


Timik Tümörlerin Sistemik Tedavisinde Gelişmeler

Advances in Systemic Treatment of Thymic Tumors

 Murat Araz¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 1 Temmuz 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 20 Eylül 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

14 Aralık 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Murat Araz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
e mail: zaratarum@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Timomalar ve timik karsinomlar genellikle ön mediasten yerleşimli timus kökenli nadir görülen tümörlerdir. İlk tanı anındaki evre ve timik tümörün cerrahi olarak tam çıkarılabilmesi en önemli prognostik faktörlerdir. Hastaların evresine göre neoadjuvan/adjuvan kemoterapi ve radyoterapiyi içeren tedavi stratejileri multidisipliner tümör konseylerinde planlanmalıdır. Ancak, lokal tedavilere rağmen hastaların az bir kısmında zaman içinde nüks gelişebilmekte veya daha ilk tanı anında metastaz saptanabilmektedir. Lokal tedavilere uygun olmayan hastalarda platin ve doksorubisin ile kombine kemoterapi rejimleri standart birinci basamak tedavidir. Ancak ikinci basamakta kesin kabul görmüş bir tedavi önerisi yoktur. Birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişen hastalarda vasküler endotelial büyüme faktörünü hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri ve immünoterapiler ile yapılan çalışmaların sonuçları yakın zamanda açıklanmıştır. Bu derlemede, timoma ve timik karsinomlu hastaların genel olarak tedavi yönetimini, hedefli tedavilerin ve immünoterapi çalışmalarının sonuçlarını ve güncel pratiğe potansiyel yansımalarını analiz ettik.

Anahtar Kelimeler: Hedefleyici tedaviler, immünoterapi, timik karsinom, timoma

ABSTRACT

Thymomas and thymic carcinomas are rare tumors of thymus origin, usually located in the anterior mediastinum. The stage at the time of first diagnosis and complete surgical removal of the thymic tumor are the most important prognostic factors. According to the stage of the patients, treatment strategies including neoadjuvant/adjuvant chemotherapy and radiotherapy should be planned in multidisciplinary tumor boards. However, despite local treatments, a small number of patients may develop recurrence over time or metastasis can be detected at the first diagnosis. Combination chemotherapy regimens with platinum and doxorubicin are the standard first-line therapy in patients who are not suitable for local treatments. There is no definitively accepted treatment recommendation in secondary care. The results of studies with tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor and immunotherapies in patients with progression after first-line therapy have been recently reported. In this review, I analyzed the overall treatment management of patients with thymoma and thymic carcinoma, the results of targeted therapies and immunotherapy studies, and their potential implications for current practice.

Key words: Targeted treatments, immunotherapy, thymic carcinoma, thymoma



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Araz M. Timik Tümörlerin Sistemik Tedavisinde Gelişmeler. Mev Med Sci. 2022;2(3): 120-126

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Timus T lenfosit matürasyonunda görevli olan ancak görevi hala net anlaşılabilen lenfoepitelyal bir dokudur. Timositlerden, lenfositlerden ve epitelyal bir stromadan oluşur. Kortikal bölge dört kısım ve medüller bölge iki kısımdır (1). İlk olarak 1976 yılında Rosai ve Levine lenfositik, epitelyal ve mikst tip (lenfoepitelyal) olarak, 1985 te Marino ve Müller-Hermenik timustaki yerleşim yerine göre kortikal ve medüller timomalar olarak ikiye ayırmışlardır. Sonrasında Dünya Sağlık Örgütü bu farklı grupları birleştirerek timomaları tip A, AB, B1, B2, B3 ve nadir tipler olarak ayırmıştır. Güncel olarak timik karsinomlar tip C olarak sınıflanmıştır (2). Lenfoma, karsinoid tümörler ve germcell tümörler timus içinden gelişebilse de sadece timoma ve timik karsinomlar gerçek timik differansiyasyon gösterirler ve timik tümörler olarak kabul edilirler.

Timik Tümörler

Timoma ve timik karsinomlar timusun en sık neoplazmalarıdır. Timoma daha sık görülür. Genellikle (%90) ön medistenden gelişir. Mediastinal kitlelerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Daha nadiren diğer mediasten bölgelerinde, kalpte ve çok nadir olarak ekstratorasik görülebilirler. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı benzerdir. 25-64 yaş arasında yıllık insidansı 1.9/1.000.000'dur. 65 yaş üzeri hastalarda daha sık görülür (4.2/1.000.000 /yıllık). Spesifik bir risk faktörü veya etyoloji tanımlanmamıştır (3).

Histolojik olarak düşük gradlı (skvamöz hücreli, mucoepidermoid, basaloid) ve yüksek gradlı (lymphoepithelioma-like, undiferansiye, sarkomatoid ve clear-cell) olarak ikiye ayrılırlar. Bu ayrım sağkalımdaki belirgin farka dayanır; düşük gradlı tümörlerde ortalama sağkalım 25.4 -79.2 ay iken, yüksek gradlı tümörlerde 11-15 ay arasındadır (4).

Özellikle timomalar Miyastenia Gravis (MG) ve paraneoplastik sendromlarla yakın ilişkilidir. Timik karsinomlar daha nadir görülen agresif tümörlerdir. Timoma gibi epitelyal kökenlidirler ancak farklı olarak malign sitolojik özellikler ve daha yüksek atipi gösterirler. Timoma'dan farklı olarak timik karsinomların MG ve diğer paraneoplastik sendromlarla ilişkisi nadirdir (5).

Tip A, AB ve B1 timomalar genellikle lokalize tümörler olarak ortaya çıkarken; tip B2, B3 timomalar ve timik karsinomlar tanı anında metastatik olmaya meyillidirler. En sık metastaz yerleri; plevra ve akciğerdir. Tanı anında toraks dışı metastazlar <%7'dir. En sık toraks dışı metastaz yerleri karaciğer ve kemiktir. Ancak herhangi bir dokuya metastaz (beyin, böbrek, lenf nodu, surrenal, tiroid gibi) yapabilirler (6).

Semptom ve Bulgular

Mediastinal kitlelerin yaklaşık %40 ı asemptomatiktir ve rutin akciğer görüntülemesi sırasında insidental olarak

saptanır. Semptomlar; çoğunlukla komşu yapılara invazyona veya paraneoplastik sendromlara bağlıdır (göğüs ağrısı, öksürük, frenik sinir felci ve vena kava superior sendromu gibi). Yaygın hastalık varsa plevral-perikardiyal effüzyon olabilir (6).

Timomalı hastaların %40 ında bir veya daha fazla paraneoplastik sendrom görülebilir. En sık MG ile ilişkilidir. Paraneoplastik sendromlar tanıdan önce, tanı sırasında veya takipte görülebilirler. Bu nedenle hastaların bir kısmı paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar ile presente olabilirler (5).

Timik tümörler ile ilişkili paraneoplastik sendromlar

Her türlü sistem ile ilişkili paraneoplastik sendromlar görülebilir. En sık görülen paraneoplastik sendromlar Miyastenia Gravis (MG), Püre Red cell aplazi ve Hipogamaglobulinemi'dir. Daha nadir olarak nöromuskuler sistemde polimiyozit, sensoriyal nöropati, Stiff Person sendromu, Lambert Eaton sendromu, nöromiyelitis optika; hematolojik sistem ile ilişkili olarak agranülozitoz, hemolitik anemi, pernisiyöz anemi; dermatolojik olarak alopesi, skleroderma, pemfigus, vitiligo; endokrin sistemde addison hastalığı, cushing sendromu, panhipopüitarizm; ve ayrıca nefrotik sendrom, romatoidartrit ve sarkoidoz görülebilir (1).

Miyastenia Gravis (MG); Timomalı hastalarda en sık görülen (%30-50'sinde) otoimmün hastalıktır. En sık 40-60 yaşları arasında görülür ve erkek-kadın oranı eşittir. Post-sinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlara bağlı diplopi, pitozis, disfaji ve halsizlik ile presente olurlar. Göz ile ilişkili semptomlar genellikle ilk başlayan semptomlardır ve sonra generalize halsizlik görülür (7).

Pür red cell aplazi; Timomalı hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Red cell aplazili hastaların ise %30-50'sinde timoma saptanır. Hastaların %96'sı 40 yaşın üzerindedir. Kemik iliğinde eritroid prekürsörlerin kaybı mevcuttur. Ayrıca trombosit ve lökosit sayılarında da azalma görülebilir (8).

Hipogamaglobulinemi; Timomalı hastaların %5-10'unda görülür. Tekrarlayan enfeksiyonlar ile presente olurlar. En sık rekürren hastalık tekrarlayan sinüzittir. Diare ve lenfadenopati veya yaşamı tehdit eden septik tablolar olabilir. Hem hücresel hem de humoral immünitede defekt mevcuttur. Hastaların çoğuna red cell aplazi eşlik eder (8).

Timoma associated multiorgan autoimmunity (TAMA); Oldukça nadirdir. Graft versus host hastalığına benzer. Morbiliform cilt erupsiyonları, kronik diare ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik ile presente olurlar. Cilt ve barsak mukoza histopatolojisi graft versus host hastalığına benzer (9).

Görüntüleme

Radyolojik bulgular timik karsinom veya timoma arasında farklılık gösterir. Bilgisayarlı Tomografide (BT) timik

karsinomlar timomalardan farklı olarak sıklıkla nekrotik, kistik veya kalsifiye alanlar içerirler ve tümör kontürü irregülerdir. Timomalarda ise tümör kontürü daha düzdür (10). Manyetik Rezonans (MR) sinyal paternleri ayırıcı tanıda önemli olabilir. Yumuşak doku ve vasküler invazyonu iyi gösterir. Diffüzyon MR ile güçük ve yüksek grad ayırımı yapılabilir (11). PET-BT'nin SUVmax değerleri ile tümör gradı arasında korelasyon mevcuttur. PET-BT iyi diferansiye tümörlerde genellikle negatifken, karsinomlarda yüksek pozitifdir (12).

Seroloji ve biokimya

Asetil kolin esteraz antikorları timoma ilişkili MG'li hastalarda yüksektir. Anti-titin antikorları MG'den bağımsız olarak iki durumda da yüksek bulunabilir ve sensitivite %50-80 arasındadır. Serum LDH, AFP ve B-HCG seviyeleri germ hücreli tümörlerin ayırıcı tanısında, ACTH, TSH ve PTH gibi testler bazı mediastinal kitlelerin ayırıcı tanısında yararlı

olabilir (1).

İnvaziv tanı testleri

Radyolojik ve klinik olarak timik tümörler düşünülen hastada kesin tanı cerrahi rezeksiyon ile konur. Komplet rezeksiyonun bir şekilde uygun olmadığı hastalarda biyopsi yapılması önerilir. Ancak biyopsilerde plevral yayılım riski akılda tutulmalıdır. BT veya ultrason eşliğinde perkütan biyopsi ile >%90 tanısal konur. Ancak komplikasyonlar (pnömotoraks %25, hemoptizi %7-15) açısından dikkatli olunmalıdır. Mediastinoskopik biyopsi (>%90 tanısal), torakoskopik biyopsi veya torakotomi de (tanı için nadiren gerekir) gerektiğinde yapılabilir (3).

Evreleme-Masaoka/AJCC

Tümör evresi en önemli prognostik faktördür. Evrelemede en sık AJCC 8. edisyonu (13) ve Masaoka (14) kullanılır. AJCC evre 1 Masaoka stage 1-2 ile, AJCC evre 2-3 Masaoka stage 3 ile, AJCC evre 4 Masaoka stage 4 ile benzerdir.

Timik tümörlerin evrelemesi AJCC 8. edisyon (13)

| |
|---|
| TX Primer tümör değerlendirilemez |
| T0 Primer tümör kanıtı yok |
| T1 Tümör kapsüllenmiş veya mediastinal yağa yayılmış; mediastinal plevra içerebilir |
| T1a Mediastinal plevra tutulumu yok |
| T1b Mediastinal plevraya direkt invazyon var |
| T2 Perikarda doğrudan invazyonu olan tümör (kısmi veya tam kalınlıkta) |
| T3 Aşağıdakilerden herhangi birine doğrudan invazyonu olan tümör: |
| Akciğer, brakioyosefalik ven, superior vena kava, frenik sinir, göğüs duvarı veya ekstraparikardiyal pulmoner arter veya venler |
| T4 Aşağıdakilerden herhangi birine invazyonu olan tümör: |
| Aort damarları, intraperikardiyal pulmoner arter, miyokard, trakea, özofagus |
| NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez |
| N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1 Ön (peritimik) lenf düğümlerinde metastaz var |
| N2 Derin intratorasik veya servikal lenf düğümlerinde metastaz |
| M0 Plevral, perikardiyal veya uzak metastaz yok |
| M1 Plevral, perikardiyal veya uzak metastaz var |
| M1a Ayrı plevral veya perikardiyal nodül(ler) |
| M1b Pulmoner parankimal nodül veya uzak organ metastazı |
| Evre 1: T1a,b N0 M0 |
| Evre 2: T2 N0 M0 |
| Evre 3A: T3 N0 M0 |
| Evre 3B: T4 N0 M0 |
| Evre 4A: Herhangi bir T N1 M0 veya Herhangi bir T N0, N1 M1a |
| Evre 4B: Herhangi bir T N2 M0, M1a veya Herhangi bir T Herhangi bir N M1b |

Masaoka evrelemesi (14)

| | |
|----------------|---|
| Evre 1 | Makroskopik olarak tamamen kapsüllü ve mikroskobik kapsüller invazyon yok |
| Evre 2 | Çevredeki yağ dokusuna veya mediastinal plevraya makroskopik invazyon veya kapsüle mikroskopik invazyon |
| Evre 3 | Komşu organlara (perikard, büyük damarlar veya akciğer) makroskopik invazyon |
| Evre 4a | Plevral veya perikardiyal yayılım |
| Evre 4b | Lenfojen veya hematojen metastaz |

Tedavi

Randomize klinik çalışmalar olmadığı ve genel olarak çalışmalardaki hasta sayısı sınırlı olduğu için tedavi yönetimi konusunda kesin bir öneri yoktur. Komplet rezeksiyon yapılabilmesi uzun sağkalımın en önemli göstergesidir (15).

AJCC evre 1 (Masaoka stage 1-2): Standart tedavi cerrahidir. Extented (total) timus rezeksiyonu + lenf nodu disseksiyonu (LND). MG'si olan hastalarda solunum yetmezliği riski nedeni ile cerrahi öncesi medikal tedavi başlanmalı ve anestezi bu konuda uyarılmalıdır (16).

AJCC evre 2-3 (Masaoka stage 3): Potansiyel rezektabel hastalık grubudur. Ven, frenik sinir, kalp ve büyük damarlara invazyonu olan hastalarda multimodal tedavi (neoadjuvan kombine kemoterapi (KT) + cerrahi ± radyoterapi (RT) veya neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) + cerrahi) önerilir. Neoadjuvan tedavinin optimal zamanlaması, süresi ve en iyi kombinasyonu net olarak bilinmemektedir. Neoadjuvan KT sonrası komplet rezeksiyona uygun olmayan hastalarda maksimal debulking cerrahi yapılmışsa, sonrasında rezidüel tümöre RT planlanması önerilir. Frenik sinir invazyonu olanlarda cerrahi ile hemidiyafraz paralizine bağlı solunum fonksiyon bozukluğu oluşabileceği akıld tutulmalı, o nedenle post-op hastalar yakın takip edilmelidir (17-19).

AJCC evre 4 (Masaoka stage 4): Yaygın plevral veya perikardiyal metastazı olan ya da rekonstrükte edilemeyecek büyük damar invazyonu, trakea invazyonu (unrezektabel) olan hastalarda KT, RT veya KRT kullanılabilir. Yaygın evre hastalıkta KT ile tedaviye başlanmalıdır. AJCC evre 3B unrezektabel veya evre 4A'da (nodal veya lokalize metastazı olan hastalar) KRT ile katkı sağlanabilir. Bu evrede subtotal veya debulking cerrahinin yeri tartışmalıdır. Sadece retrospektif verilerde debulking cerrahinin seçilmiş hastalarda yararlı olabileceği gösterilmiştir (20,21).

Radyoterapi

Timomalarda post-operatif RT verileri sınırlı sayıda retrospektif çalışmaya dayanır. AJCC evre 1 (Masaoka 1-2)'de; kapsül invazyonu yok ise adjuvan RT endike değildir. Yıllık BT/MR ile takip önerilmektedir. Mediastinal yağ dokuya veya plevraya invaze ise ve yüksek risk faktörleri varsa (tümör boyutu yüksek, mikroskopik veya makroskopik rezidüel tümör varsa) adjuvan RT önerilebilir. AJCC Evre 2-3 (Masaoka 3)'de; nüks için yüksek riskli bu hastalarda cerrahi tipinden bağımsız olarak (komplet/inkomplet cerrahi) adjuvan RT endikedir. Evre 4 (Masaoka 4)'de; RT palyatif veya oligometastatik ise küratif verilebilir (22,23).

Timik karsinomlar timomalardan nüks açısından daha yüksek risklidirler. Risk faktörlerinden ve evreden bağımsız olarak opere edilmiş her hastada adjuvan RT önerilir. Cerrahi sınır pozitif ve rezidüel tümör varsa adjuvan RT veya KRT'de önerilebilir. Evre IV (Masaoka stage 4)'de RT palyatif amaçlı kullanılır (24).

Kemoterapi

Neoadjuvan, indüksiyon veya palyatif amaçlı olarak kullanılmaktadır. Daha yüksek yanıt oranları nedeniyle kemoterapilerin çoğunlukla kombine olarak kullanımı tercih edilmektedir. Cisplatin+ doksorubisin bazlı kombinasyonlar en etkili tedavi rejimleri olarak kabul edilmektedir. Yapılan indirekt karşılaştırmalarda; doksorubisin ile kombine KT kullanılan çalışmalarda tam ve parsiyel yanıt (PR) oranları %42-%100 arasında iken, doksorubisin kullanılmayan çalışmalarda yanıt oranları (%25-75) daha düşüktür. Ancak unutulmamalıdır ki bu çalışmalarda hasta sayıları oldukça az ve histolojiler heterojendir. Tek ilaç olarak cisplatin, doksorubisin, ifosfamid, siklofosfamid, pemetrexet, kortikosteroidler kullanılabilir. Sadece cisplatin, ifosfamid ve pemetrexet kullanımı ile ilgili prospektif faz 2 çalışmalar vardır. Cisplatin 100mg/m² ile %30'lara varan tam yanıt (TY), cisplatin 50 mg/m² ile ise TY sadece %10 civarında bildirilmiştir. İfosfamid+ mesna ile de yüksek yanıt oranları (5 hastada TY (%38.7), 1 hastada PY (%7.7)) bildirilmiştir (3-25).

1. basamak tedavide sık kullanılan kemoterapi kombinasyonları;

CAP (PAC): 3 haftada bir siklofosfamid 500 mg/m² 1. Gün + doksorubisin 50 mg/m² 1 gün, + cisplatin 50 mg/m² 1 gün

CAP + prednisolon: 3-4 haftada bir siklofosfamid 500 mg/m² 1. gün + doksorubisin 20 mg/m² 1-3. günler + cisplatin 30 mg/m² 1-3. Günler + prednisolon 100 mg 1-5. günler.

ADOC: 3 haftada bir cisplatin 50 mg/m² 1. gün + doksorubisin 40 mg/m² 2. gün + vinkristin 0.6 mg/m² 3. gün + siklofosfamid 700 mg/m² 4. gün.

PE: 3 haftada bir cisplatin 60 mg/m² 1. gün + etoposide 120 mg/m² 1-3. günler.

Paklitaksel + karboplatin: 3 haftada bir karboplatin AUC: 6 + paklitaksel 225 mg/m².

VIP: 3 haftada bir etoposid 75 mg/m² 1-4. günler + ifosfamid 1.2 g/m² 1-4. günler + cisplatin 20 mg/m² 1-4. günler.

Nüks hastalıkta tedavi

Lokalize nükslerde cerrahi denenebilir. Cerrahi sonrası ± RT uygulanabilir. Rezeksiyona uygun olmayan lokalize nükslerde ise küratif RT veya stereotaksik radiosurgery (SRS) kontrendikasyon yoksa verilebilir (26). Yaygın hastalıkta ise sistemik KT ve gerektiğinde palyatif RT uygulanır. 2. basamak tedavide en çok kullanılan ilaçlar etoposid, ifosfamid, pemetrexet, flurourasil, gemsitabin ± kapesitabin, paklitaksel, octreotid/lanreotid ve steroiddir. Bu ilaçlarla ortalama yanıt oranları %30-50 arasındadır. Ancak yanıt süreleri genellikle kısadır (23-27).

Hedefleyici tedaviler

Timoma ile timik karsinomların moleküler profilleri

birbirinden oldukça farklıdır. EGFR overekspresyonu sık ancak driver mutasyon oranı ve bunları hedefleyen gefitinib, erlotinib ve cetuximab gibi ilaçlarla yanıt oranları düşüktür (3).

C-KIT overekspresyonu ve mutasyonu timik karsinomlarda daha sıktır. Timik karsinomlu exon 11 KIT mutasyonlu bir vakada imatinib ile etkileyici bir yanıt bildirmesine rağmen, faz 2 bir çalışmada, KIT protein ekspresyonu olan 22 timoma ve timik karsinomlu hastada imatinib ile hiçbir yanıt saptanmamıştır (28,29).

IGFR 1 inhibitörlerinden Figitimumab ve Cixutumumab, Trk A ve CDK inhibitörleri Oral miliclib maleate, Src inhibitörleri Saracatinib ve unrezektable timoma ve timik karsinomlu hastalarda KRT ile birlikte Thymosin-a1 Çalışmaları devam etmektedir (30,31).

Bir histon deasetilaz inhibitörü olan Belinostat ile yapılan faz 2 bir çalışmada (32); 41 nüklü hastada %60 stabil yanıt ve %8 PY (2 timomalı hastada) saptanmıştır. Faz 1/2 birinci basamak diğer bir çalışmada (33) ise; octreoid radyonüklid taraması pozitif 11 timomalı hastada, belinostat CAP kemoterapisi ile kombine edilmiş. Hastalık kontrol oranı %100 saptanmış. 1 hastada TY, 6 hastada PY elde edilmiş ve 20 aylık takipte hala ortanca sağkalıma ulaşamamıştır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve VEGF reseptörleri en önemli potent pro-anjiojenik moleküllerdir. VEGF reseptör 1 ve 2 timomalarda ve timik kanserde overeksprese edilmektedir. Ancak VEGF A ligandı seviyesi timik karsinomlarda kanda yüksek iken, timomalarda ise saptanmamıştır. Bu nedenle anti-VEGF etkili sunitinib (34,35) ve lenvantinib (36) ile timik tümörlü hastalarda çalışmalar yapılmıştır. Her iki ilacın da hem VEGF hem de C-KIT inhibisyonu yapabildiği bilinmektedir (34).

Sunitinib ile yapılmış iki çalışma mevcuttur. Platin bazlı tedaviye refrakter 41 hastanın dahil olduğu tek kollu faz 2 ilk çalışmada (34); sunitinib 50 mg 4 hafta on, 2 hafta off dozunda kullanılmış. 23 timik karsinomlu hastanın 6'sında (%26) PY, 16 timomalı hastanın sadece 1'inde (%6) PY elde edilmiş. Bir hastada tedavi ilişkili kardiyak arrest ve exitus gözlenmiş. En sık grade3-4 yan etkiler ise lenfopeni, halsizlik, mukozit, kalp ejeksiyon fraksiyonunda düşüklük (%8) olarak belirlenmiş. Fransız araştırmacılar tarafından yapılan faz 2 RHYTMIC network çalışmasında(35) ise; toplam 28 timomalı ve timik karsinomlu hastada sunitinib ile %20 PR (timomada %28, timikkarsinomda %20) elde edilmiş. Hastaların hiçbirinde TY elde edilememiş. Bu çalışmada hastalık kontrol oranı %55 ve genel sağkalım 12.3 ay olarak saptanmış.

Lenvantinibin kullanıldığı REMORA çalışmasının (36) sonuçları 2019 yılında yayınlanmıştır. Platin bazlı kemoterapiye refrakter 42 timik karsinomlu hastanın olduğu tek kollu, açık etiketli, Japon çalışmasında lenvantinib 24 mg/gün dozunda kullanıldı. 16 hastada (%38) PY, 24 hastada

(%57) stabil yanıt elde edildi. Sık görülen yan etkiler ise ; hipertansiyon, halsizlik, ishal, el-ayak sendromu, proteinüri, hipotiroidizm, trombositopeni idi.

Bir m-TOR inhibitörü olan everolimus ile yapılan faz 2, tek kollu çalışmada (37); platin bazlı tedavi sonrası progrese olmuş 32 timomalı ve 19 timik karsinomlu hastalar ikinci basamak tedavide everolimus (10 mg /gün) almışlardı. timomalı 3 hastada PY, 27 hastada stabil yanıt var iken; timik karsinomlu 1 hastada TY, 2 hastada PY, 11 hastada stabil yanıt mevcuttu. Hastalık kontrol oranı timomada %93.8 ve progresyonsuz sağkalım 16.6 ay iken, timik karsinomda sırasıyla %77.8 ve 5.6 ay idi. Ortalama genel sağkalıma timomada ulaşamazken, timik karsinomda ise 14.7 aydı. 14 hastada ciddi advers olay gelişmiş, 9 hasta tedaviyi kalıcı olarak bırakmış ve 3 hasta ise pnömonitis nedeniyle ölüm gerçekleşmişti. Çalışmanın alt grup analizinde p4E-BP1 veya insulin-like growth faktör-1 reseptör pozitifliği olanlarda istatistiksel anlamlı daha kısa sağkalım mevcuttu. Bu çalışmanın sonucunda everolimus ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlandığı gösterilse de fatal pnömonitis riski yüksek olduğundan hasta tercihinde ve takipte dikkatli olunması önerilmişti.

İmmünoterapiler

Timik maligniteler oldukça yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu gösterse de, tedavide immünoterapinin rolü eşlik eden otoimmün ve paraneoplastik sendromlar ve fatal yan etkiler nedeniyle oldukça tartışmalıdır. Tip A, B, AB tümörlerde PD-L1 ekspresyonu %23, tip A'da %22, tip AB'de %8, tip B1-B3'de %33-36, timik karsinomda ise PD-L1 ekspresyonu %70'dir. (38-41) Literatürde PD-1 inhibitörleri olan pembrolizumab (42-44) ve nivolumab (40) ile ve PD-L1 inhibitörü olan avelumab (45-46) ile yapılmış faz çalışmaları mevcuttur.

Pembrolizumab ile yapılmış faz 2 randomize ilk çalışmada (42), 40 timik karsinomlu en az bir sıra tedavi almış yaygın evre hastalarda, 2 yıl pembrolizumab plasebo ile karşılaştırılmıştı. Genel yanıt oranı %22.5, bir hastada TY, ve küçük bir hasta grubunda (%18'inde) uzun süren yanıtlar (3-5 yıl devam eden) elde edilmiş. Ancak 6 hastada ciddi immün ilişkili yan etki ve 2'sinde miyokarditis gelişmiş. Diğer non-randomize faz 2 çalışmada (43); platin bazlı tedavi sonrası progrese 26 timik karsinomlu ve 7 timomalı hastada pembrolizumab ile PY oranı timik karsinomda %19, timomada %29 saptanmış. İki hasta grubunda da progresyonsuz sağkalım 6 ay, median yanıt süresi 10 aydı. Ancak grad 3-4 yan etki (MG, miyokarditis, hepatitis gibi) timomada timik karsinoma nazaran yaklaşık 5 kat daha yüksekti (%71'e karşı %15). Bu bulgular nedeniyle araştırmacılar timomalı veya otoimmün hastalık öyküsü olanları çalışmaya almayı durdurdular (44).

Nivolumabın kullanıldığı faz 2 PRIMER çalışmasında (40); 15 timik karsinomlu hastada yanıt oranı %0 iken, stabil hastalık oranı %46 idi. Ancak bir hastada grad 3 hepatotoksisite

ve 1 hastada da grad 2 adrenal yetmezlik gelişmişti.

Faz 1 avelumab çalışmasında da 7'si timomali 1'i timik karsinomlu toplam 8 hastanın 3'ünde PY elde edilmişti ancak pembrolizumab ve nivolumab çalışmalarındaki benzer şekilde immün ilişkili yan etkiler oldukça yüksekti (45,46).

Pembrolizumabın kemoterapi, lenvantinib veya epacadostat ile kombine edildiği çalışmalar, TipB3 hastalarda nivolumabın, PD-L1+ CTLA4 bispesifik antikoru olan KN06'in çalışmaları devam etmektedir (39).

Onkoloji alanında en çok kullanılan uluslararası rehberlerden Amerika Onkoloji Derneği (NCCN) (47); 1. basamak tedavi için timomada platin ve antrasiklinli kombinasyon kemoterapisini, timik karsinomda ise paklitaksel ve karboplatin kombinasyonunu öncelikli olarak öneriyor. İkinci basamak tedavide; timomali hastalarda hedefe yönelik tedavilerden sadece everolimus önerirken, anti-VEGF ilaçları ve immünoterapi kullanılmasını (yüksek yan etkiler nedeniyle) önermiyor. Timik karsinomda ise everolimusa ek olarak lenvantinib ve sunitinib gibi anti-VEGF ilaçların, immünoterapi olarak ta kanıt düzeyi daha yüksek olduğu için pembrolizumabın ikinci basamak tedavide kullanılmasını öneriyor.

Sonuç olarak;

Erken evre timik tümörlerin standart tedavisi hala cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi hem tanı hem de küratif tedavi şansı sağlar. Timomali hastalarda cerrahi sonrası adjuvan RT tedavi kararı post-op risk faktörlerine göre verilir. Timik karsinomlu hastalarda ise cerrahi sonrası RT standart olarak uygulanmalıdır. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda neoadjuvan veya indüksiyon kemoterapi veya KRT denenebilir. Hem timoma hem de timik karsinomlu metastatik hastalarda kontrendikasyon yoksa birinci basamak standart tedavi kombinasyon kemoterapi rejimleridir. İkinci basamak tedavide sunitinib veya lenvantinib gibi anti-VEGF-TKI'ler sadece timik karsinomlu hastalarda kullanılması önerilir. Everolimus hem timomada hem de timik karsinomlu hastalarda kullanılabilir ancak, stabil hastalık yanıt oranı oldukça yüksek olsa da fatal pnömonitis riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. İmmünoterapiler ciddi yan etkiler nedeniyle timomali hastalara şimdilik önerilmemeli, timik karsinomlu hastalar için ise uzun süreli yanıtlar nedeniyle önemli bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. İkinci basamak tedaviye rağmen progresyon gelişen hastalarda ise diğer kemoterapiler, somatostatin analogları ve prednisolon kullanılabilir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Murat Araz, Necmettin Erbakan Üniversitesi,

Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
e mail: zaratarum@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Robert B. Cameron, Patrick J. Loehrer Sr, et al. Neoplasms of the Mediastinum. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and practice oncology 11th Edition, 2019.
2. Tomiyama N, Johkoh T, Mihara N, et al. Using the World Health Organization Classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. AJR Am J Roentgenol 2002;179:881-6.
3. Scorsetti M, Leo F, Trama A, et al. Thymoma and thymic carcinomas. Crit Rev Oncol Hematol 2016;99:332-50.
4. Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, et al. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymictumors. Ann Surg Oncol 1997;4:46-56.
5. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: State of the art review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:654-64.
6. Pathology & genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization Classification of Tumours, Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds), IARC Press, Lyon, France 2004.
7. Filosso PL, Evangelista A, Ruffini E, et al. Does myasthenia gravis influence overall survival and cumulative incidence of recurrence in thymoma patients? A Retrospective clinicopathological multicentre analysis on 797 patients. Lung Cancer 2015;88:338-43.
8. Dessypris EN. The biology of pure red cell aplasia. Semin Hematol 1991;28:275-84.
9. Wadhwa A, Maverakis E, Mitsiades N, et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: A graft-versus-host-like disease. J Am Acad Dermatol 2007;57:683-9.
10. White DB, Hora MJ, Jenkins SM, et al. Efficacy of chest computed tomography prediction of the pathological TNM stage of thymic epithelial tumours. Eur J Cardiothorac Surg 2019.
11. AbdelRazek AA, Khairy M, Nada N. Diffusion-weighted MR imaging in thymic epithelial tumors: Correlation with World Health Organization classification and clinical staging. Radiology 2014;273:268-75.
12. Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, et al. Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. Lung Cancer 2014;86:5-13.
13. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2017.
14. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981;48:2485-92.
15. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2009;4:911-9.
16. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: A systematic review. Ann Thorac Surg 2008;86:673-84.
17. Gomez D, Komaki R, Yu J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011;6:1743-8.
18. Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of induction therapy for advanced thymic epithelial tumors. Ann Thorac Surg 2015;99:1848-56.
19. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: Final report. Lung Cancer

- 2004;44:369-79.
20. Huang J, Rizk NP, Travis WD, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:1477-83.
 21. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: A phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:36-44.
 22. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017;12:734-44.
 23. Tateishi Y, Horita N, Namkoong H, et al. Postoperative Radiotherapy for Completely Resected Masaoka/Masaoka-Koga Stage II/III Thymoma Improves Overall Survival: An Updated Meta-Analysis of 4746 Patients. *J Thorac Oncol* 2021;16:677-85.
 24. Komaki R, Gomez DR. Radiotherapy for thymic carcinoma: adjuvant, inductive, and definitive. *Front Oncol* 2014;3:330.
 25. Berghmans T, Durieux V, Holbrechts S, et al. Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: A systematic review. *Lung Cancer*. 2018;126:25-31.
 26. Hao XJ, Peng B, Zhou Z, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Thymoma and Thymic Carcinoma: Therapeutic Effect and Toxicity Assessment. *Sci Rep* 2017;7:13549.
 27. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:293-9.
 28. Palmieri G, Marino M, Buonerba C, et al. Imatinib mesylate in thymic epithelial malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(2):309-15.
 29. Giaccone G, Rajan A, Ruijter R, et al. Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas. *J Thorac Oncol* 2009;4(10):1270-3.
 30. Rajan A, Girard N, Marx A. State of the art of genetic alterations in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9(9 Suppl 2):131-6.
 31. Kelly RJ, Petrini I, Rajan A, et al. Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies. *J Clin Oncol* 2011;29(36):4820-7.
 32. Giaccone G, Rajan A, Berman A, et al. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2052-9.
 33. Thomas A, Rajan A, Szabo E, et al. A phase I/II trial of belinostat in combination with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in thymic epithelial tumors: A clinical and translational study. *Clin Cancer Res* 2014;20(21):5392-402.
 34. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: An open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:177-86.
 35. Remon J, Girard N, Mazieres J, et al. Sunitinib in patients with advanced thymic malignancies: Cohort from the French RYTHMIC network. *Lung Cancer* 2016;97:99-104.
 36. Sato J, Satouchi M, Itoh S, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):843-50.
 37. Zucali PA. Phase II Study of Everolimus in Patients With Thymoma and Thymic Carcinoma Previously Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):342-9.
 38. Girard N. Thymic malignancies: Twisting between autoimmunity and immunotherapy. *Lung Cancer*. 2017;110:68-70.
 39. Konstantina T, Konstantinos R, Anastasios K, et al. Fatal adverse events in two thymoma patients treated with anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor and literature review. *Lung Cancer*. 2019;135:29-32.
 40. Katsuya Y, Fujita Y, Horinouchi H, et al. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2015;88(2):154-9.
 41. Chen HF, Wu LX, Li XF, et al. PD-L1 expression level in different thymoma stages and thymic carcinoma: a meta-analysis. *Tumori*. 2020;106(4):306-11.
 42. Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: A single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:347-55.
 43. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2162-70.
 44. Giaccone G, Kim C. Durable Response in Patients With Thymic Carcinoma Treated With Pembrolizumab After Prolonged Follow-Up. *J Thorac Oncol* 2021;16:483-5.
 45. Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): A phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):587-98.
 46. Rajan A, Heery CR, Thomas A, et al. Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (Avelumab) treatment in advanced thymoma. *J Immunother Cancer* 2019;7:269.
 47. Thymomas and Thymic Carcinomas Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf