

İLERİ EVRE SOLİD TÜMÖRLERDE YENİ NESİL DİZİLEMENİN KLİNİK KARARLARA ETKİSİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Abdurrahman Aykut¹, Damla Hazal Sucu², Esra Asarkaya¹, Güneş Dorukhan Çavuşoğlu¹, Tolga Köseci¹, Ertuğrul Bayram¹, İsmail Oğuz Kara¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Amaç

Yeni nesil dizileme (NGS) temelli genomik profillemeye modern onkoloji pratiğinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak gerçek yaşam verilerinde saptanan varyantların klinik aksiyonabilirliği, tedavi modifikasyonlarına etkisi ve sağkalım ile ilişkisi tam olarak net değildir. Bu çalışmada ileri evre solid tümörlü hastalarda NGS sonuçlarının klinik yansımaları değerlendirildi.

Yöntem

NGS yapılan ileri evre solid tümörlü 61 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Varyantlar belirsiz klinik anlamlı varyant (VUS), muhtemel onkojenik ve doğrulanmış onkojenik olarak sınıflandırıldı. Aksiyonabl mutasyonlar, tedavi modifikasyonları ve klinik sonuçlar [objektif yanıt oranı (ORR), hastalık kontrol oranı (DCR) ve sağkalım] incelendi. Doku bazlı ve sıvı biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular

Hastaların %93,4'ü evre 4 idi. Tanı anındaki medyan yaş 60 yıl olup NGS en sık ilk basamak tedavi sürecinde uygulanmıştır (%47,5). NGS en sık akciğer (%27,9) ve pankreas kanserinde (%16,4) gerçekleştirilmiştir.

Hastaların medyan 11 mutant geni bulunmuş olup varyantların çoğunu VUS oluşturmuştur (%63). Toplam varyant yüzdesi olarak muhtemel onkojenik ve doğrulanmış onkojenik varyant oranları sırasıyla %27 ve %10 olarak saptanmıştır.

Tier 1-2 aksiyonabl mutasyonlar hastaların %34,4'ünde belirlenmiştir. NGS sonuçları %26,2 hastada tedavi değişikliğine yol açmış, %21,3'üne moleküler hedefli tedavi uygulanmıştır; en sık kullanılan ajan trastuzumab olmuştur.

Tümör-agnostik değişiklikler hastaların %16,4'ünde izlenmiş olup %8,2'si tümör-agnostik tedavilere erişebilmiştir.

Analizlerin %83,6'sı tümör dokusundan elde edilmiştir. Doku bazlı analizlerde klinik anlamlı varyant sayısı ve oranı daha yüksek bulunurken [muhtemel onkojenik varyant sayısı ve yüzdesi, doğrulanmış onkojenik varyant yüzdesi (sırasıyla p=0,011, p=0,002 ve p=0,005)], sıvı biyopsilerde VUS oranı anlamlı derecede yüksektir (p=0,001).

Hereditör kanserle ilişkili genlerde varyantlar hastaların %47,5'inde saptanmıştır; en sık TP53 (%19,7), APC (%13,1) ve ATM (%8,2) etkilenmiştir. Bu hastalarda toplam mutant gen sayısı ($p<0,001$), VUS sayısı ($p=0,001$) ve muhtemel onkogenik varyant sayısı ($p=0,042$) daha yüksek bulunmuş, ancak sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

ORR %52,5 ve DCR %62,3 olarak belirlenmiş olup her iki parametre de anlamlı derecede daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$). Moleküler parametreler sağkalımı doğrudan öngörmemekle birlikte, daha yüksek onkogenik varyant oranı ile daha uzun sağkalım arasında pozitif bir ilişki eğilimi gözlenmiştir.

Sonuç

Gerçek yaşam verilerinde NGS, ileri evre solid tümörlerde klinik karar süreçlerine anlamlı katkı sağlamış ve yaklaşık her beş hastadan birinde hedefe yönelik tedavi uygulanmasına olanak tanımıştır. Doku bazlı genomik profillemeye, klinik açıdan anlamlı varyantların saptanmasında sıvı biyopsiye kıyasla üstünlük göstermiştir. Moleküler heterojenite yüksek olmakla birlikte, sağkalımın temel belirleyicisi klinik yanıt olarak izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Next-Generation Sequencing; Molecular Targeted Therapy; Neoplasms