

Çok Hedef, Çok Karmaşa? Akciğer Kanserinde Birden Fazla Mutasyon Taşıyan Hastaların İncelenmesi

İsmail Beypınar¹, Hacer Demir², Murat Araz³, Nazım Serdar Turhal⁴, Mukremin Uysal⁵, Mustafa Gürbüz⁶, Melike Özçelik⁷, Ali İnal⁹, Onur Yazdan Balçık¹, Abdullah Sakin¹⁰, Merve Keskinçelik⁸, Aykut Bahçeci¹¹, Elif Şahin¹², Engin Kut¹³, Teoman Yanmaz¹⁴, Musa Barış Aykan¹⁵, Oğuzcan Özkan¹⁶, Sedat Biter¹⁷, Semra Taş¹⁸, Teoman Şakalar¹⁹, Saadettin Kılıçkap²⁰

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

⁴Anadolu Sağlık Grubu, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

⁵Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Medstar Antalya Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

⁶Ankara Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

⁷Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

⁹Mersin Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü

¹⁰Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

¹¹Gaziantep Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

¹²Kocaeli Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

¹³Manisa Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

¹⁴Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

¹⁵Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

¹⁶Ege Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

¹⁷Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

¹⁸Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

¹⁹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

²⁰Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Amaç: Akciğer kanseri esas olarak dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinden (KHDAK) oluşur. Yeni nesil dizilemenin genetik analizde yüksek düzeyde kullanılmasıyla birden fazla ilaçlanabilir hedef bir arada görülebilmektedir. Bu çalışmada eş zamanlı EGFR, ALK mutasyonunun veya diğer genetik değişikliklerin prognoza ve TKI tedavisine yanıtı etkisini değerlendirmeye çalıştık.

Gereç-Yöntem: Akciğer kanseri tanısı alan ve çoklu genetik değişiklik gözlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu retrospektif vaka serisi çalışmasında hasta özellikleri, genetik modifikasyonlar, patolojik alt tip, hastalığın evresi ve tedavi yöntemleri kaydedildi.

Bulgular: Altmış dört hasta çalışmaya dahil edildi. Otuz yedi hastada EGFR mutasyonları bulunurken, 21 hastada ALK ve 12 hastada ROS-1 değişiklikleri vardı. RAS, BRAF ve PIK3CA mutasyonu ve MET amplifikasyonları 5'ten fazla hastada eş zamanlı görüldü. EGFR ve eş zamanlı mutasyonu olan hastalarda Erlotinib ve Afatinib birinci basamakta önemli etkiye sahipken, osimertinib ikinci basamakta etkili görüldü. EGFR ve ALK değişikliklerinin birlikte görüldüğü hastalarda Erlotinib ve Afatinib, PFS üzerinde ilk basamakta etkili görüldü. Ayrıca alektinib bu hastalarda ikinci ve üçüncü basamakta kayda değer bir PFS gösterdi. ALK ve eş zamanlı mutasyonu olan hastalarda anti-ALK ilaçların ilk basamakta etkinliği düşüktü, Alektinib ve brigatinib ise daha sonraki kuşaklarda daha iyi etkinliğe sahipti. Mutasyonlardan bağımsız olarak tüm çalışma gruplarında kemoterapinin birinci basamak tedavide etkinliği düşüktü.

Sonuç: Çalışmamızda eş zamanlı mutasyonların ilaç direnciyle ilişkili olduğu bildirilse de bazı hastalarda hedefe yönelik tedaviler hala etkili olabileceği gösterildi. Kemoterapi ise eş zamanlı mutasyonları olan birinci basamak hastalarda çok düşük etkinlik gösterdi. Bu heterojen ve nadir hasta popülasyonunda daha fazla kolektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, EGFR mutasyonu, ALK füzyonu, Çoklu mutasyonlar

Resim-1



Genetic Alteration	Positive (n)	Negative (n)	N/A (n)
EGFR mutation	37	27	-
ALK fusion	21	43	-
ROS-1 fusion	12	52	-
BRAF mutation	5	53	6
MET mutation	3	45	14
MET amplification	8	36	14
RET amplification	2	46	15
HER-2 mutation	3	46	15
NTRK fusion	-	41	23
RAS mutation	10	41	13
PIK3CA mutation	5	41	18
FGFR mutation	3	41	20

N/A: Not Available, n: Number of Patients

Hasta popülasyonunda genetik değişikliklerin dağılımı

Resim-2

Table-2: The treatment definition of EGFR mutated patients according to lines.

	First line (n)	PFS (months)	Second line (n)	PFS (months)	Third line (n)	PFS (months)
Chemotherapy	12	4	4	3	7	2
Erlotinib	16	17	4	7	-	-
Gefitinib	1	N/A	-	-	-	-
Crizotinib	-	-	2	5	1	N/A
Afatinib	5	10	1	9	1	N/A
Alectinib	1	N/A	1	18	1	19
Brigatinig	-	-	-	-	1	5
Osimertinib	1	N/A	7	17	1	6
Other targeted	-	-	1	8	1	4
Total	36		20		13	

N/A: Not Available, n: Number of Patients

EGFR ve ek mutasyon olan hastaların tedavi durumları

Resim-3

Table-3: The treatment types and PFS time in patients who had both EGFR mutation and ALK alterations.

	First line (n)	PFS (months)	Second line (n)	PFS (months)	Third line (n)	PFS (months)
Chemotherapy	4	4,5	-	-	-	-
Erlotinib	1	42	-	-	-	-
Gefitinib	-	-	-	-	-	-
Afatinib	1	10	-	-	1	N/A
Crizotinib	-	-	2	5	-	-
Alectinib	1	N/A	1	18	1	19
Osimertinib	-	-	-	-	-	-
Brigatinib	-	-	-	-	1	5
Other targeted	-	-	1	8	-	-
Total	7		4		3	

N/A: Not Available; n: Number of Patients

EGFR ve ALK değışiklikleri olan hastaların tedavi yanıtları

Resim-4

Table-4: The treatments and PFS time according to treatment and line in patients wit ALK alterations and co-mutations.

	First line (n)	PFS (months)	Second line (n)	PFS (months)	Third line (n)	PFS (months)
Chemotherapy	9	3	1	6	-	-
Erlotinib	1	42	-	-	-	-
Gefitinib	-	-	-	-	-	-
Afatinib	1	10	-	-	1	N/A
Crizotinib	1	N/A	4	5	-	-
Alectinib	4	6	2	18	1	19
Osimertinib	-	-	-	-	-	-
Brigatinib	2	4	1	12	1	5
Lorlatinib	2	3	2	3	1	N/A
Other targeted	-	-	1	8	1	N/A
Total	20		11		5	

ALK füzyonu ve diğeri genetik anormallikleri taşıyan hastaların tedavi sonuçları