

BRAF Mutasyonu Pozitif İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Dabrafenib Ve Trametinib Kombinasyon Tedavisinin Etkinlik Ve Güvenliğinin Gerçek Yaşam Verileriyle Değerlendirilmesi (TOG Çalışması)

Tuğba Akın Telli¹, Ali Murat Tatlı², Gül Sema Yıldırım Keskin³, Nuri Karadurmuş³, Serdar Karakaya⁴, Muhammet Ali Kaplan⁵, Özgür Açıkgöz⁶, Ahmet Bilici⁶, Eda Eylemer Mocan⁷, Ahmet Demirkazık⁷, Mutlu Doğan⁸, Meltem Topalgökçeli Selam⁹, Özlem Er¹⁰, Oktay Ünsal¹¹, Ozan Yazıcı¹¹, Erkan Özcan¹², Özkan Alan¹³, Aysegül Kargı¹⁴, Mustafa Gürbüz¹⁵, Fatih Selçuk Biricik¹⁶, Teoman Şakalar¹⁷, Pınar Gürsoy¹⁸, Burak Bilgin¹⁹, Oğuzhan Selvi²⁰, İbrahim Karadağ²¹, Orhan Önder Eren²², Ertuğrul Bayram²³, Ahmet Taner Sumbül²⁴, Serkan Keskin²⁵

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Antalya

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

⁵Memorial Diyarbakır Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Diyarbakır

⁶İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

⁷Ankara Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

⁹Liv Hospital Ulus, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

¹⁰Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Maslak Acıbadem Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

¹¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

¹²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Edirne

¹³Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

¹⁴Medstar Antalya Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Antalya

¹⁵Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ağrı

¹⁶Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

¹⁷Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kahramanmaraş

¹⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir

¹⁹Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Konya

²⁰İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

²¹Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Çorum

²²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Konya

²³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Adana

²⁴Medikal Park Adana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Adana

²⁵Memorial Şişli Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

Amaç: BRAF mutasyonu, KHDAK'de sadece %2-5 hastada görülen sürücü mutasyonlardan biri olup, tedavisinde BRAF ve MEK inhibitörleri önerilmektedir. Bu çalışmada BRAF mutant metastatik KHDAK olan hastalarda dabrafenib ve trametinib tedavisinin etkinlik ve güvenliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Türkiye çapında 26 merkez katıldı. BRAF mutant metastatik KHDAK olup dabrafenib-trametinib ile tedavi edilen hastalar retrospektif analiz edildi. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım (PS) ve ikincil sonlanım noktaları genel sağkalım (GS) ve güvenlik olarak belirlendi.

Bulgular: 71 hastanın %52,1'i erkek, %47,9'u kadındı. Ortanca yaş 64 ve hiç sigara içmemişlik oranı %42,3'dü. En sık histoloji adenokarsinomdu (%84,5). Tanıda %81,7'si metastatikti. 69 hastada (%97,2) V600, 2'sinde V600 dışı BRAF mutasyonu vardı. BRAF V600 mutasyonlu hastaların 52'si V600E, 1'i V600D ve 16'sı spesifik edilememiş mutasyonlardı. 10 hastada eşlik eden ikinci mutasyon izlendi (3 hastada KRAS, 2 PIK3CA, 2 EGFR ve 1'er MET, PTEN ve PDGFR). Hastaların 39'unda birinci, 23'ünde ikinci, 9'unda ise ≥ 3 . basamaklarda dabrafenib-trametinib kullanıldı. Ortanca PS ve GS 9,1 ve 15,7 aydı. Ortanca PS birinci basamak için 12,0 ay, ikinci basamak için 8,7 ay, ≥ 3 . basamaklar için 5,8 aydı. Tedavi basamağına göre ortanca GS ise sırasıyla 15,7, 18,3 ve 10,6 aydı. Tam yanıt alınanlarda ortanca GS'ye ulaşılamazken (30+ay), kısmi yanıtlılarda 18,6 ay, stabil hastalık olanlarda 5,5 ay ve yanıt alınamayanlarda 4,4 aydı. Yan etki olarak ateş gelişen hastalarda ortanca GS'ye ulaşılamazken (20+ay), gelişmeyenlerde 9,2 aydı ($p < 0.001$). Sadece BRAF mutasyonu olan hastalarda GS, ek mutasyonu olanlara göre daha uzundu (16,0 ay vs 7,8 ay;

p=0.022). 44 hastada herhangi bir derecede yan etki görüldü. Derece 3 ve üzeri yan etki sıklığı %25,3'dü. Hastaların %9,9'unda doz azaltımı, %14,1'inde doz erteleme yapıldı. 1 hastada tedavi sonlandırıldı. En sık görülen yan etkiler halsizlik (%53,5), ateş (%39,4), anemi (%32,4), bulantı (%25,4) ve diyareydi (%18,3).

Sonuç: Çalışmamızda dabrafenib-trametinib kombinasyonu ile sağkalım sonuçları literatür ile benzerdir. Yan etki profili tolere edilebilir ve yönetilebilir görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: dabrafenib, trametinib, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, BRAF