

METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA EZH2 EKSPRESYONUNUN İMMÜNOTERAPİ YANITI İLE İLİŞKİSİ

Esra Asarkaya¹, Abdurrahman Aykut¹, Fatma Çalkan Gündüz¹, Hülya Binokay¹, Emine Kılıç Bağır¹, Derya Gümürdülü¹, Ertuğrul Bayram¹, Tolga Köşeci¹, İsmail Oğuz Kara¹, Berksoy Şahin¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: İmmün kontrol noktası inhibitörleri, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (mKHDAK) sağkalımı artırmıştır; ancak hastaların önemli bir kısmında tedaviye direnç gelişmektedir. PD-L1 klinikte kullanılan başlıca biyobelirteç olmakla birlikte yanıtı öngörmeye yetersiz kalabilmektedir. Epigenetik düzenleyici EZH2'nin tümör mikroçevresinde immün baskılanma ile ilişkili olduğu ve immünoterapi direncinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

AMAÇ: mKHDAK hastalarında EZH ekspresyonunun immünoterapi yanıtı, erken progresyon ve sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kalıcı tam yanıt elde edilen hastalarda EZH dağılımını analiz etmek.

YÖNTEM: İmmünoterapi alan 102 mKHDAK hastası retrospektif olarak değerlendirildi; EZH2 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak analiz edilerek ≥ 50 nükleer boyanma "yüksek", < 50 "düşük" olarak sınıflandırıldı. Tedavi yanıtı (ORR, DCR), erken progresyon (≤ 3 ay), PFS ve OS incelendi; analizlerde ki-kare testi, Kaplan–Meier yöntemi ve Cox regresyon modeli kullanıldı.

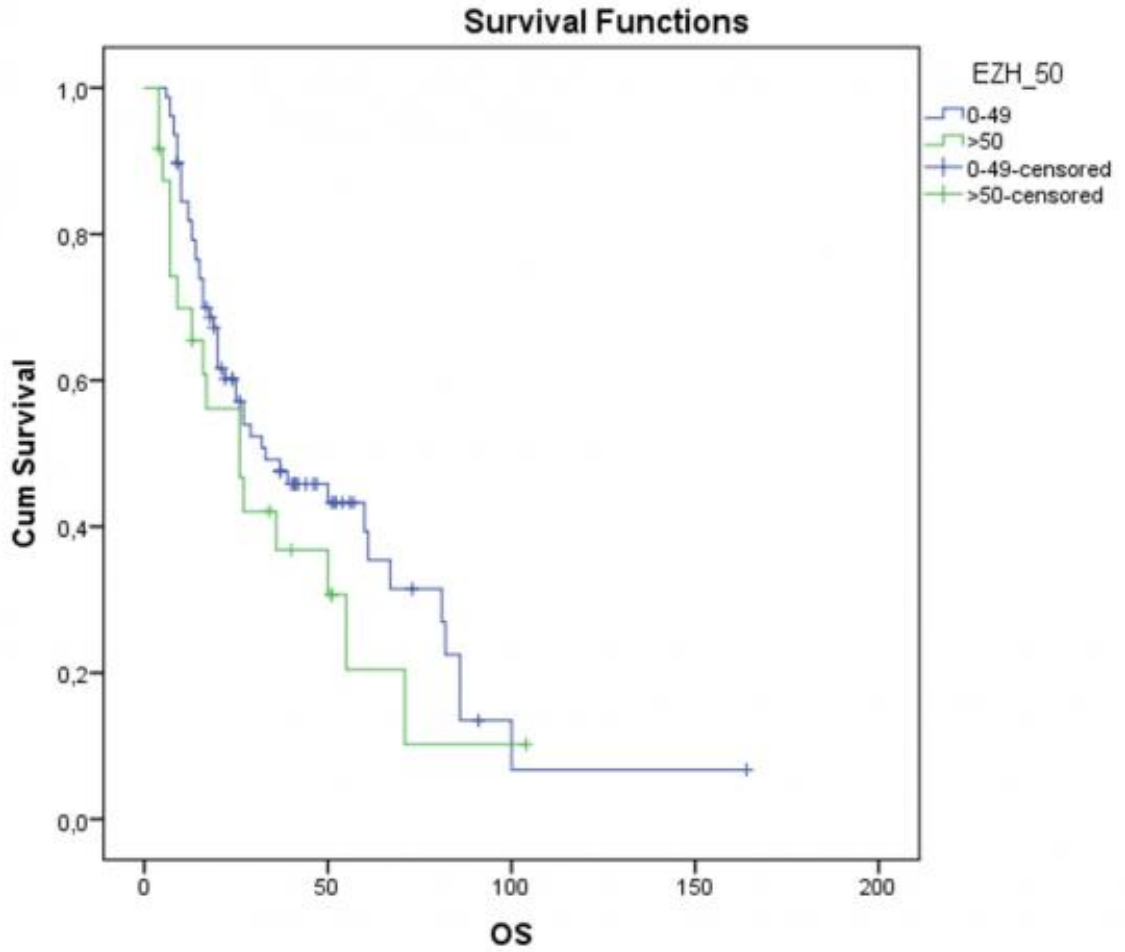
BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $63,4 \pm 7,8$ yıl olup, medyan yaş 63 (41–82)'tü ve %86,3'ü (n=88) erkekti. Histolojik dağılım incelendiğinde, 54 hastada (%52,9) adenokarsinom, 40 hastada (%39,2) SCC ve 8 hastada (%7,9) diğer alt tipler saptandı. 74 hasta (%72,5) immünoterapiyi ikinci basamakta almıştı. EZH ≥ 50 grubunda erken progresyon (≤ 3 ay) oranı %25 iken, EZH < 50 grubunda %9 olarak saptandı (p=0,040); yüksek EZH ekspresyonu yaklaşık üç kat artmış erken direnç ile ilişkiliydi, istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ORR EZH < 50 grubunda %53,8, EZH ≥ 50 grubunda %37,5 olarak bulundu; DCR sırasıyla %65,4 ve %54,2 idi. Bu farklar EZH2 negatif hastalar için için sayısal olarak üstün olsa da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. EZH ile immün ilişkili advers olaylar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,425). Kaplan–Meier analizinde ortalama OS EZH < 50 grubunda 51,27 ay, EZH ≥ 50 grubunda 36,16 ay olmakla birlikte fark anlamlı değildi (p=0,228). Ortalama PFS ise sırasıyla 28,95 ve 18,61 ay olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,295). Multivaryant Cox regresyon analizinde EZH ≥ 50 düzeyleri artmış mortalite riski ile ilişkili bulundu (referans: EZH < 50 ; HR=1,92; p=0,048). Benzer şekilde PD-L1 negatifliği de artmış mortalite riski ile ilişkili bulundu (HR=1,73; p=0,045). Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı. EZH ile PD-L1 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (r=0,167; p=0,138). Çalışmaya dahil edilen 6 hasta 2 yıldan uzun kalıcı tam yanıt sonrası tedavisiz izlenmekteydi. Kalıcı tam yanıt elde edilen hastaların %83,3'ünde EZH < 50 saptandı.

SONUÇ:Yüksek EZH ekspresyonu erken immünoterapi direncinin güçlü bir göstergesidir.Düşük EZH düzeyleri ise kalıcı tam yanıt ve azalmış mortalite ile ilişkilidir.EZH, PD-L1'den bağımsız olarak mKHDAK'ta klinik karar sürecine katkı sağlayabilecek umut verici bir biyobelirteçtir.

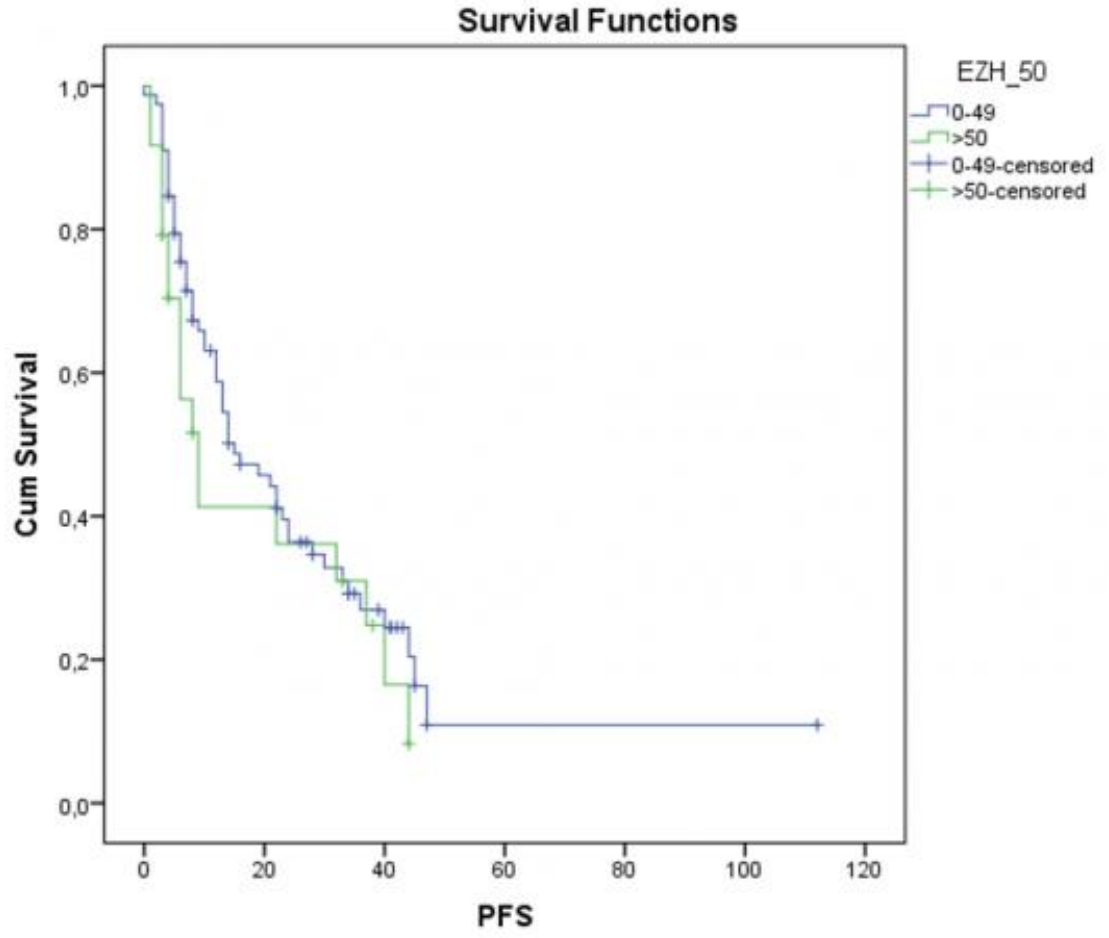
Anahtar Kelimeler : Enhancer of Zeste Homolog 2 Proteini, İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri, Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinomu

Resimler :

Resim Açıklaması: EZH2 VE OS İLİŞKİSİ



Resim Açıklaması: EZH2 VE PFS İLİŞKİSİ



Resim Açıklaması: EZH2 MİKROSKOP GÖRÜNTÜSÜ

