve gefitinibe kıyasla ilerlemesiz sağkalım (PFS) açısından üstünlük göstermiş olup tercih edilen birinci basamak tedavide yerini almıştır (56). Faz III FLAURA çalışmasında, EGFR mutasyonlu, ileri evre KHD AK tanılı 556 hasta osimertinib’e karşı standart EGFR TKİ’ye (gefitinib veya erlotinib) verildi. Bu çalışmaya stabil merkezi sinir sistemi metastazı olan hastalar da dahil edildi. Osimertinib, standart EGFR TKİ’ye kıyasla PFS’de (18,9’a karşı 10,2 ay; HR 0,46) ve genel sağkalımda (38,6’ya karşı 31,8 ay; HR 0,80) iyileşme gösterdi. PFS faydası, beyin metastazı olan veya olmayan hastalar dahil olmak üzere alt gruplarda tutarlıydı (53). Tüm KHD AK popülasyonlarında ALK saptanma oranı yüzde 3 ila 5 arasındadır (6). ALK füzyonu saptanan hastaların çoğunluğu genç yaş (ortalama 52) ve adenokarsinom alt tipine sahiptir (48). Metastatik ALK-pozitif KHD AK hastalarında PFS ve OS etkisi daha fazla olan kemoterapi yerine bir ALK inhibitörü trozin kinazlar (krizotinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib ve ensartinib) kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda günümüzde en uzun sağkalıma sahip TKİ olarak lorlatinib (60 aylık PFS avantajı) tercih edilmektedir (54). Daha az yaygın olan diğer sürücü mutasyonlarının saptandığı hastalarda mutasyona spesifik TKİ kullanılmaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde yaygın ve sınırlı olmak üzere hastalar iki gruba ayrılır. Sınırlı evre KHAK tedavisinde KT+RT uygulanırken yaygın evre KHAK de kombine platin+etoposid+immünoterapi rejimleri kullanılmaktadır (20).

Akciğer kanserinden kemiğe metastaz sıklıkla semptomatikdir. Kemik metastazı olan hastalarda genellikle sırt, göğüs, ekstremiteler ağrısı ve serum alkalin fosfataz seviyelerinin yüksekliği görülür. Serum kalsiyum seviyesi, yaygın kemik hastalığı nedeniyle yükselebilir. Kemik metastaz oranı tanı anında sık olarak gözükmemektedir; KHD AK’li hastaların %20’ sinde, KHAK’de ise hastaların %30-40’ında tanı anında kemik metastazı vardır (60,47). Osteolitik radyografik görünüm osteoplastik olandan daha sık görülür ve en sık tutulum bölgeleri vertebra gövdeleridir. Tedavide sistemik tedaviye ek olarak lokalize ağrılı lezyonlar için RT, patolojik kırıkları tedavi

etmek veya önlemek için cerrahi müdahale yapılabilir. İskelet ilişkili komplikasyonları önlenmesinde, prostat ve meme kanserinde olduğu gibi osteoklast inhibitörleri denosumab veya zoledronik asit uygulanır.

Böbrek Kanseri Metastazları

Böbrek kanserlerinin %80-85'ini korteksten köken alan renal hücreli karsinomlar (RCC) oluşturmaktadır. Bunu böbrek transizyonel hücreli karsinomlar (%8 civarı) takip etmektedir. Diğer parankimal epitel tümörleri (onkositomalar, toplayıcı kanal tümörler, böbrek sarkomları) ise nadirdir. Böbrek hücreli karsinom en sık Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da görülmektedir (7). Dünya genelinde ise her yıl 400.000'den fazla yeni RCC vakası ve 170.000'den fazla böbrek kanseri ölümü bildirilmektedir (14). Böbrek kanserlerinin %16 metastatik evrededir. Son çalışmalar ile beş yıllık sağkalım oranı %75'in üzerine çıkmıştır (49).

Metastatik RCC hastalarında tedavi; hastalığın klinik, patolojik, laboratuvar ve radyografik özelliklerine bakılarak belirlenen risk faktörleri ile belirlenir. İleri evre RCC hastalarında tedavi seçiminde risk faktörü olarak International Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) kullanılmaktadır. Bu skala "Karnofsky performans durumu (KPS) <%80, Tanıdan tedaviye kadar geçen süre <1 yıl, Hemogloblin düzeyinin normalin alt sınırından düşük olması, Serum kalsiyum seviyesi normalin üst sınırından yüksek olması, nötrofil sayısı normalin üst sınırından yüksek olması ve trombosit sayısı normalin üst sınırından yüksek olması" ile altı faktörü içerir (16). Bu risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan hastalar iyi prognozlu, bir veya iki tanesine sahip olanlar orta riskli, üç veya daha fazlasına sahip olanlar ise kötü riskli olarak değerlendirilir.

Günümüzde metastatik RCC tedavisinin temel bir bileşeni immünoterapi ve trozin kinaz inhibitörleri oluşturmaktadır. Sistemik tedavi genellikle aşağıdaki ajanların kombinasyonu olarak verilir (19):

- Programlanmış hücre ölümü 1 proteini (PD-1) kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab ve pembrolizumab)
- Programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) kontrol noktası inhibitörleri (avelumab ve atezolizumab)
- Anti-sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) antikorları (ipilimumab)
- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunun inhibitörleri (yani antiangiogenik ajanlar; aksitinib, sunitinib, pazopanib, kabozantinib, lenvatinib ve bevakizumab)
- Mekanistik rapamisin (mTOR) inhibitörleri (everolimus)

Faz III CheckMate 9ER çalışmasında, tedavi görmemiş ileri evre RCC'li 651 hastaya rastgele nivolumab artı kabozantinib veya sunitinib uygulandı. Hasta alt grupları (IMDC risk sınıflandırmasına göre) iyi, orta veya kötü riskli hastalığı içeriyordu. 33 aylık medyan takipte, sunitinib ile karşılaştırıldığında, nivolumab artı kabozantinib tedavisi ile, tüm hasta popü-

lasyonunda OS (medyan 38'e karşı 34 ay; HR 0,70) ve PFS de (medyan 17'ye karşı 8 ay; HR 0,56) iyileşme gösterdi (31).

Kemik metastazı olan RCC hastaları için patolojik fraktür ve diğer iskelet-ilişkili olayların riskini azaltmak amacıyla kemik rezerbsiyonunu engelleyecek ilaçlar verilmektedir (36). Seçenekler arasında bifosfonatlar (pamidronat, zoledronik asit veya ibandronat gibi) veya RANKL (Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B Ligand) inhibitörü (denosumab gibi) bulunur.

KAYNAKLAR

1. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, Danila D, Rathkopf D, Morris M, Slovin S, McLaughlin B, Curtis K, Hyman DM, Durack JC, Solomon SB, Arcila ME, Zehir A, Syed A, Gao J, Chakravarty D, Vargas HA, Robson ME, Joseph V, Offit K, Donoghue MTA, Abeshouse AA, Kundra R, Heins ZJ, Penson AV, Harris C, Taylor BS, Ladanyi M, Mandelker D, Zhang L, Reuter VE, Kantoff PW, Solit DB, Berger MF, Sawyers CL, Schultz N, Scher HI: Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO Precis Oncol 2017;PO.17.00029, 2017
2. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Lombart A, Pluzanska A, Reyes JM: Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. J Clin Oncol 22:510-510, 2004
3. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, Gaion F, Bertoldo F, Santini D, Rondena R, Bogani P, Ripamonti CI: Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): A phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 14:663-670, 2013
4. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K: Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: Review of the literature. Expert Opin Ther Targets 15:21-30, 2011
5. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109-119, 2012
6. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A: Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol 12: 217, 2021
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol 7:245, 2010
8. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 382:2091-2102, 2020

9. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M, Bergström B; MF 4265 Study Group: Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40:1704-1712, 2004
10. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Berdah JF, Hasbini A, Silva M, Thiery-Vuillemin A, Latorzeff I, Mourey L, Laguerre B, Abadie-Lacourtoisie S, Martin E, El Kouri C, Escande A, Rosello A, Magne N, Schlurmann F, Priou F, Chand-Fouche ME, Freixa SV, Jamaluddin M, Rieger I, Bossi A; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet* 399:1695-1707, 2022
11. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813-822, 2011
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018
13. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y: Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: What are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)* 34:S78-92, 2009
14. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Accessed on December 13, 2023.
15. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 35:3638-3646, 2017
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol* 14:141-148, 2013
17. Higgins MJ, Wolff AC: Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 22:614-623, 2008
18. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, Qin R, Go RS, Grubbs SS, O'Connor T, Velasco MR Jr, Weckstein D, O'Mara A, Loprinzi CL, Shapiro CL: Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 317:48-58, 2017
19. Hofmann F, Hwang EC, Lam TB, Bex A, Yuan Y, Marconi LS, Ljungberg B: Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD012796, 2020
20. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379:2220-2229, 2018
21. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliyeg M, Germa C, O'Shaughnessy J: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 29:1541-1547, 2018; Erratum in: *Ann Oncol* 30:1842, 2019
22. Ibrahim A, Crockard A, Antonietti P, Boriani S, Büniger C, Gasbarrini A, Grejs A, Harms J, Kawahara N, Mazel C, Melcher R, Tomita K: Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section meeting on disorders of the spine and peripheral nerves, March 2007. *J Neurosurg Spine* 8:271-278, 2008
23. Itshayek E, Yamada J, Bilsky M, Schmidt M, Shaffrey C, Gerszten P, Polly D, Gokaslan Z, Varga PP, Fisher CG: Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: A systematic review. *Int J Oncol* 36:533-544, 2010
24. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH: A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 7:64-76, 2005
25. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, Auberger J, Nevinny-Stickel M, Sterlacci W, Tzankov A, Jamnig H, Kohler K, Zabernigg A, Frötscher J, Oberaigner W, Fiegl M: Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 87:193-200, 2015

26. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017
27. Levack P, Graham J, Collie D, Grant R, Kidd J, Kunkler I, Gibson A, Hurman D, McMillan N, Rampling R, Slider L, Statham P, Summers D; Scottish Cord Compression Study Group: Don't wait for a sensory level--listen to the symptoms: A prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 14:472-478, 2002
28. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M: Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 137:828-860, 2013; Erratum in: *Arch Pathol Lab Med* 137:1174, 2013
29. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupattelli M, Ponticelli P, Biti GP, Latini P: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 23:3358-3365, 2005
30. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, Tripathy D, Bergström B: Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer: Long-term follow-up experience. *Clin Drug Investig* 26:43-48, 2006
31. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking CM, Kessler ER, Gurney H, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Apolo AB, Choueiri TK: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): Long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:888-898, 2022; Erratum in: *Lancet Oncol* 23(7):e319, 2022; Erratum in: *Lancet Oncol* 23(9):e404, 2022
32. North RB, LaRocca VR, Schwartz J, North CA, Zahurak M, Davis RF, McAfee PC: Surgical management of spinal metastases: Analysis of prognostic factors during a 10-year experience. *J Neurosurg Spine* 2:564-573, 2005
33. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Moore K, Currie S, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S: Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38:2830-2838, 2020
34. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213-223, 2013
35. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* 366:643-648, 2005
36. Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Enamekhoo H, Hauke RJ, Louie AV, Milowsky MI, Molina AM, Rose TL, Siva S, Zaorsky NG, Zhang T, Qamar R, Kungel TM, Lewis B, Singer EA: Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 40:2957-2995, 2022
37. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833, 2016
38. Redmond KJ, Robertson S, Lo SS, Soltys SG, Ryu S, McNutt T, Chao ST, Yamada Y, Ghia A, Chang EL, Sheehan J, Sahgal A: Consensus contouring guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for metastatic solid tumor malignancies to the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:64-74, 2017
39. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377(6):523-533, 2017; Erratum in: *N Engl J Med* 377(17):1700, 2017
40. Rosar F, Dewes S, Ries M, Schaefer A, Khreish F, Maus S, Bohnenberger H, Linxweiler J, Bartholomä M, Ohlmann C, Ezziddin S: New insights in the paradigm of upregulation of tumoral PSMA expression by androgen receptor blockade: Enzalutamide induces PSMA upregulation in castration-resistant prostate cancer even in patients having previously progressed on enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:687-694, 2020
41. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten PC, Yin FF, Kachnic LA: Radiosurgery compared to external beam radiotherapy for localized spine metastasis: Phase III results of NRG Oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105:S2-S3, 2019
42. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468, 2002

43. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:879-882, 2004
44. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators: Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 385:1091-1103, 2021
45. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 379:2108-2121, 2018
46. Schmidt MH, Klimo P Jr, Vrionis FD: Metastatic spinal cord compression. *J Natl Compr Canc Netw* 3:711-719, 2005
47. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, Henke M, Moser E, Nitzsche E: FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 28:483-488, 2001
48. SEER cancer stat facts: Lung and bronchus cancer (Accessed on June 21, 2019).
49. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis.
50. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 72:7-33, 2022
51. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A: Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73:17-48, 2023
52. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, Hauke RJ, Monk JP, Saylor P, Bhoopalam N, Saad F, Sanford B, Kelly WK, Morris M, Small EJ: Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: Results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 32:1143-1150, 2014
53. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesano Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utriainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B; ARASENS Trial Investigators: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 386:1132-1142, 2022
54. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Wu YL, Jassem J, López FL, Soo RA, Shaw AT, Polli A, Messina R, Iadeluca L, Toffalorio F, Felip E: Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med* 11:354-366, 2023
55. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH: Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* 30A:22-27, 1994
56. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators: Osimertinib in Untreated egfr-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378:113-125, 2018
57. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132-5139, 2010
58. Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K: Surgery for solitary metastases of the spine: Rationale and results of treatment. *Spine (Phila Pa 1976)* 27:1802-1806, 2002
59. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249, 2021
60. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 123:137S, 2003
61. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T: Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 26:298-306, 2001
62. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS: Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:904-915, 2018
63. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators.
64. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative [corrected] review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144:753-761, 2006