

Akciğer Kanseri ve Torasik Maligniteler

NADİR RET FÜZYON POZİTİF NSCLC'DE BEKLENMEYEN TÜMÖR MARKER YÜKSEKLİĞİ VE SELPERCATİNİB İLE OLAĞANÜSTÜ YANIT

Tahir Yerlikaya¹

¹Antalya Şehir Hastanesi

Giriş-Amaç

Amaç

RET füzyonları küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) yaklaşık %1–2 oranında görülen nadir ancak onkogenik sürücü niteliğinde moleküler alterasyonlardır. Seçici RET inhibitörleri ile yüksek objektif yanıt oranları bildirilmiştir. Buna karşın akciğer adenokarsinomunda serum CEA (karsinoembriyonik antijen) ve CA19-9 düzeyleri rutin prediktif biyobelirteç olarak kabul edilmez. Bu olguda nadir görülen RET füzyon pozitif metastatik akciğer adenokarsinomunda beklenmeyen tümör marker yüksekliği ve hedefe yönelik tedaviye alınan olağanüstü yanıtın sunulması amaçlandı.

Yöntem

Yetmiş altı yaşında, ECOG performans skoru 1 olan kadın hastada Nisan 2025'te sol akciğer alt lobda 34×22 mm kitle, bilateral pulmoner metastazlar, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodları ile multipl kemik metastazları saptandı. Biyopsi sonucu akciğer adenokarsinomu (TTF1+, napsin+) olarak raporlandı. Yeni nesil dizilemede KIF5B-RET füzyonu (VAF %43,4) tespit edildi. Haziran 2025'te selpercatinib 2×120 mg ve denosumab 120 mg tedavisi başlandı.

Bulgular

Tanıda CEA 534 ng/mL ve CA19-9 2100 U/mL düzeyindeydi. Tedavinin 1. ayında CEA 246 ng/mL ve CA19-9 499 U/mL'ye geriledi. Üçüncü ay PET-BT değerlendirmesinde akciğer lezyonlarında belirgin metabolik yanıt, kemik metastazlarında tam metabolik yanıt izlendi. Onuncu ayda hasta klinik ve radyolojik olarak çok iyi yanıtla olup CEA 2,7 ng/mL ve CA19-9 7,4 U/mL düzeyine geriledi.

Sonuç

RET füzyon pozitif metastatik akciğer adenokarsinomunda selpercatinib ile hızlı, derin ve kalıcı metabolik yanıt elde edilmiştir. Bu olguda başlangıçta belirgin yüksek olan CEA ve CA19-9 düzeylerinin tedaviye paralel dramatik düşüş göstermesi dikkat çekicidir. Akciğer adenokarsinomunda rutin izlem parametresi olarak önerilmeyen bu markerların, moleküler alt tiplerde tümör yükü değişimini yansıtabilen biyokimyasal göstergeler olabileceği düşünülmektedir. Bu vaka, RET bağımlı tümör biyolojisinde hedefe yönelik tedavinin etkinliğini ve eşlik eden biyokimyasal regresyonu birlikte ortaya koyan nadir klinik örneklerden biridir.

Yetmiş altı yaşında, hiç sigara kullanmamış, ECOG performans skoru 1 olan kadın hasta Nisan 2025'te ses kısıklığı şikayeti ile başvurdu.

Toraks bilgisayarlı tomografide sol alt lobda 34×22 mm boyutunda primer kitle ile birlikte bilateral pulmoner metastazlar ve plevral efüzyon saptandı. PET-BT incelemesinde mediastinal ve supraklaviküler lenf nodlarında artmış metabolik aktiviteye ek olarak multipl kemik metastazları izlendi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde metastaz saptanmadı.

Başvuru anında serum tümör belirteçleri belirgin yüksek saptandı (CEA: 534 ng/mL, CA19-9: 2100 U/mL). Gastrointestinal sistem kaynaklı malignite olasılığını dışlamak amacıyla yapılan üst ve alt gastrointestinal endoskopik incelemelerde patolojik bulgu saptanmadı.

Transbronşiyal biyopsi sonucunda TTF-1 ve napsin A pozitif akciğer adenokarsinomu tanısı konuldu. Geniş panel yeni nesil dizileme analizinde KIF5B-RET füzyonu (VAF %43,4) saptandı. Ayrıca eşlik eden TP53 mutasyonu ve düşük tümör mutasyon yükü (4,7 mut/Mb) raporlandı.

Hasta Haziran 2025'te selpercatinib 2×120 mg tedavisi ile birlikte kemik metastazları için denosumab tedavisi başlandı.

Hastanın tanı ve tedavi süreci retrospektif olarak değerlendirildi.

- Görüntüleme yöntemleri: Toraks BT, PET-BT
- Moleküler analiz: Yeni nesil dizileme (NGS)
- Tümör belirteçleri: Serum CEA ve CA19-9 düzeyleri
- Tedavi yanıtı: Klinik, biyokimyasal ve metabolik yanıt parametreleri ile değerlendirildi

Tedavi yanıtı PET-BT ile metabolik yanıt kriterleri doğrultusunda analiz edildi ve tümör marker düzeyleri seri olarak takip edildi.

Tedavinin birinci ayında serum CEA düzeyi 534 ng/mL'den 246 ng/mL'ye, CA19-9 düzeyi ise 2100 U/mL'den 499 U/mL'ye geriledi.

Üçüncü ayda yapılan PET-BT değerlendirmesinde primer akciğer lezyonunda belirgin metabolik regresyon ve kemik metastazlarında tam metabolik yanıt saptandı.

Onuncu ay kontrolünde hastanın klinik durumu stabil olup tedaviye iyi tolere ettiği gözlemlendi. Aynı zamanda tümör belirteçlerinde dramatik düşüş devam ederek normal sınırlara geriledi (CEA: 2,7 ng/mL, CA19-9: 7,4 U/mL).

Tümör marker düzeylerindeki düşüşün radyolojik ve metabolik yanıt ile paralellik gösterdiği izlendi.

RET füzyonları küçük hücreli dışı akciğer kanserinde nadir görülen ancak güçlü onkojenik sürücü mutasyonlar arasında yer almakta olup, seçici RET inhibitörleri ile yüksek yanıt oranları elde edilmektedir. Selpercatinib ile elde edilen hızlı ve derin yanıtlar literatürde “oncogene addiction” fenomeni ile açıklanmaktadır.

Bu olguda dikkat çekici bulgu, sadece belirgin tedavi yanıtı değil, aynı zamanda başlangıçta yüksek olan tümör marker düzeylerinin tedaviye paralel olarak dramatik şekilde normalleşmesidir. Özellikle CA19-9 yüksekliği akciğer adenokarsinomlarında nadir olup genellikle gastrointestinal maligniteler ile ilişkilidir.

Bu hastada gastrointestinal odak dışlandıktan sonra CA19-9 yüksekliğinin akciğer tümörüne bağlı olduğu düşünülmüş ve tedavi sonrası belirgin düşüş göstermesi bu hipotezi desteklemiştir.

Ayrıca eşlik eden TP53 mutasyonuna rağmen derin ve kalıcı yanıt elde edilmesi, RET füzyonunun tümör biyolojisinde dominant sürücü rolünü vurgulamaktadır.

Bu bulgular, seçilmiş moleküler alt tiplerde tümör marker kinetiğinin tümör yükünü yansıtabileceğini ve tedavi yanıtının izlenmesinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

- RET füzyon pozitif KHDAK’da selpercatinib ile hızlı, derin ve kalıcı yanıt elde edilebilir.
- Akciğer adenokarsinomunda nadir görülen CA19-9 yüksekliği bu olguda belirgin şekilde saptanmıştır.
- Tümör marker düzeylerindeki değişim, tedavi yanıtı ile güçlü korelasyon göstermiştir.
- Tümör marker kinetiği, seçilmiş hastalarda tedavi yanıtının izlenmesinde yardımcı bir biyobelirteç olabilir.

Kaynakça

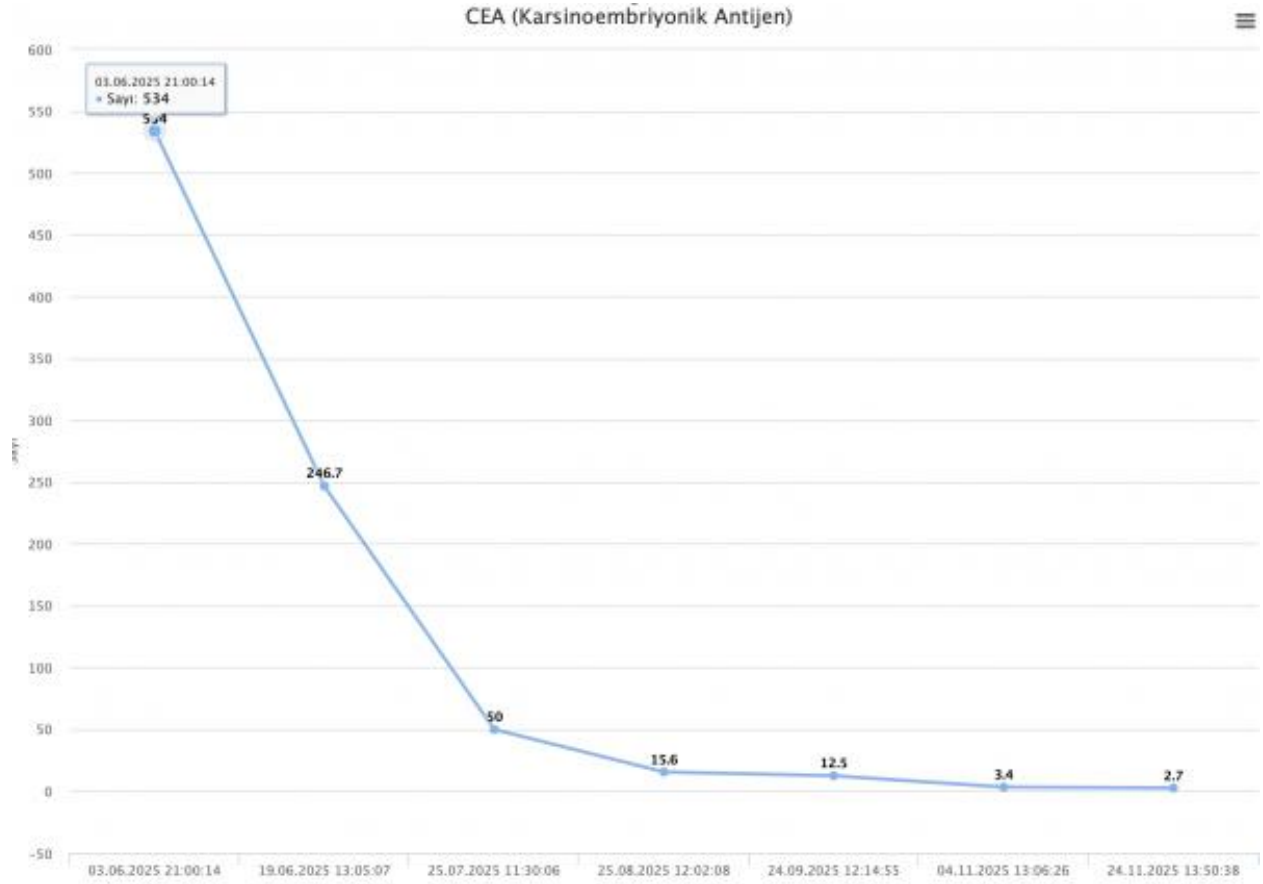
- Drilon A, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:813–824.
- Subbiah V, et al. *J Clin Oncol*. 2023.
- Gainor JF, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:220–227.
- NCCN Guidelines NSCLC, 2024.
- Grunnet M, et al. *Clin Lung Cancer*. 2012;13:83–90.

- Okamura K, et al. *Thorac Cancer*. 2017;8:546–552.

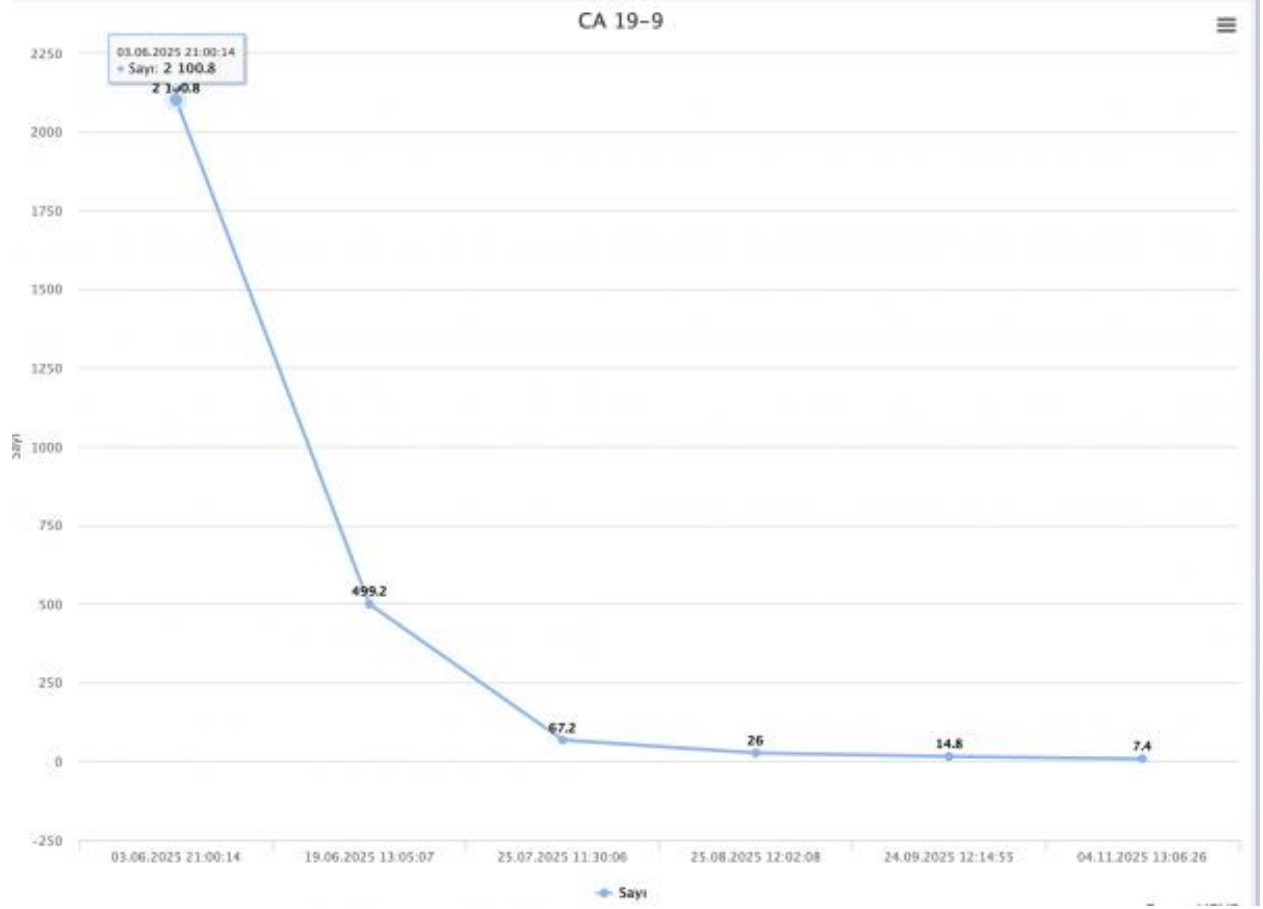
Anahtar Kelimeler : RET füzyonu – Küçük hücreli dışı akciğer kanseri – Tümör belirteçleri

Resimler :

Resim Açıklaması: cea yanıtı



Resim Açıklaması: ca 19-9 yanıtı



Resim Açıklaması: pet ct yanıt değerlendirmesi

