

**EGFR MUTANT METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİNDE BİRİNCİ BASAMAK OSİMERTİNİB TÜRKİYE VERİSİ:
TOG ÇALIŞMASI**

Bahadır Köylü¹, Cevat İlteriş Kıkılı¹, Fatih Kemik¹, Harun Muğlu², Özde Melisa Celayır^{3, 4}, Orçun Can³, Hakan Kosku⁵, Teoman Şakalar⁶, Bala Başak Öven⁷, Selami Bayram⁸, Yağmur Karaman⁹, Duygu Ercan Uzundal¹⁰, Ömer Ekinci¹¹, Taha Koray Şahin¹², Abdullah Sakin¹³, Metin Kanitez¹⁴, Kezban Nur Pilancı¹⁵, Nilüfer Avcı¹⁶, Pınar Gürsoy¹⁷, Serkan Menekşe¹⁸, Engin Kut¹⁸, Erkan Arpacı¹⁹, Ahmet Özveren²⁰, Gamze Serin Özel²¹, Emine Türkmen²², Nail Paksoy¹³, Elif Şahin²³, Öztürk Ateş²⁴, Deniz Tural¹, Şeyda Gündüz¹, Şahin Laçın¹, Didem Tunalı¹, Ahmet Bilici², Ömer Fatih Ölmez², Gökhan Demir³, Başak Oyan Uluç^{3, 4}, Burak Bilgin⁵, Mehmet Ali Nahit Şendur⁵, Erdem Çubukçu⁹, Ozan Yazıcı¹⁰, Taner Korkmaz³, Burak Yasin Aktaş¹², Ferhat Ekinci²², Gamze Gököz Doğu²¹, Bülent Karabulut²⁰, Mustafa Özdoğan⁸, Perran Fulden Yumuk^{1, 14}, Nil Molinas Mandel^{1, 14}, Fatih Selçukbiricik¹

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Medipol Mega Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

³Acıbadem Maslak Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

⁴Acıbadem Altunizade Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

⁵Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara

⁶Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

⁷Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁸Memorial Antalya Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Antalya

⁹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

¹⁰Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

¹¹Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

¹²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

¹³Medipol Bahçelievler Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

¹⁴Amerikan Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

¹⁵Memorial Bahçelievler Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

¹⁶Medicana Bursa Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Bursa

¹⁷Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

¹⁸Manisa Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Manisa

¹⁹Özel Adatıp Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Sakarya

²⁰Acıbadem İzmir Kent Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İzmir

²¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

²²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Manisa

²³Kocaeli Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Kocaeli
²⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Bu çalışmada, birinci basamak tedavide tek ajan osimertinib alan EGFR mutant metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında osimertinibin etkinlik ve güvenliliğinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çok merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak, 1 Haziran 2018–31 Aralık 2024 tarihleri arasında EGFR mutant metastatik KHDAK tanısıyla birinci basamak tedavide osimertinib alan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 106 hasta dahil edildi (%61.3 kadın). Ortalama ($\pm$ standart sapma) yaş 59.7 ($\pm$ 12.7) olup hastaların %66'sı daha önce sigara kullanmamıştı. Yetmiş hastada (%66.0) exon 19 delesyonu (E19del), 30 hastada (%28.3) exon 21 L858R mutasyonu (E21L858R), iki hastada (%1.9) de novo T790M mutasyonu ve dört hastada (%3.8) nadir mutasyonlar mevcuttu. Tanı anında en sık metastaz yeri beyindi (%38.7). Tüm grupta, E19del grubunda ve E21L858R grubunda objektif yanıt oranları sırasıyla %90.6 (tam yanıt %19.8), %94.2 (tam yanıt %22.9) ve %83.4 (tam yanıt %13.3) saptandı. Median 19.3 ay (IQR 15.5–23.0) takip süresi sonunda median progresyonsuz sağkalım (PFS) 16.8 ay (%95 CI 12.1–21.4) olup E19del grubunda E21L858R grubuna kıyasla PFS anlamlı şekilde daha uzun saptandı (median PFS 23.6 vs. 11.7 ay, $p<0.001$).

E21L858R mutasyonu (OR=2.02 [%95 CI 1.13–3.62], $p=0.018$) ve tanıda adrenal metastaz varlığının (OR=3.02 [%95 CI 1.35–6.77], $p=0.007$) progresyonsuz sağkalımın bağımsız prediktörleri olduğu saptandı. Progresyon saptanan hastaların %54.8'inde oligoprogresyon mevcuttu; oligoprogresyon durumunda radyoterapi uygulanmasının, osimertinib tedavisinde kalma süresinde median 7.8 ay (%95 CI 5.1–10.5) uzama sağladığı saptandı.

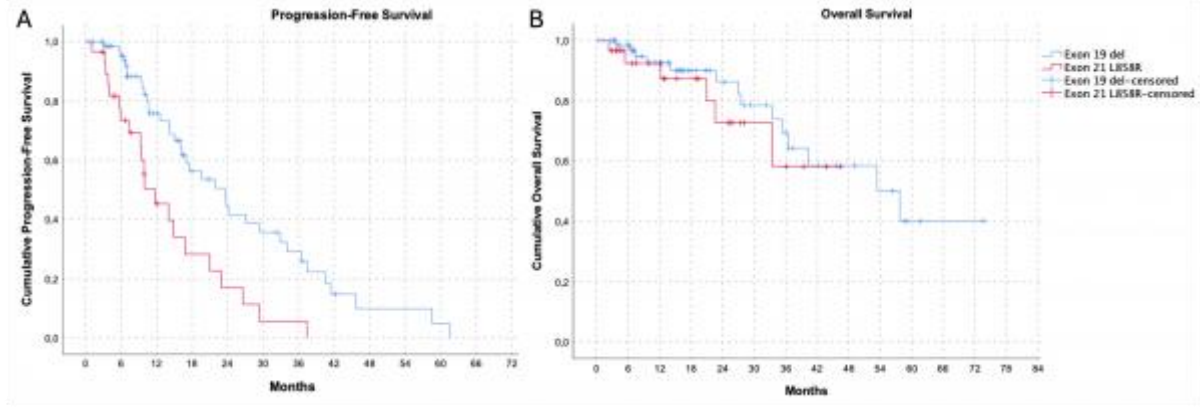
Progresyonda üç hastada (%2.8) küçük hücreli akciğer kanserine transformasyon, bir hastada (%0.9) ALK rearranjanı tespit edildi. Tüm grupta median genel sağkalım 53.4 ay (%95 CI 33.5–73.2) olup 18 aylık genel sağkalım oranı %89.9 $\pm$ 3.5'ti. Hastaların %53.8'inde herhangi bir derecede, %6.6'sında grad $\geq$ 3 osimertinib ilişkili advers etki görüldü.

Sonuç: Gerçek yaşam verileri, osimertinibin birinci basamak tedavideki etkinliğini ve güvenliliğini desteklemektedir. Exon 19 delesyonu olanlarda exon 21 L858R mutasyonu olanlara kıyasla osimertinibin etkinliği daha belirgindir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, osimertinib

Resim Açıklaması: Exon 19 delesyonu olan grupla exon 21 L858R mutasyonu olan grup arasında (A) Progresyonsuz sağkalımın karşılaştırılması (Exon 19

delesyonu, median PFS 23.6 [%95 CI 15.4-31.8] ay; exon 21 L858R, median PFS 11.7 [%95 CI 6.3-17.2] ay; Log-Rank test, $p<0.001$) (B) Genel sağkalımın karşılaştırılması (Exon 19 delesyonu, median OS 57.7 [%95 CI 33.7-81.8] ay; exon 21 L858R mutasyonu, median OS, NR; Log-Rank test, $p=0.48$)



Tablolar

Progresyonsuz Sağkalım İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

	Univariate, OR (%95 CI)	P değeri	Multivariate, OR (%95 CI)	P değeri
Yaş (<60 vs. ≥60)	0.94 (0.56-1.58)	0.82		
Cinsiyet (Erkek vs. Kadın)	1.04 (0.62-1.74)	0.89		
Sigara (Nonsmoker vs. Smoker)	1.37 (0.80-2.35)	0.26		
Rekürren Hastalık vs. De Novo Metastatik Hastalık	1.55 (0.66-3.65)	0.32		
EGFR Mutasyonu (Exon 19 del vs. Exon 21 L858R)	2.68 (1.52-4.70)	0.001	2.02 (1.13-3.62)	0.018
ECOG PS (0-1 vs. ≥2)	1.08 (0.53-2.20)	0.83		
Tamda Kranial Metastaz	1.03 (0.61-1.73)	0.92		

Tanıda Leptomeningeal Metastaz	1.40 (0.50-3.92)	0.53		
Tanıda Kemik Metastazı	1.68 (1.00-2.82)	0.052	1.54 (0.89-2.68)	0.13
Tanıda Karaciğer Metastazı	2.29 (1.05-4.96)	0.036	1.73 (0.74-4.04)	0.21
Tanıda Adrenal Metastaz	3.32 (1.53-7.18)	0.002	3.02 (1.35-6.77)	0.007
Tanıda Kontralateral Akciğer Metastazı	1.14 (0.60-2.15)	0.70		

Tüm Grupta ve EGFR Mutasyonlarına Göre Alt Gruplarda Yanıt Durumları

	Tüm Grup (n=106)	Exon 19 Delesyonu (n=70)	Exon 21 L858R Mutasyonu (n=30)
Tam Yanıt, n (%)	21 (19.8)	16 (22.9)	4 (13.3)
Parsiyel Yanıt, n (%)	75 (70.8)	50 (71.3)	21 (70.1)
Stabil Hastalık, n (%)	3 (2.8)	2 (2.9)	1 (3.3)
Progresif Hastalık, n (%)	7 (6.6)	2 (2.9)	4 (13.3)
Objektif Yanıt Oranı (ORR) (%)	90.6	94.2	83.4
Hastalık Kontrol Oranı (DCR) (%)	93.4	97.1	86.7