

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Birinci Basamak Alektinib Etkinliğini Değerlendirmede ALK-Pozitif Hücre Yüzdesi: Yeni Bir Biyobelirteç Adayı mı? (Türk Onkoloji Grubu çalışması)

Mutlu Hizal¹, Burak Bilgin², Nail Paksoy³, Muhammed Mustafa Atıcı⁴, Seda Kahraman⁵, Saadettin Kılıçkap⁶, Merve Keskinçelik⁷, Murat Ayhan⁸, Önder Eren⁹, Fatma Nihan Akkoç Mustafayev¹⁰, Şebnem Yaman², Ertuğrul Bayram¹¹, İsmail Ertürk¹², Erkan Özcan¹³, Mustafa Korkmaz¹⁴, Baran Akagündüz¹⁵, Dilek Erdem¹⁶, Tuğba Akın Telli¹⁷, Asude Aksoy¹⁸, Necdet Üskent¹⁹, Naziyet Köse Baytemür²⁰, Ahmet Gülmez²¹, Dinçer Aydın²², Teoman Şakalar²³, Hacı Arak²⁴, Ali Murat Tatlı²⁵, Yakup Ergün²⁶, Naziye Ak²⁷, Çağlar Ünal²⁸, Mehmet Alpaslan Özgün¹⁰, Bülent Yalçın⁵, İlhan Öztop⁷, Efnan Algın²⁹, Abdullah Sakin⁴, Adnan Aydiner³, Perran Fulden Yumuk^{30, 31}, Mehmet Ali Nahit Şendur⁵

¹Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Prof. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

⁵Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁶İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Liv Hospital, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁸Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

⁹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Konya

¹⁰Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

¹¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Adana

¹²Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

¹³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Edirne

¹⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Konya

¹⁵Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Erzincan

¹⁶Samsun Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Samsun

¹⁷Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul

¹⁸Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Elazığ

¹⁹Anadolu Tıp Merkezi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kocaeli

²⁰Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

²¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Malatya

²²Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kocaeli

²³Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kahramanmaraş

²⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

²⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Antalya

²⁶Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Batman

²⁷Yozgat Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Yozgat

²⁸Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

²⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara

³⁰Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³¹Amerikan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Alektinibin randomize faz 3 ALEX çalışmasında hastaların yaklaşık %10'unda tedaviye yanıt alınamaması onkojen bağımlılığına neden olan bir sürücü mutasyona rağmen tedavi yanıtını etkileyen ek faktörlerin varlığını sorgulatabilir. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH), ALK pozitifliğini saptamak için önemli yöntemlerden birisidir ve ALK-pozitif hücre yüzdesini verir. Bu çalışma, ALK-TKI olarak birinci basamak Alektinib alan ileri evre KHDAK hastalarında ALK-pozitif hücre yüzdesinin prediktif etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Türkiye'de 27 farklı merkezden, FISH ile ALK-pozitif hücre yüzdesi raporlanan, TKI olarak birinci basamak Alektinib alan ileri evre KHDAK hastaları dahil edildi ve retrospektif olarak analiz edildi. Alektinib öncesi kemoterapi alan hastalar dışlanmadı. Hastalar ALK-pozitif hücre yüzdesinin ortanca (%40) değerine göre iki gruba ayrıldı. Birincil sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım (PS), ikincil sonlanım noktaları genel sağkalım (GS), objektif yanıt oranı (OYO) ve alt grupların PS'siydi.

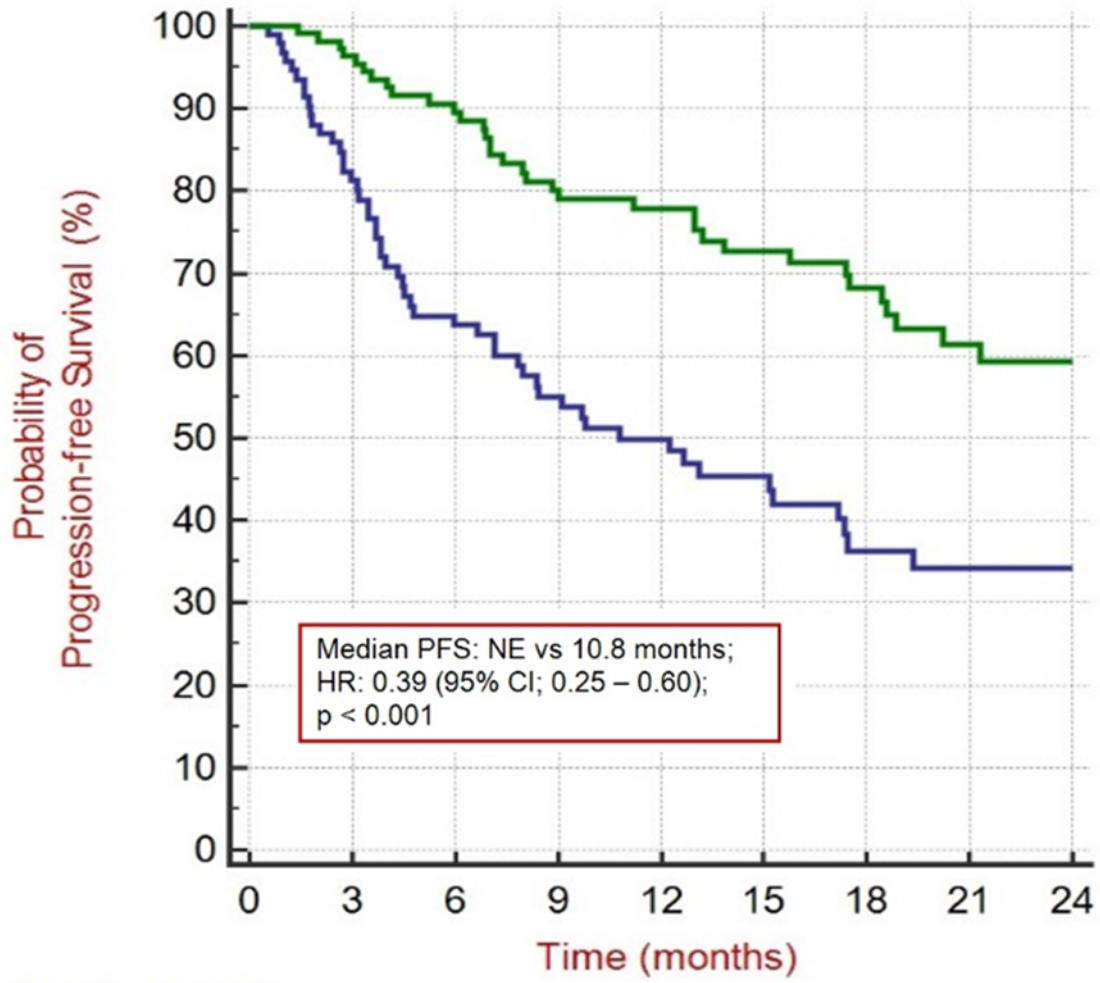
Bulgular: 211 hasta (%48,3'ü kadın, %51,7'si erkek) alındı. Hastaların %37'si (n=78) daha önce kemoterapi görmüştü. Düşük-pozitif (<%40) ve yüksek-pozitif (≥%40) gruplar arasında sadece yaş açısından anlamlı fark bulundu (60 ve 56). Ortanca 19,4 aylık takipten sonra yüksek-pozitif grupta ortanca PS'ye ulaşamadı ve düşük-pozitif grupta 10.8 aydı (HR: 0.39; %95 GA, 0.25-0.60, p<0.001). (Şekil 1) Yüksek pozitif grupta ortanca GS'ye ulaşamadı ve düşük pozitif grupta 22,8 ay bulundu (HR: 0,37; %95 GA, 0,22-0,63, p<0,001) . (Şekil 2) OYO, yüksek pozitif grup lehine anlamlı olarak farklıydı (%87.2'ye karşı %68.5; p=0.002). ALK pozitif hücre yüzdesine göre belirlenen <%20, %20-39, %40-59, ≥%60 eşik değerlere göre ortanca PS sırasıyla 4.5, 17.1, 26 aydı ve ≥%60 grubunda ulaşamadı (Tablo 1 ve Şekil 3).

Sonuç: FISH ile translokasyon tespit edilen ALK-pozitif hücre oranının sadece niteliksel değil niceliksel olarak da tedavi için prediktif etkisi olabileceğini desteklemektedir. Tedaviden daha fazla fayda görebilecek altgrupların analizi klinik izlemde faydalı olabilir. Sonuçlar, önceki çalışmalarda Krizotinib alan hastalarda alınan pozitif sonuçlarla uyum göstermektedir. Tümöral heterojenite mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Table 1. Efficacy Outcomes According to Different Percentages of ALK-Positive Cells

ALK-Positive Cells	No of event / N	ORR (%)	Median PFS (95% CI)
< 20%	21/31	53.8%	4.5 months (0.6-8.3)
20-39%	34/67	74.6%	17.1 months (11.9-22.3)
40-59%	22/55	86.8%	26.0 months (9.9-42)
≥ 60%	14/58	87.5%	NE; 24-month rate: 63%

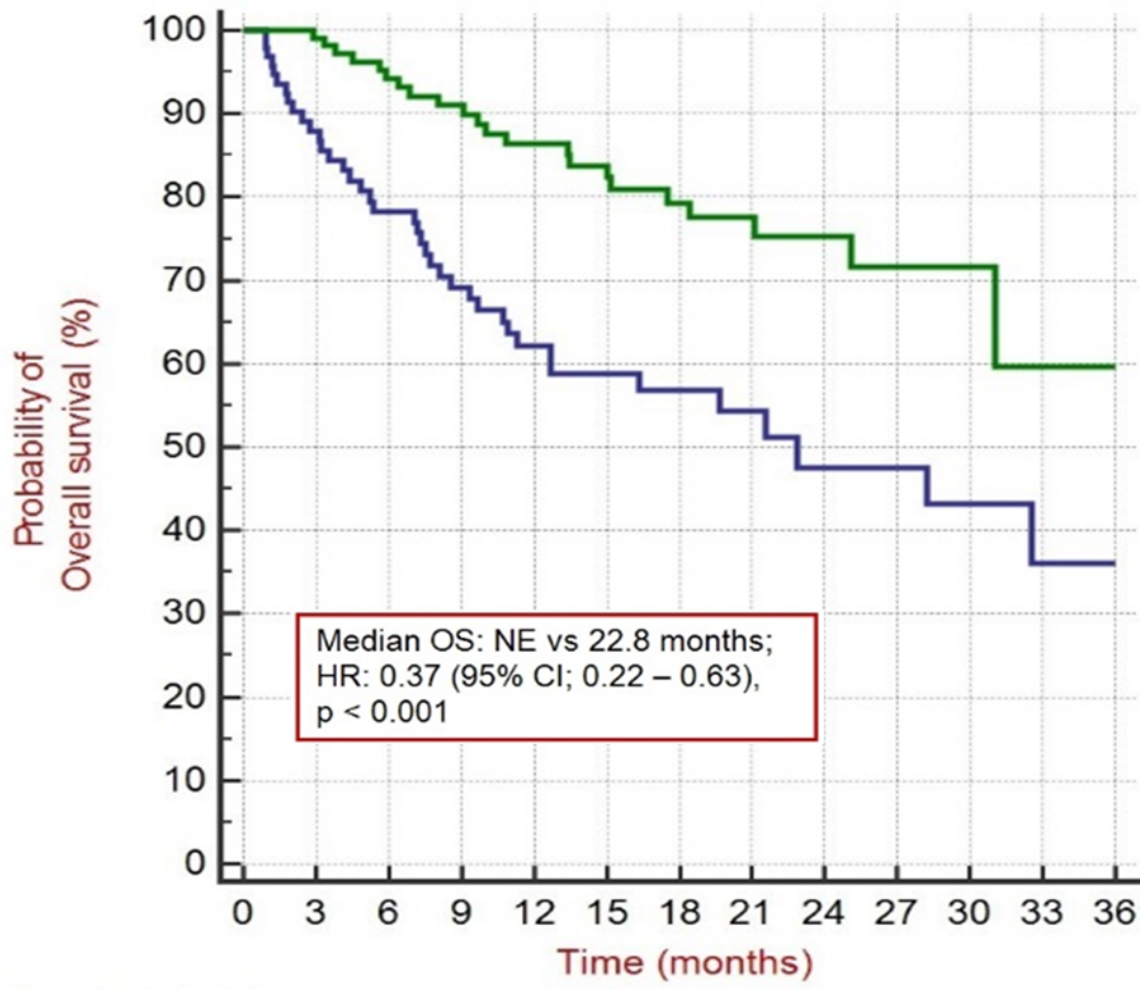
Şekil 1. Progresyonsuz Sağkalım



Number at risk

Low-positive group <40	95	70	54	43	38	27	19	13	10
High-positive group ≥40	113	103	87	74	61	53	42	31	23

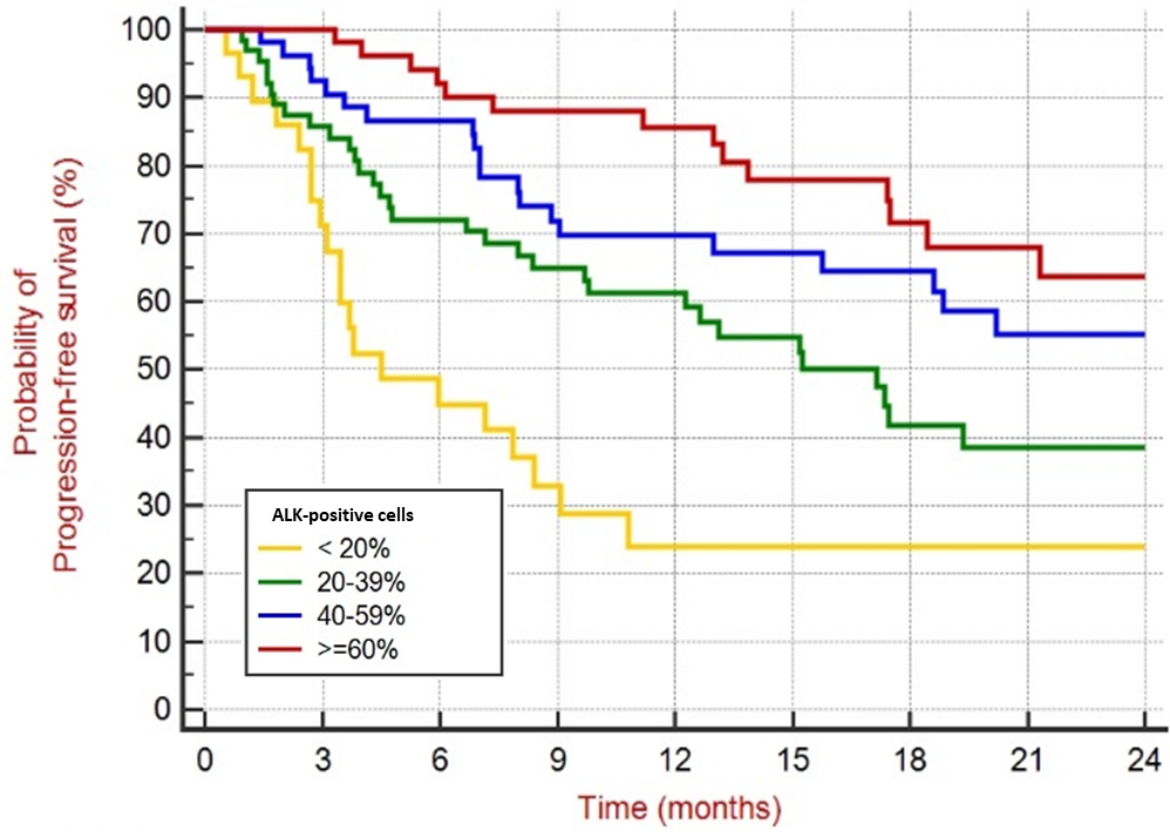
Şekil 2. Genel Sağkalım



Number at risk

Low-positive group <40	95	75	63	51	43	31	26	18	12	12	8	5	2
High-positive group ≥40	113	106	91	84	68	60	46	35	24	16	9	3	1

Şekil 3. Altgruplarda Progresyonsuz Sağkalım



Number at risk

< 20%

29 19 12 8 5 4 4 4 4

20-39%

66 51 42 35 33 23 15 9 6

40-59%

55 49 42 33 27 26 22 15 12

≥60%

58 54 45 41 34 27 20 16 11

