

Driver Mutant, Denovo Beyin Metastazı Olan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Yaşam süreleri ve Prognostik Faktörlerin Analizi, Gerçek Yaşam Verileri: Türk Onkoloji Grubu (TOG) Çalışması

Seda Kahraman¹, Serdar Karakaya², Muhammed Ali Kaplan³, Sema Sezgin Göksu⁴, Akın Öztürk⁵, Zehra Sucuoğlu⁶, Jamshid Hamdard⁷, Sedat Yıldırım⁸, Tolga Doğan⁹, Selver Işık¹⁰, Abdüssamet Çelebi¹¹, Nail Paksoy¹², Mutlu Doğan¹³, Sinem Akbaş¹⁴, Ahmet Taner Sümbül¹⁵, Serap Akyürek¹⁶, Merih Yalçiner¹⁷, Pınar Gürsoy¹⁸, Musa Aykan Barış Aykan¹⁹, Elif Şahin²⁰, İbrahim Karadağ²¹, Yakup Düzköprü²², Dinçer Aydın²³, Deniz Işık²⁴, Yusuf Karakaş²⁵, Saadettin Kılıçkap²⁶, Bilgin Demir²⁷, Burak Civelek²⁸, Yakup Ergün²⁹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²Ankara Atatürk Sanatoryum EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

⁴Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

⁵Sureyyapasa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

⁶Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

⁷Medipol Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

⁸Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

⁹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹⁰Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹³Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹⁴Koç Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹⁵Baskent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi B.D.

¹⁷Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

¹⁹Gülhane EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁰Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²¹Hitit Üniversitesi Çorum EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

²²Ankara Etlik şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²³Kocaeli Derince EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁴Kocaeli Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁵Acıbadem Bodrum hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁶İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁷Aydın Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁸Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

²⁹Batman EAH, Tıbbi Onkoloji B.D.

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) metastazları ileri evrelerde %30 oranında görülebilmektedir. Artan kanıtlar, sürücü gen mutasyonlarının son yıllarda beyin metastazlarının gelişiminde öngörücü rollerini göstermektedir. Günümüzde kan-beyin bariyerini geçebilen, intrakraniyal etkinliği yüksek 3. kuşak hedefe yönelik ilaçlar sağkalıma olumlu katkı sağlamıştır. Sağ kalıma yansıyan klinik ve patolojik faktörlerin gerçek yaşam verileriyle güncellenmesi önemlidir.

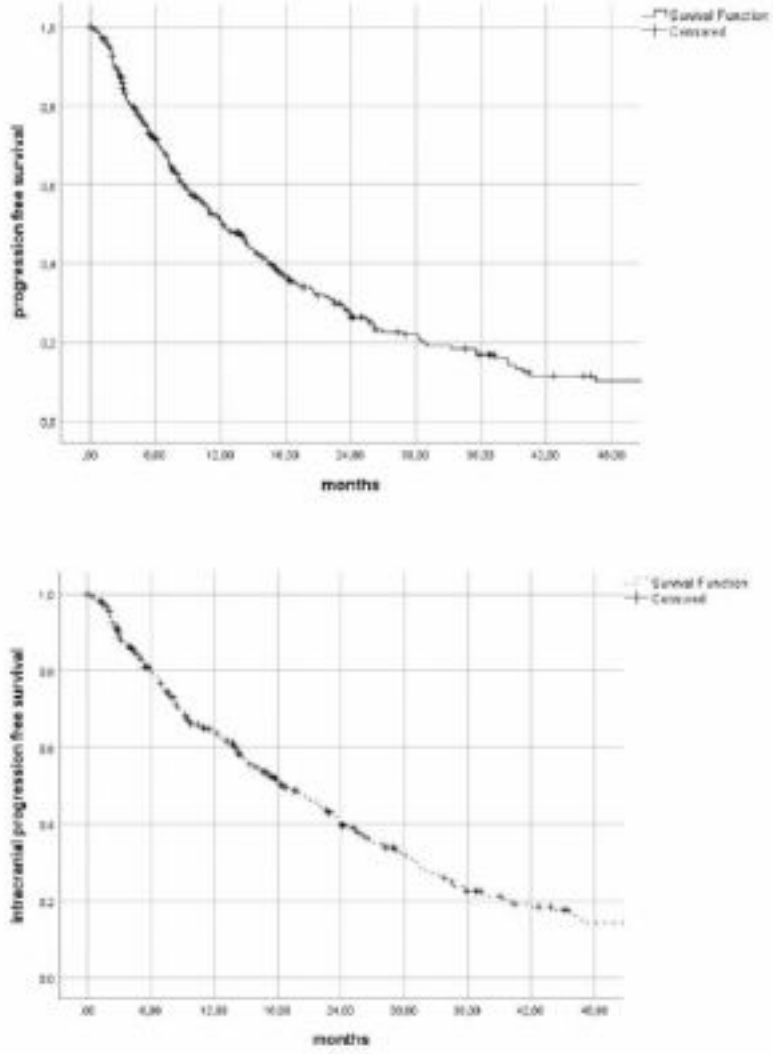
Gereç-Yöntem: Çok merkezli (30 üçüncü basamak onkoloji merkezi) çalışmamızda, driver mutant KHDAK teşhisi koyulan, denovo BM ile başvuran ve en az 1 basamak hedefe yönelik tedavi (TKI) almış 306 hastanın retrospektif datası analiz edildi. Çoğunluğunda EGFR mutasyonları (%68,6) mevcutken, bunu sırasıyla ALK (%27,6) ve ROS1 (%2,6) mutasyonları izledi.

Bulgular: Ortanca progresyonsuz sağkalım (mPFS) 12,25 ay (%95 CI, 10-14,5) idi. Hastaların 254'ü TKI alırken, 51 hasta birinci basamak tedavi olarak kemoterapi (KT) aldı. KT başlanan 10 hastanın mutasyon sonuçları öğrenildikten sonra KT kesilerek TKI tedavisine geçildi. Medyan intrakraniyal PFS (iPFS) 18,5 aydı (%95 CI, 14,8-22,2). Medyan genel sağkalım (mOS) 29 aydı (%95 CI, 25,2-33,0). Beyin metastazı sayısının ve mOS ve iPFS ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu. Beyin metastaz büyüklüğü ile sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcut değildi. Cerrahi ve SRS ile tedavi edilen hastalar, WBRT alan hastalardan daha iyi sağkalım oranına sahipti.

Sonuç: Driver mutant, de novo BM 'li metastatik KHDak'li hastalarda, yüksek MSS etkinliğine sahip hedefli sistemik tedavi ajanlarının kullanılması sayesinde daha konservatif ve lokalize radyoterapi modaliteleri ile uzun süreli progresyonsuz ve genel sağkalım elde edilebilmektedir.

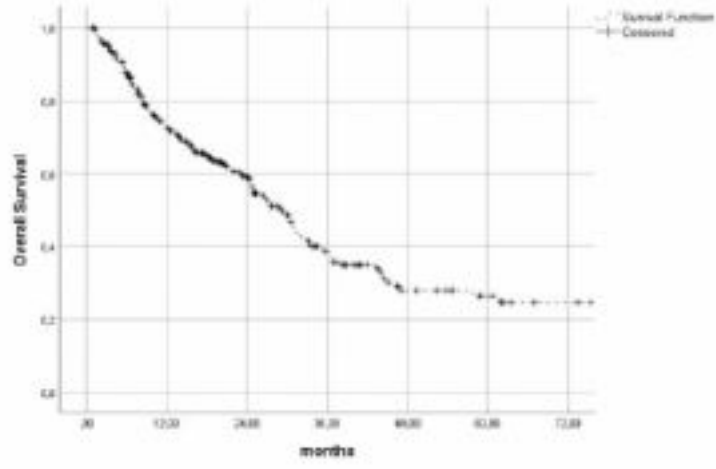
Anahtar Kelimeler: driver mutant küçük hücreli dışı akciğer kanseri, denovo beyin metastazı, sağkalım ile ilişkili faktörler

Şekil 1



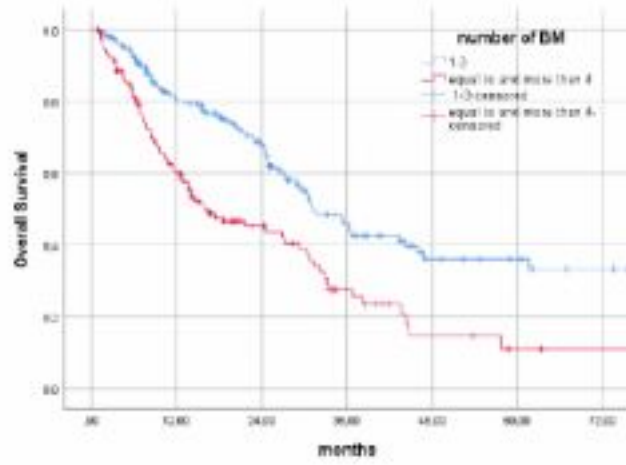
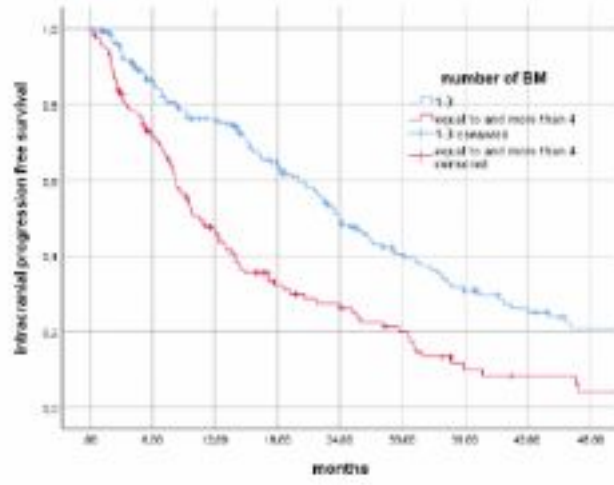
mPFS, iPFS (sırasıyla)

Şekil 2



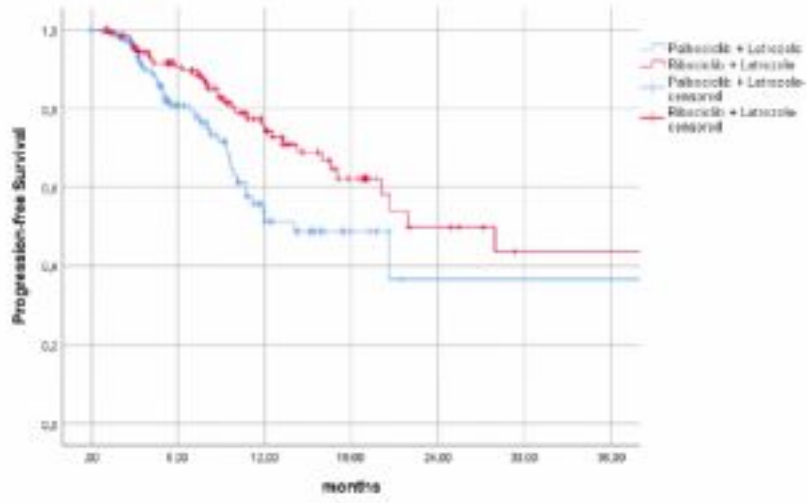
mOS

Şekil 3



BM sayısı ile sırasıyla iPFS ve mOS ilişkisi ($p < 0.001$)

Şekil 4



en büyük BM boyutu ile sırasıyla iPFS ve mOS ilişkisi ($p=0.32$ ve $p=0.55$)

Klinikopatolojik hasta karakteristikleri

Yaş (median, range)	58 (20-85) yaş	%
---------------------	----------------	---

<65 yaş	N	
>=65 yaş	219	71.6
	87	28.4
Cinsiyet		
Kadın	155	50.7
Erkek	151	49.3
ECOG PS		
0	77	25.2
1	158	51.8
2	51	16.7
3	15	5.7
Sigara öyküsü		
hiç içmemiş	175	58
<=10 p-y	36	11.9
>10 p-y	91	30.1
Tumor Histolojisi		
Adenoca	289	94.4
NOS	11	3.6
SCC	5	1.6
Mixt (adeno-skuamöz)	1	0.4
driver mutasyon durumu		
EGFR	210	68.6
	61	28.8
exon 21 mt	131	61.8
exon 19 del	20	9.4
diğer-nadir		
ALK	85	27.6
ROS1 8 (2.6%)	8	2.6
BRAF 2 (0.6%)	2	0.6
BM sayısı		
1-3	188	61.6
>=4	117	38.4
Ekstrakranial metasraz		
var	265	86.6
yok	41	13.4
BM için lokal tedavi		
yok	28	9.6
cerrahi	28	9.6
WBRT	123	42.4
SRS	98	33.8
WBRT+SRS	2	0.7
cerrahi+ SRS	6	2
cerrahi+ WBRT	5	1.7

İlk BM progresyonu sonrasında RT	78	25.6
SRS	20	38.5
WBRT	30	35.9
takip	28	
İkinci BM progresyonu sonrasında RT	32	31.3
SRS	10	18.7
WBRT	6	50
takip	16	
Üçüncü BM progresyonu sonrasında RT	14	42.85
SRS	6	7.15
WBRT	1	50
takip	7	
1.basamak tedavi		
	115	37.7
Erlotinib	19	6.2
Gefitinib	27	8.9
Afatinib	6	2
Osimertinib	2	0.7
Osimertinib+lazertinib	2	0.7
Lazertinib+amivantamab	51	16.7
KT	25	8.2
Crizotinib	51	16.7
Alectinib	1	0.3
Brigatinib	4	1.3
Ceritinib	1	0.3
Dacomitinib	1	0.3
Dabrafenib+ trametinib		
2.basamak tedavi	118	22.9
		5
Erlotinib	27	34.7
Afatinib	6	16.9
Osimertinib	41	3.4
KT	20	8.5
Crizotinib	4	1.7
Alectinib	10	2.3
Brigatinib	2	
Lorlatinib	8	
3.basamak tedavi	38	2.6
		13.1
Erlotinib	1	60.5
Osimertinib	5	2.6
KT	23	5.2
Crizotinib	1	5.2
Alectinib	2	2.6
Brigatinib	2	5.2
Ceritinib 1	1	2.6

Lorlatinib	2	
Nivolumab	1	
4.basamak tedavi	9	22.2
Erlotinib	2	11.1
Afatinib	1	44.5
KT	4	22.2
Alectinib	2	