

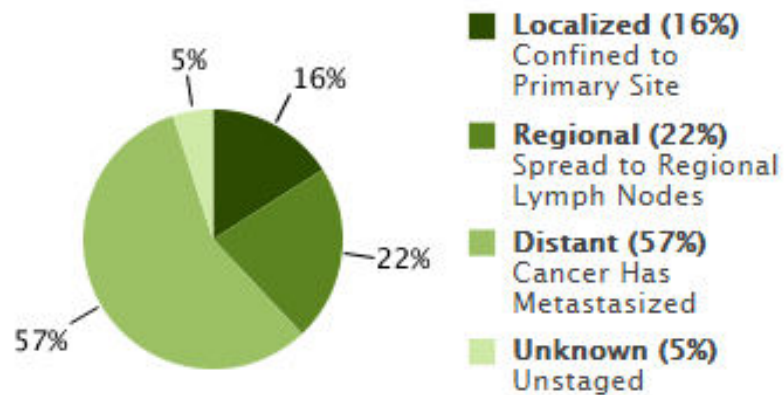
Vaka Sunumu
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde(KHDAK)
Hedefe Yönelik Tedavi Seçenekleri

Dr. Deniz Tural
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji

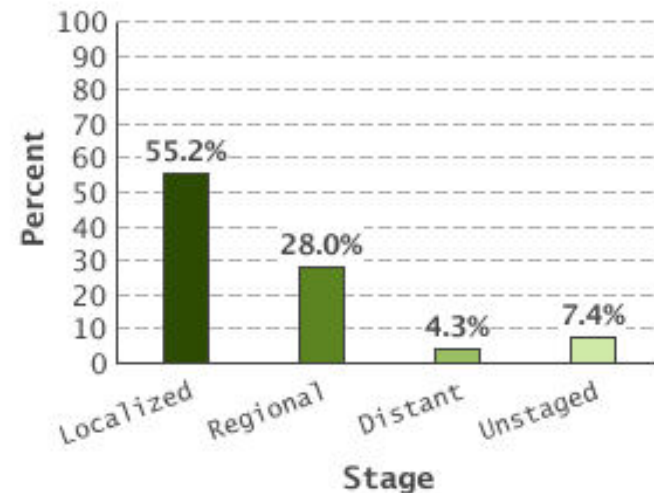
Akciğer Kanserinde İnsidans ve Mortalite

Percent of Cases & 5-Year Relative Survival by Stage at Diagnosis: Lung and Bronchus Cancer

Percent of Cases by Stage



5-Year Relative Survival



SEER 18 2006-2012, All Races, Both Sexes by SEER Summary Stage 2000

Metastatik KHDAK Tedavi

PLATİN BAZLI KEMOTERAPİK AJANLARIN

- Cevap oranları: %30–40
- Medyan sağkalım: 8–10 ay
- 1-yıllık sağkalım: %30–40

Metastatik KHDAAK Hedefe Yönelik Tedaviler

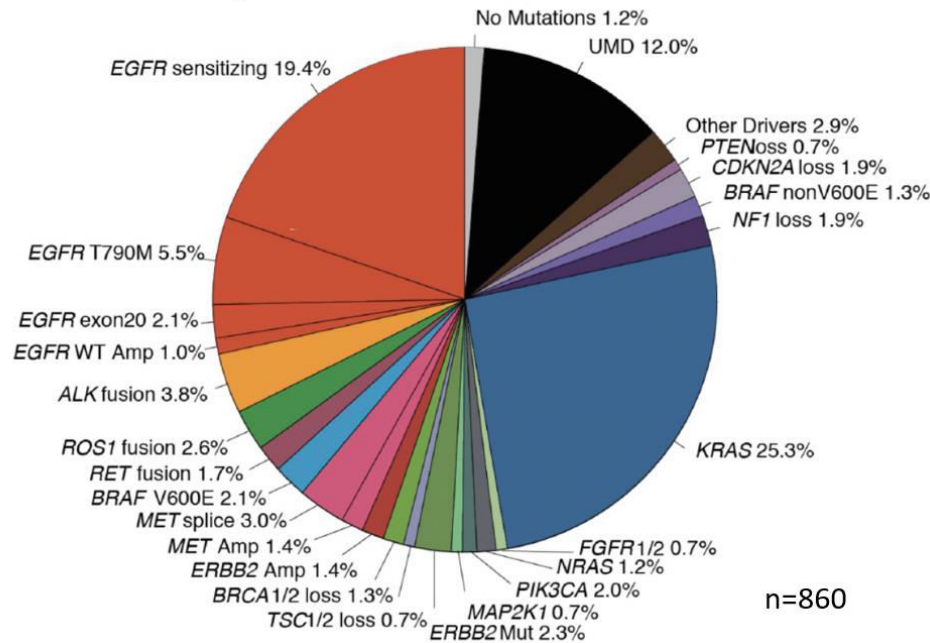
Target	IHC	Translocation	Amplification	Mutation
EGFR	No	No	No	YES
HER-2	No	No	No	YES
ALK	YES	YES	No	No
ROS-1	No	YES	No	No
KRAS	No	No	No	YES
BRAF	No	No	No	YES
RET	No	YES	No	YES
MET	No	No	No	YES
PDL-1	YES	No	No	No

Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler

Slayt Gösterisi - MTBLung21_Part1 - PowerPoint

Large panel NGS finds targets
of FDA-approved targeted drugs – *circa 2021*

MSK-IMPACT data, MSKCC



- ALK fusion 3.8%
- ROS1 Fusion 2.6%
- RET Fusion 1.7%
- BRAF V600E 2.1%
- MET Splice 3.0%
- MET Amp 1.4%
- ERBB2 Amp 1.4%
- ERBB2 Mut 2.3%

Courtesy of Marc Ladanyi, MD

Jordan EJ et al. *Cancer Discovery* 2017

Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer

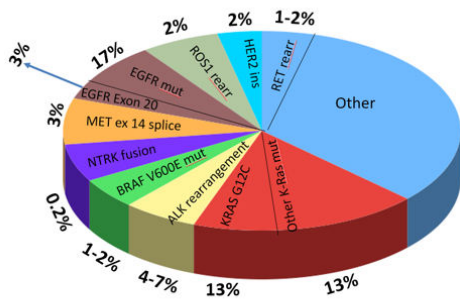
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TESTING RESULTS^{11,mm}

<i>EGFR</i> exon 19 deletion or L858R mutation positive	NSCL-20
<i>EGFR</i> S768I, L861Q, and/or G719X mutation positive	NSCL-23
<i>EGFR</i> exon 20 insertion mutation positive	NSCL-24
<i>KRAS</i> G12C mutation positive	NSCL-25
<i>ALK</i> rearrangement positive	NSCL-26
<i>ROS1</i> rearrangement positive	NSCL-29
<i>BRAF</i> V600E mutation positive	NSCL-31
<i>NTRK1/2/3</i> gene fusion positive	NSCL-32
<i>MET</i> ex14 skipping mutation positive	NSCL-33
<i>RET</i> rearrangement positive	NSCL-34
PD-L1 ≥50% and negative for actionable molecular biomarkers above	NSCL-35
PD-L1 ≥1%–49% and negative for actionable molecular biomarkers above	NSCL-36
PD-L1 <1% and negative for actionable molecular biomarkers above	NSCL-37

Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler

NSCLC: How to test for targets



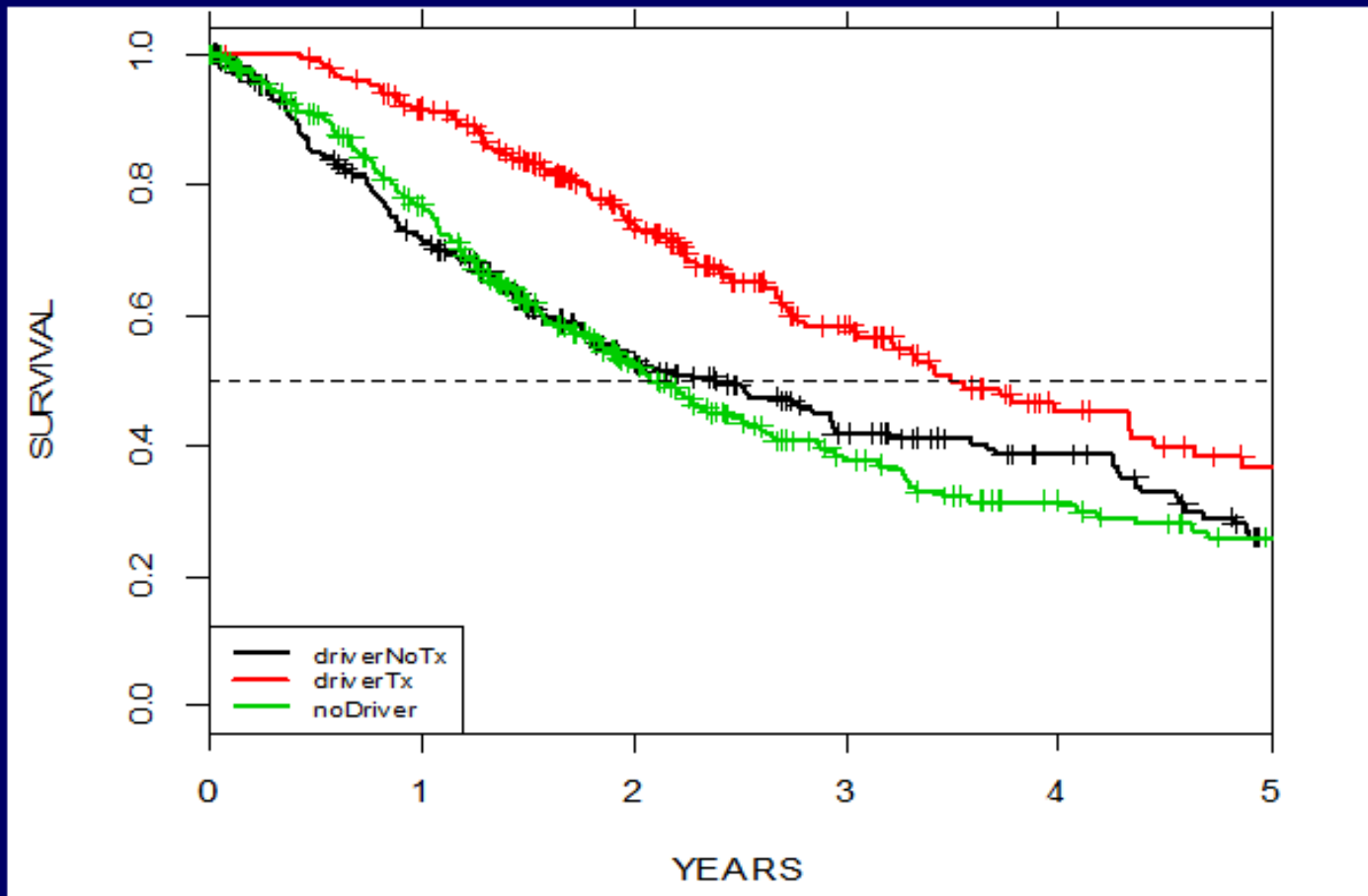
Target	Direct/hotspot seq	FISH testing	IHC staining	NGS DNA tumor seq	NGS plasma seq	NGS RNA tumor seq
KRAS mutations	++	-	-	++	+	++
EGFR mutations (including exon 20 insertions)	++	-	+/-	++	+	++
ALK rearrangements	-	++	+	+	+	++
ROS1 rearrangements	-	++	-	+	+	++
BRAF mutations (including V600E)	++	-	-	++	+	++
MET exon 14 mutation	+/-	-	-	++	+	++
HER2 mutations	++	-	-	++	+	++
RET rearrangements	-	++	-	+	+	++
MET amplification	-	++	+/-	+	+/-	+
NTRK rearrangements	-	++	-	+	+	++
PD-L1 Protein Expression	-	-	++	-	-	-
Turnaround time (optimistically)	1-3 days	1-3 days	1 day	7-14 days	7-10 days	7-14 days

- ++ Most sensitive
- + Less sensitive
- +/- Least sensitive (or technical limitations)
- Not appropriate

Courtesy of Joel W Neal, MD, PhD

Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler

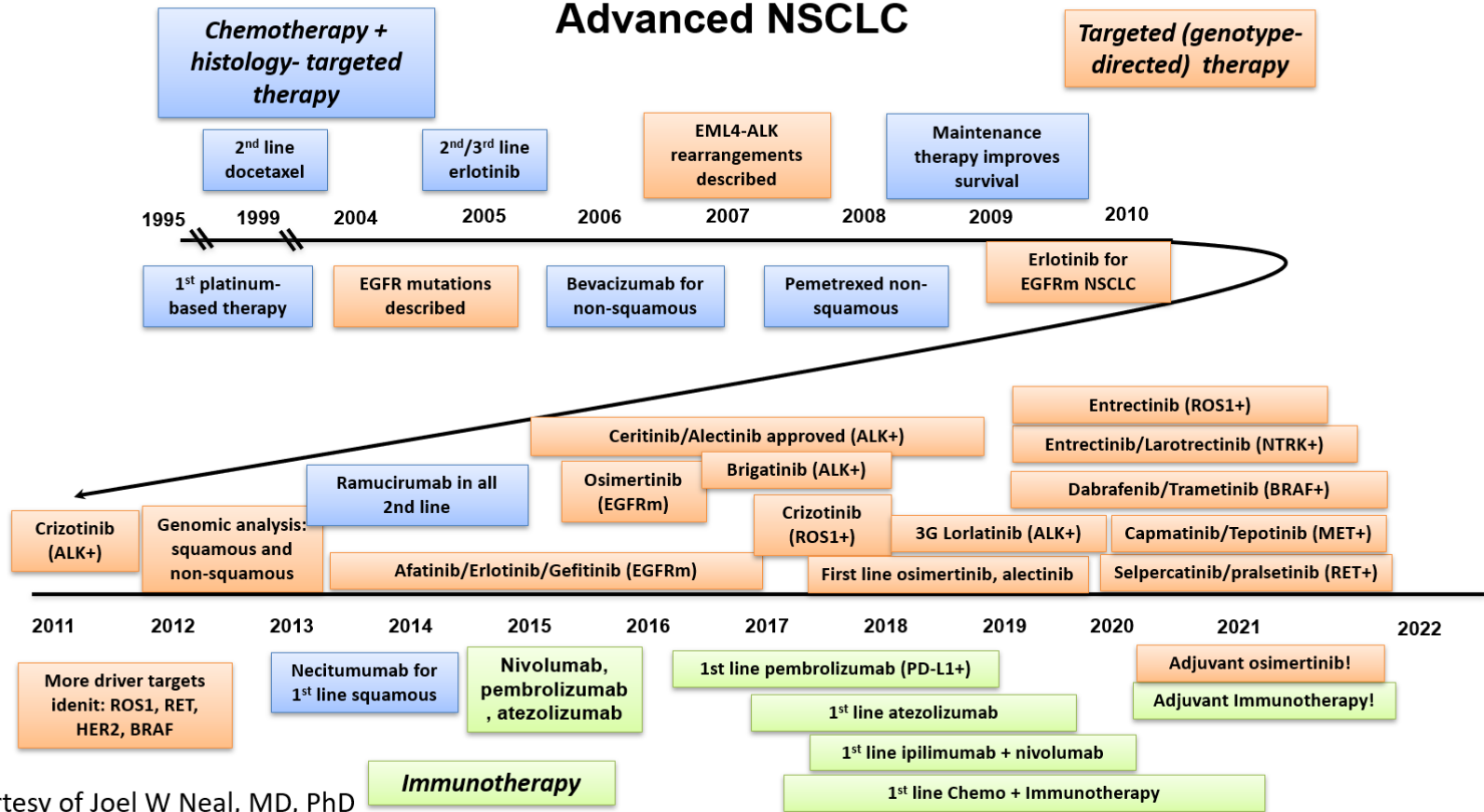
Lung Cancer Mutation Consortium I: Survival by Group



Metastatik KHDAK Tedavi Süreci

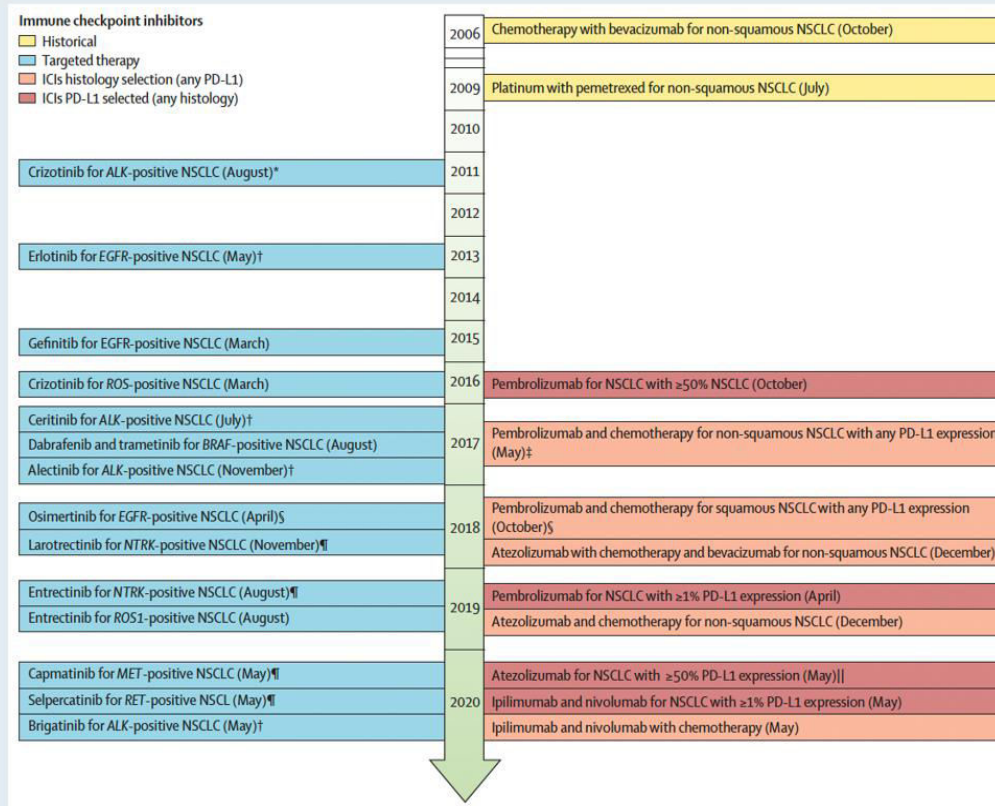
Slayt Gösterisi - MTBLung21_Part1 - PowerPoint

Major Milestones in the Treatment of Advanced NSCLC



Metastatik KHDAK Tedavi Süreci

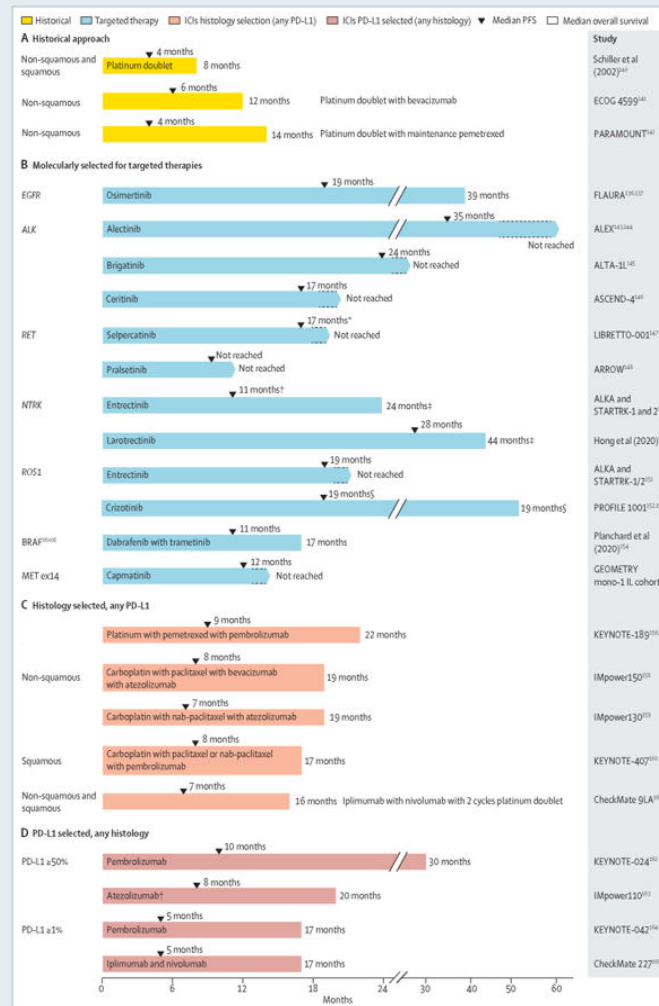
Timeline of Selected US Food and Drug Administration Drug Approvals for Patients with Treatment-Naïve Metastatic NSCLC



Thai AA et al. *Lancet* 2021;398:535-54.

Metastatik KHDAK Tedavi Süreci

Selected US FDA-Approved Therapies for Up-Front Treatment of Metastatic NSCLC

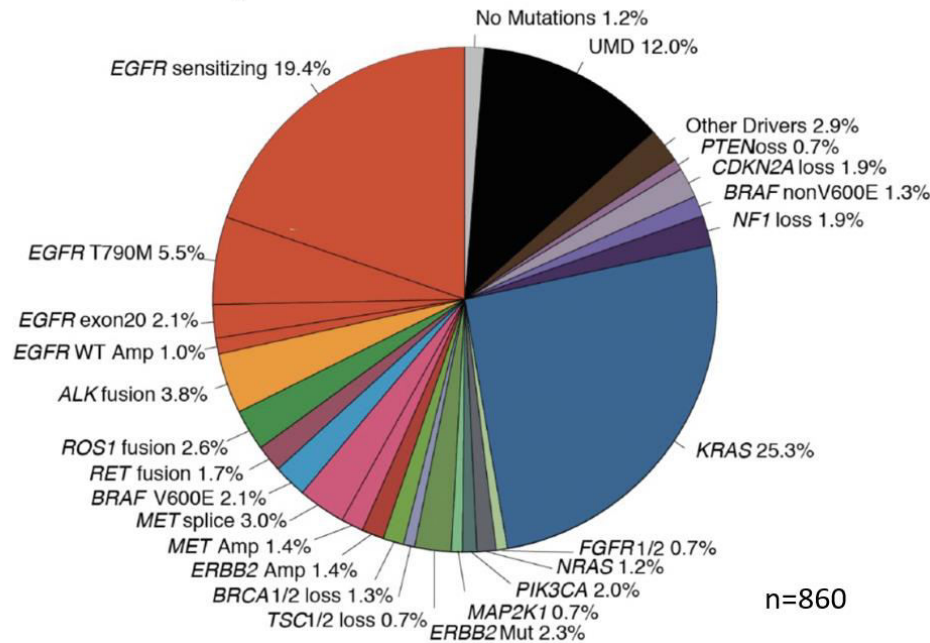


Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler

Slayt Gösterisi - MTBLung21_Part1 - PowerPoint

Large panel NGS finds targets
of FDA-approved targeted drugs – *circa 2021*

MSK-IMPACT data, MSKCC



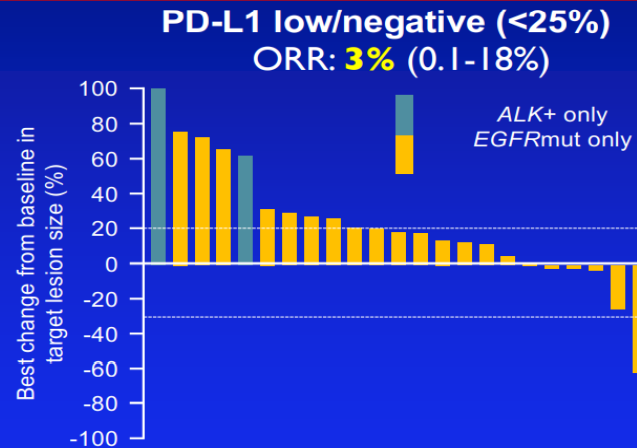
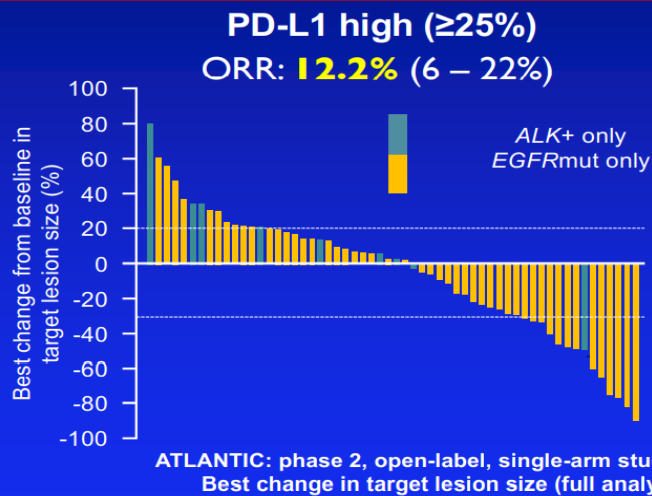
- ALK fusion 3.8%
- ROS1 Fusion 2.6%
- RET Fusion 1.7%
- BRAF V600E 2.1%
- MET Splice 3.0%
- MET Amp 1.4%
- ERBB2 Amp 1.4%
- ERBB2 Mut 2.3%

Courtesy of Marc Ladanyi, MD

Jordan EJ et al. *Cancer Discovery* 2017

Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler

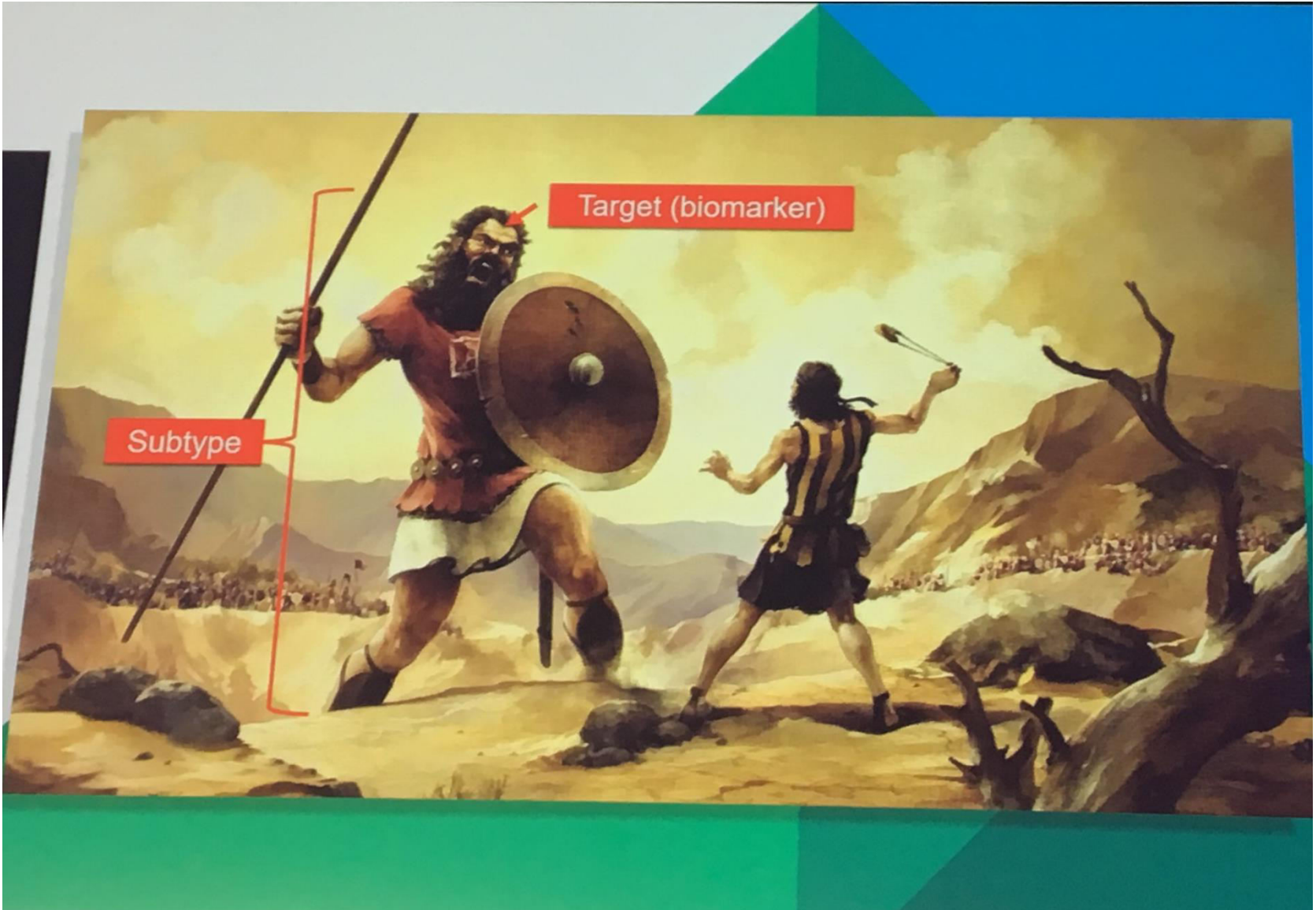
Caution with Single Agent PD-(L)1 in EGFR and Others PD-L1 selection for EGFRm for PD-(L)1 monotherapy



In KN010, CM057 and OAK, the **ONLY** subgroup that did **NOT** show superior survival with the PD-(L)1 inhibitor vs docetaxel was the patients with EGFR mutations

Garassino MC *et al.* Ann Onc 2017 28:S2
Lancet Oncol 2018

Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler



Vaka Sunumu

- 50 yaşında erkek hasta
- Elektrik kurumunda çalışıyor
- Bilinen hastalık öyküsü: Tip2 DM
- Aile öyküsü: Yok
- Sürekli kullandığı bir ilaç: Diaformin 2x1000 mg
- Operasyon öyküsü: Yok
- Sigara öyküsü: 15 yıl/paket
- Sol yan ağrısı ve ses kısıklığı ile 03/2018 tarihinde başvuruyor

04/2018 Toraks BT Raporu

Rapor Detay Bilgisi



SAYIN MESLEKTAŐIM;

Hastanıza yapılan kontrastsız toraks aksiyal BT incelemesinde;

Mediastinal ana vasküler yapılar normaldir.Kalp konfigürasyonu normaldir .

Trakea orta hattadır.

Trakea ve her iki ana bronő açıktır.

Mediastinal ya da hiler yerleşimli patolojik boyut artışı gösteren lenf nodu izlenmemiőtir.

Sol akciğer alt lob bazalda 33x36 mm santralinde kalite bulunan modüler opasite izlenmektedir.

Bunun dışında her iki akciğerde birkaç milimetrik nodül vardır.

Plevral kalsifikasyon, kalınlaşma veya effüzyon izlenmemiőtir.

Kemik yapılar doğal görünümündedir.

04/2018 Patoloji Raporu

ALINMA BİCİMİ: İİAB
KLİNİK ÖYKÜ: BT eşliğinde sol akciğer alt lob posterobazal segment yerleşimli 32 mm çapında kitleden İİAB yapıldı.
MATERYAL SAYISI: 2
BİYOPSİ MİKTARI: 32 MM
LOKALİZASYON: SOL AKCİĞER ALT LOB
İSTEM TARİHİ: 11/04/2018

MAKROSKOPİK BULGULAR:

TTF-1 pozitif, CK7 pozitif Akciğer Adeno ca ile uyumlu

SOL AKCİĞER ALT LOB POSTEROBAZAL SEGMENT, İİAB: ADENOKARSİNOM ile uyumlu bulgular.

EPİKRİZ:

İmmünohistokimyasal çalışma sonuçları primer akciğer adenokarsinomu lehinedir.

04/2018 PET-BT Bulguları

- ❑ Sol akciğer alt lob 3.5x3.5 cm primer tümör
- ❑ Subkarinal, sol hiler 1.7cm multiple LAP
- ❑ Mediastinoskopi : 4L ve 7 lenf istasyonu
TTF-1 ve CK-7 pozitif
- ❑ cT2A N2 M0 Akciğer adeno ca
- ❑ Definitif KRT tedavisi aldı

10/2019 Tarihinde Epilepsi Nöbeti

Klinik Bilgi: Akciğer Ca.

Paranasal sinüslerin ve bilateral mastoid sellülerin havalanmaları doğaldır.

Bulbus, mezensefalon, serebello vermiyan yapılar normal sınırlarda izlendi. Sistemler genişlikleri doğaldır.

Her iki lateral, 3 ve 4. ventrikül genişlikleri hastanın yaşı ile uyumludur.

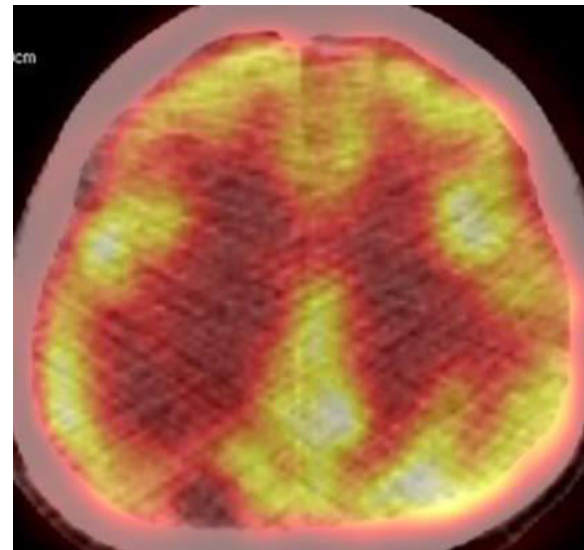
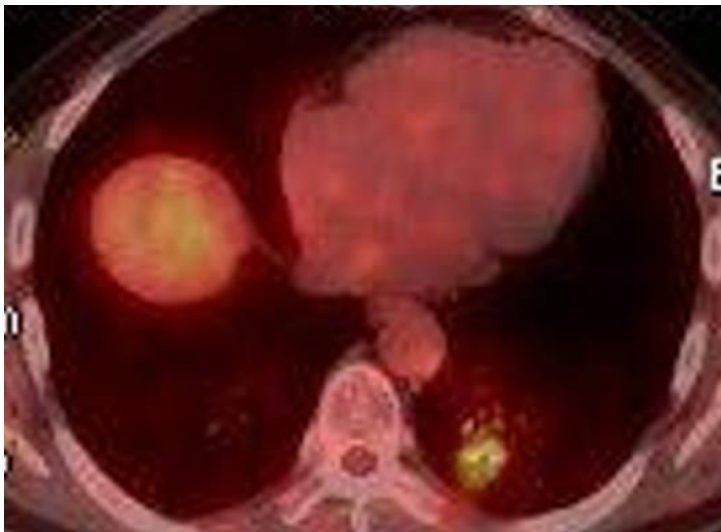
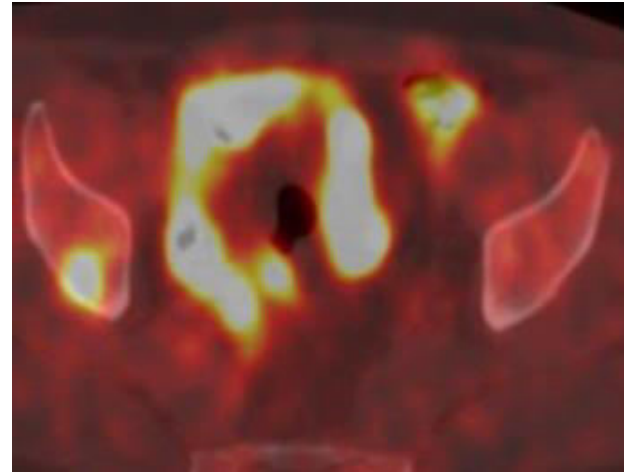
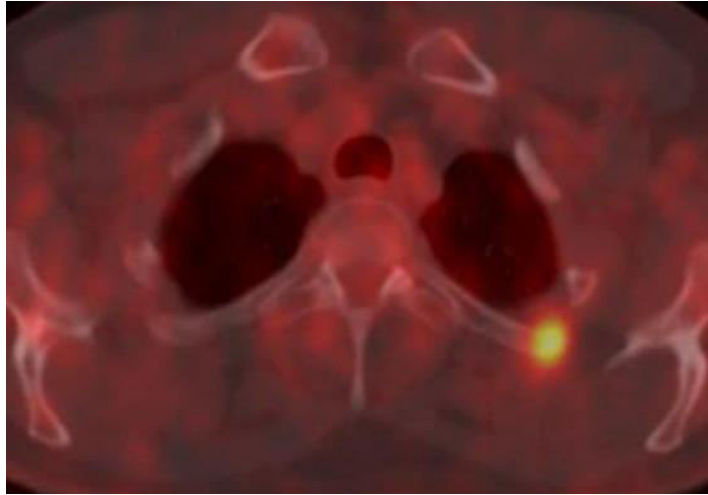
Her iki serebral ve serebellar hemisferlerde dağınık yerleşimli büyüğü verteks düzeyinde sağ serebral hemisfer frontal lobda yaklaşık 32x31 mm boyutlarında T2A-FLARA sekanslarda çevresel vazojenik ödemin eşlik ettiği multipl kitleler izlenmektedir. Tarif edilen lezyonlar post-kontrast serilerde periferik kontrastlanmaktadır. Ayrıca tarif edilen lezyonların bir kısmında T1A sekanslarda spontan hiperintens sinyal değişiklikleri dikkati çekmektedir. Ayrıca lezyonların bir kısmı duraya yakın izlenmekte olup post-kontrast serilerde bu düzeylerde durada yer yer hafif belirginleşmeler dikkati çekmektedir.

Bilateral silvian fissür ve konveksite sulkuslarının derinlik ve genişlikleri hastanın yaşı ile uyumludur.

Her iki bazal ganglion, talamuslar, internal-eksternal kapsül MR bulguları normal olarak izlendi.

Korpus kallozumun morfoloji ve sinyal intensite dağılımı tabiidir.

10/2019 Tarihi PET-CT



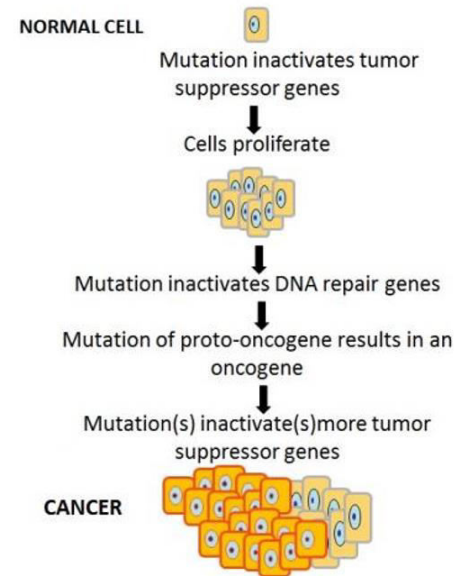
Metastatik KHDAK Hedefe Yönelik Tedaviler

- ❑ 50 yaşında erkek hasta, bilinen hastalık yok
- ❑ Evre III akciğer Adeno ca, definitif KRT(04/2018)
- ❑ 10/2019 Epileptik atak ile başvuruyor
- ❑ Multiple Kranial ve Kemik metastazları

Cancer is a Disease of the Genome

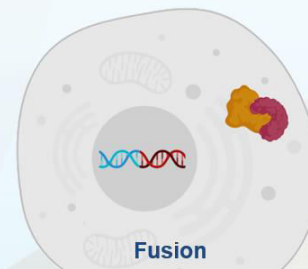
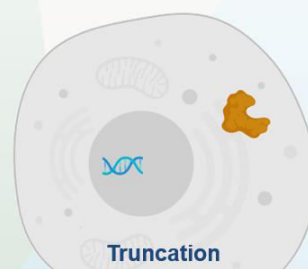
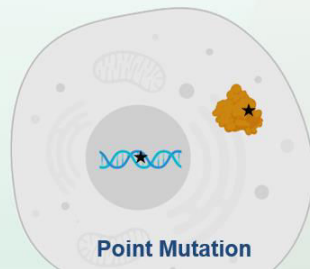
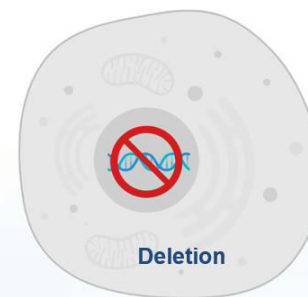
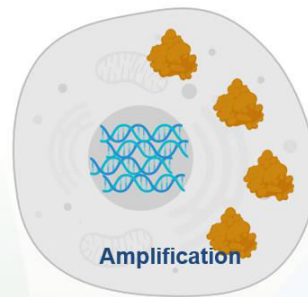
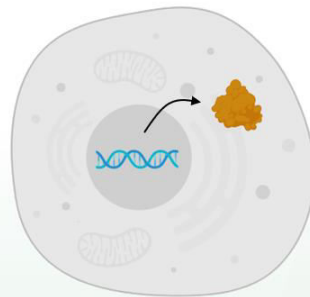
Tumorigenesis (aka carcinogenesis)

- Every type of cancer starts from a single cell (clone) with genetic mutations that confer a growth advantage over other cells (mutated cells divide and grow rapidly).
- Cancer causing mutations can occur in various classes of genes involved in cell growth and DNA repair including:
 - Oncogenes
 - Tumor Suppressor Genes
 - DNA Repair Genes
 - Cell cycle checkpoint genes
 - Cell death genes
 - Cell growth genes
 - Cellular differentiation genes
 - Cellular senescence genes
 - Metastasis/invasion genes



Courtesy of Andrew J McKenzie, PhD

Types of Genetic Alterations (aka: mutations)



Amplification

Deletion

HER2

MMR

Point Mutation

Truncation

Fusion

EGFR

BRCA1/2

ALK/ROS1/RET

Courtesy of Andrew J McKenzie, PhD

10/2019 Moleküler Test Sonucu

ALK ile ilgili bilgi:

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK))2. kromozomun kısa kolunda inversiyon şeklinde meydana gelen ALK yeniden düzenlenmesi -inv(2) (p211p23)-, EML4-ALK füzyon onkogeninin gelişimine sebep olur. ALK yeniden düzenlenmeleri nadiren TFG ve KIP5B başka paternlerle füzyon şeklinde de gelişebilir. ALK yeniden düzenlenmelerine sıklıkla sigara kullanmayan, ya da az sigara içen ancak EGFR KRAS mutasyonu göstermeyen kişilerde rastlanır. Vysis ALK break-apart probu testi, ALK kinaz inhibitörü tedavisini alabilecek ALK(+) KHDAK hastaları belirleyebilmek üzere düzenlenmiştir.

1)- ALK İmmunhistokimyasal inceleme için kullanılan antikor:

D5F3 1/200 dilüsyon

ALK için uygulanan immunhistokimyasal boyanma sonuçları :

- ALK için tümör hücrelerinde %100 sitoplazmik kuvvetli pozitif boyanma saptanmıştır.

İMMUNHİSTOKİMYASAL SONUÇ : ALK POZİTİF (+)

2- FISH YÖNTEMİ:

Uygul. Prob/loküs : Abbott-Vysis LSI ALK Break Apart Rearrangement FDA onaylı Probe (2p23)

Değerlendirme (Break-Apart) S.Orange + S.Green

Değer. Hücre sayısı : 50 hücre

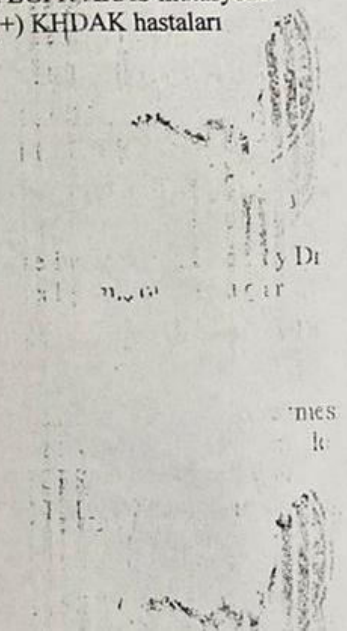
Pozitif Hücre (%) : %78 (39 hücrede break apart görüldü)

Kontrol değer (%) : %15

Çalışılan Laboratuvar : C.T.F. FISH Laboratuvarı

SONUÇ : FISH uygulamasında yeni gen düzenlenmesi GÖZLENDİ.

ALK YENİ GEN DÜZENLENMESİ: POZİTİF.



ANAPLASTİK LENFOMA KİNAZ

ALK+'lığı;

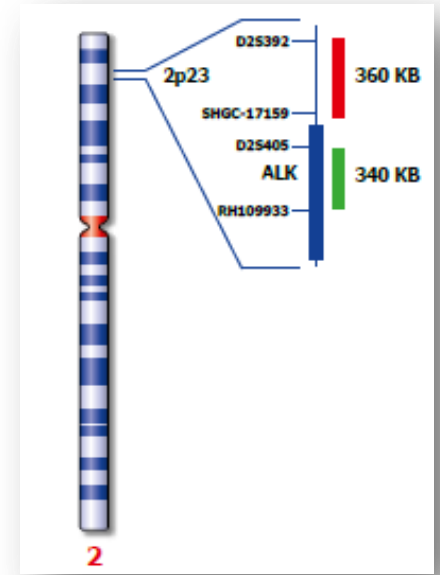
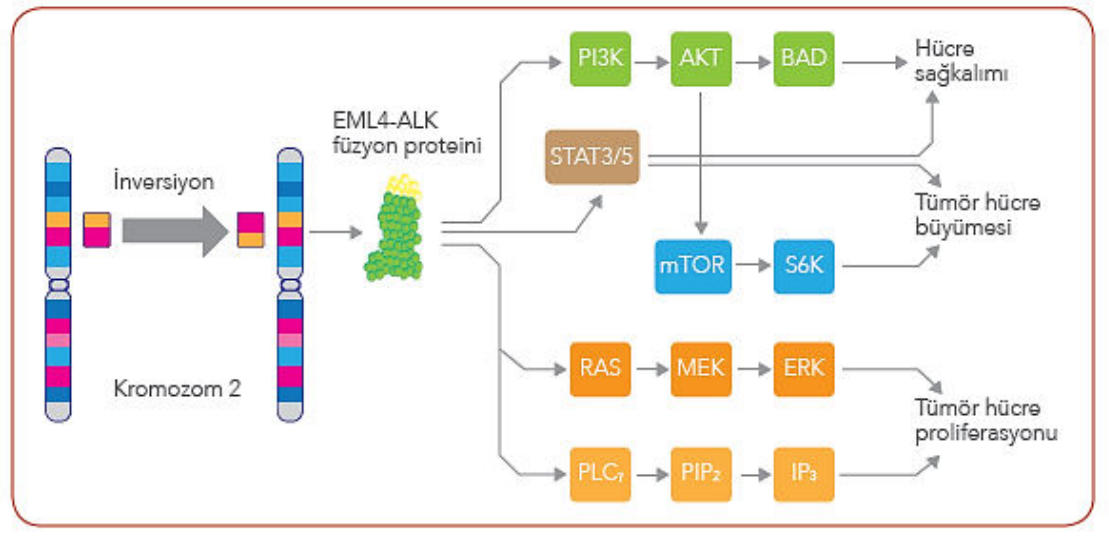
- Tüm KHDAK' de yaklaşık **% 3-8 oranında**
- Tüm adenokarsinomlar, **sigara içmemiş % 22**
- Tüm adenokarsinomlar, **sigara içmemiş ve EGFR (-) % 33** görülmektedir.

ALK+ KHDAK bazı subgruplarda daha sık görülmektedir;

- Non-skuamöz histoloji
- Sigara içmeyen hastalar
- Genç hastalar
- Kadın cinsiyet
- EGFR veya KRAS WT hastalar

ANAPLASTİK LENFOMA KİNAZ

- ALK geni 2. kromozomda yer alır
- En sık görülen ALK yeniden düzenlenmesi ALK ile EML4 arasındadır
- EML4 - ALK füzyon proteininin transmembran domaini yoktur ve yapısal olarak aktiftir



EML-4= ekinoderm microtubule-associated protein like 4 Soda M et al, Nature, 2007

Kılavuzlar - CAP / IASLC

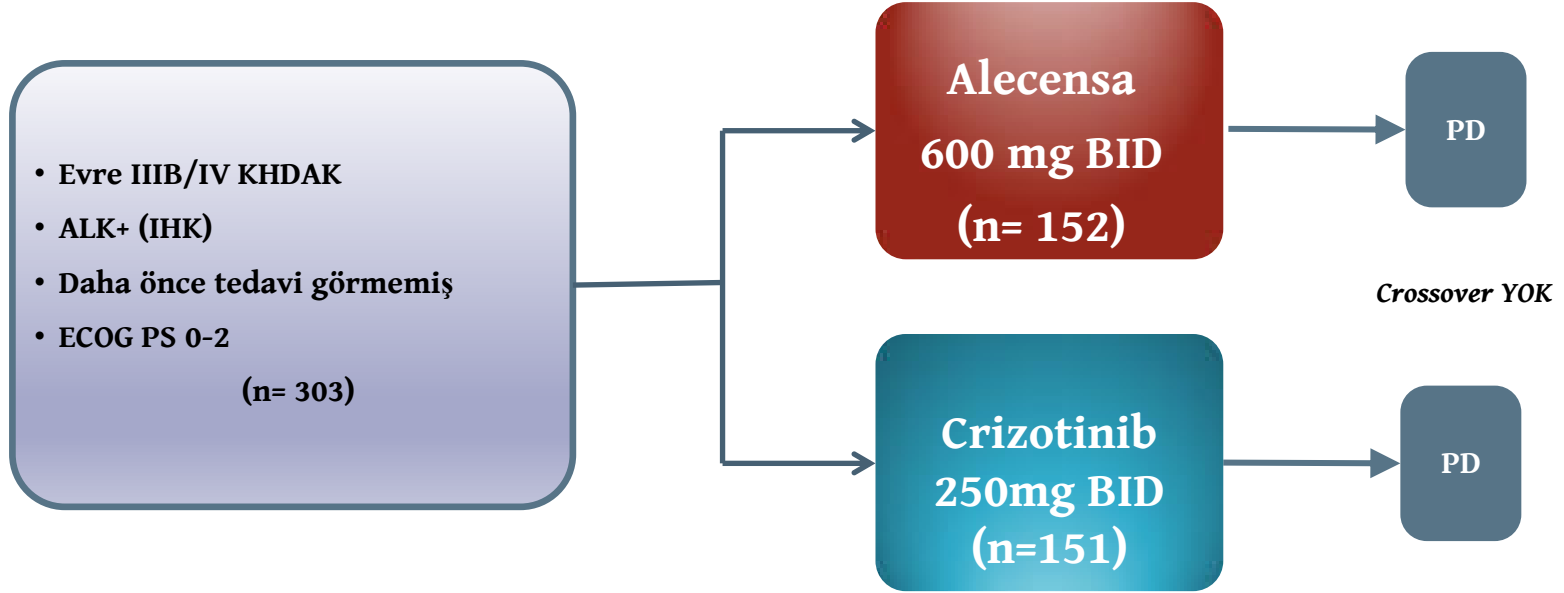


**Tüm
adenokarsinomlarda**
klinik karakteristiklere
bakılmaksızın
ALK testi
önerilmektedir.

Sınırlı materyallerde
adenokarsinom
olasılığı tamamen
dışlanamadığında
(özellikle sigara
içmemiş genç
hastalarda) ALK **test**
edilebilir.

ALK testi
primer / metastatik
tümör örneklerinin
her ikisinden de
çalışılabilir.

Alex Çalışma Tasarımı



Primer sonlanım noktası

- PFS (Araştırmacı değerlendirmesine göre)

Sekonder sonlanım noktası

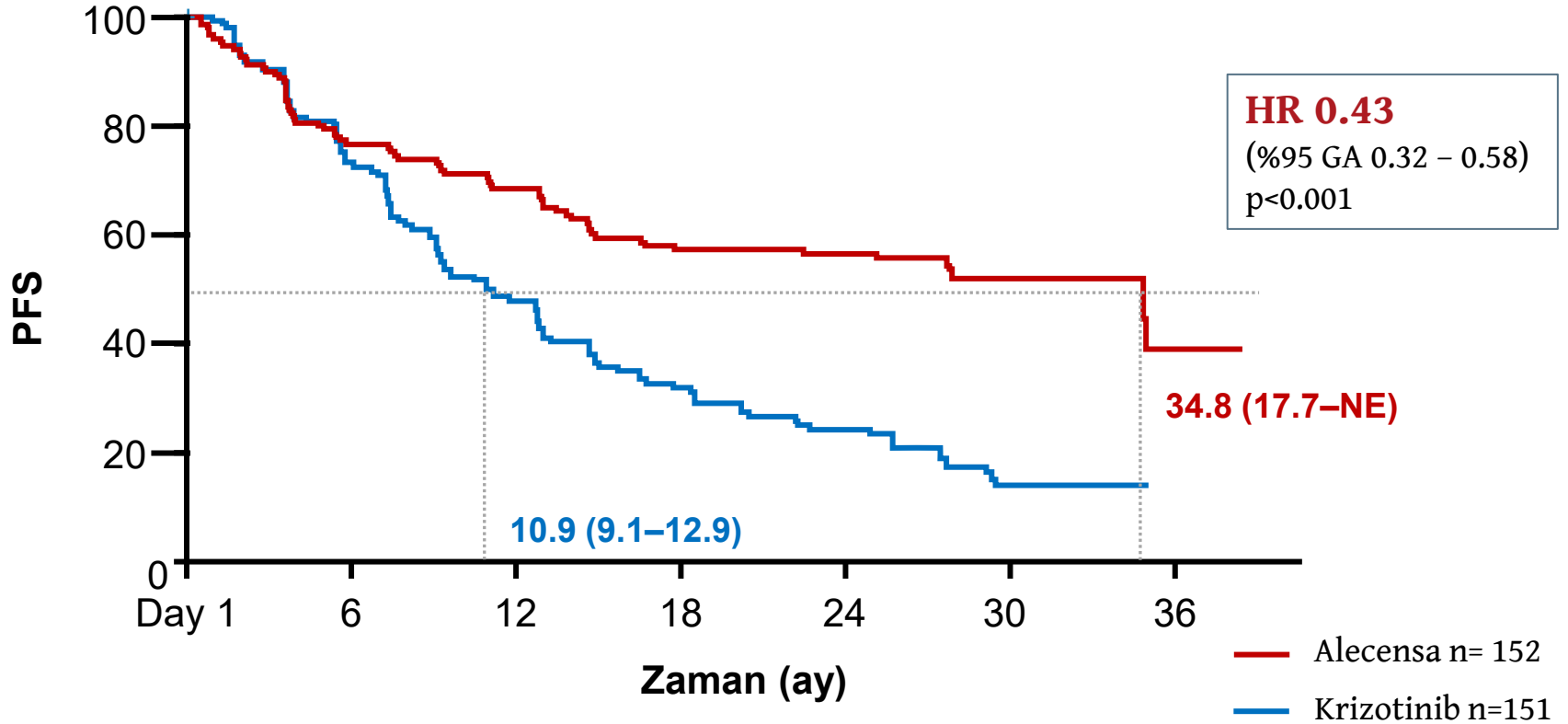
PFS (Bağımsız değerlendirmeye göre), OS, ORR, DOR, MSS TTP, MSS ORR, MSS DoR, Güvenlilik

Stratifikasyon faktörleri

- ECOG PS
- Irk
- MSS metastaz varlığı

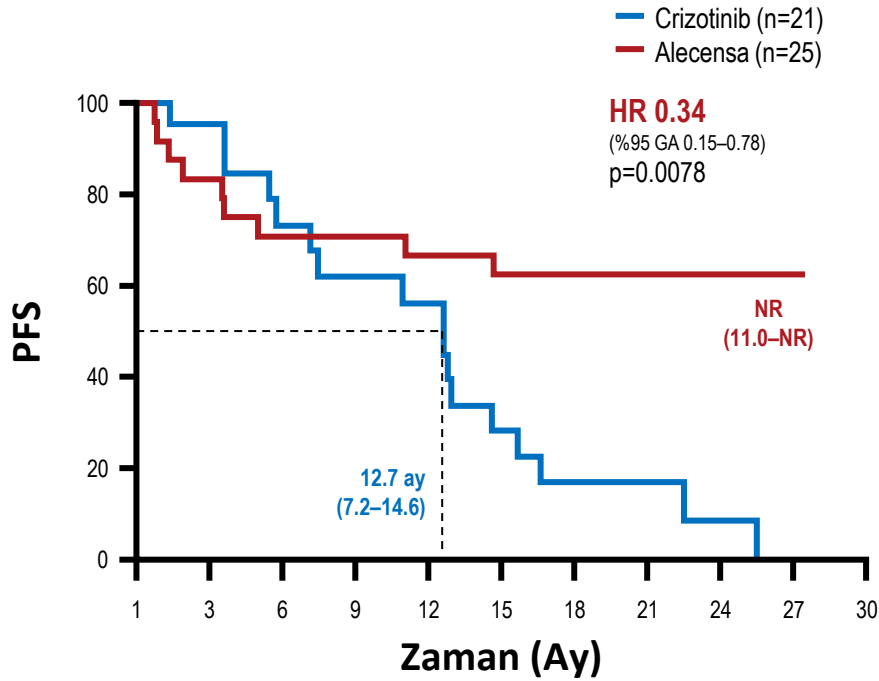
Alecensa ile progresyon riskinde % 57 azalma

Alecensa ile PFS yararı (Araştırmacı değerlendirmesine göre)

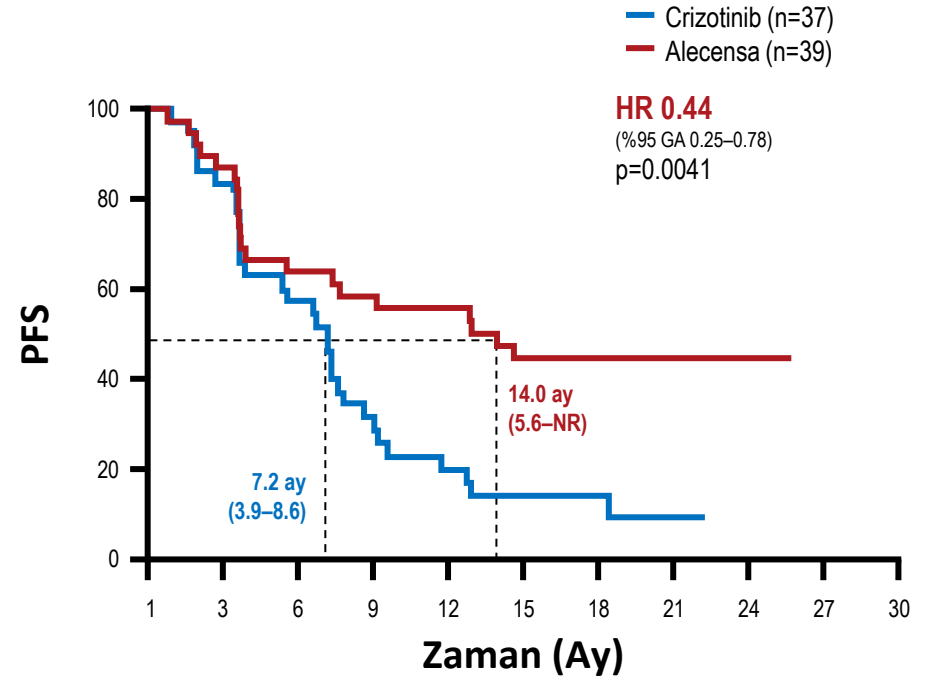


Alecensa, RT öyküsünden bağımsız olarak PFS yararı sağlar

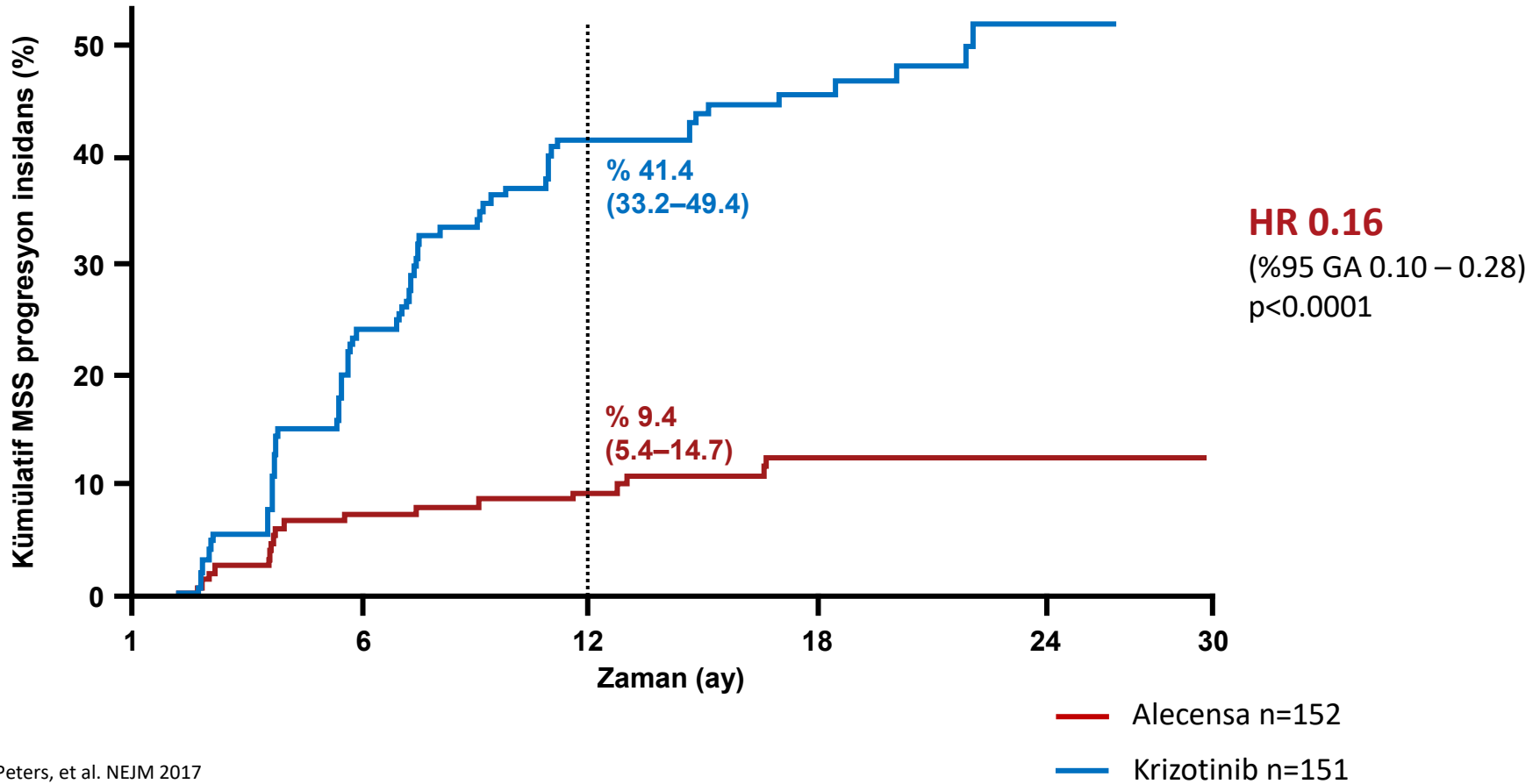
RT öyküsü olan hastalar



RT öyküsü olmayan hastalar



Alecensa ile MSS progresyon riskinde 4 kat azalma



11/2019 Tarihinde

☐Kraniyal ve Kemik Lezyonlarına SBRT

☐Alecensa 2x600 mg gün

☐Zoledronik asit 4 mg/3 ay

06/2021 Kraniyal MR

Hastanızın Yapılan Kontrastlı Kranium MR incelemesinde:

Teknik: sagittal planda se t1, aksiyal planda se t1, tse t2, flair, koronal planda tse t2
lv. Gd-dtpa sonrası aksiyal ve koronal planda se t1 a
B=1000 deęerinde dag ve adc haritası

Bulgular:

Paranasal sinüslerin ve bilateral mastoid sellülerin havalanmaları doğaldır.

Bulbus, mezensefalon, serebello vermiyan yapılar normal sınırlarda izlendi. Sistemler genişlikleri doğaldır.

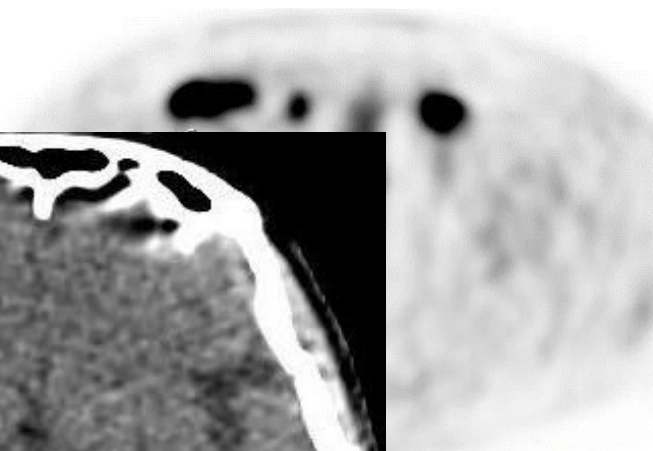
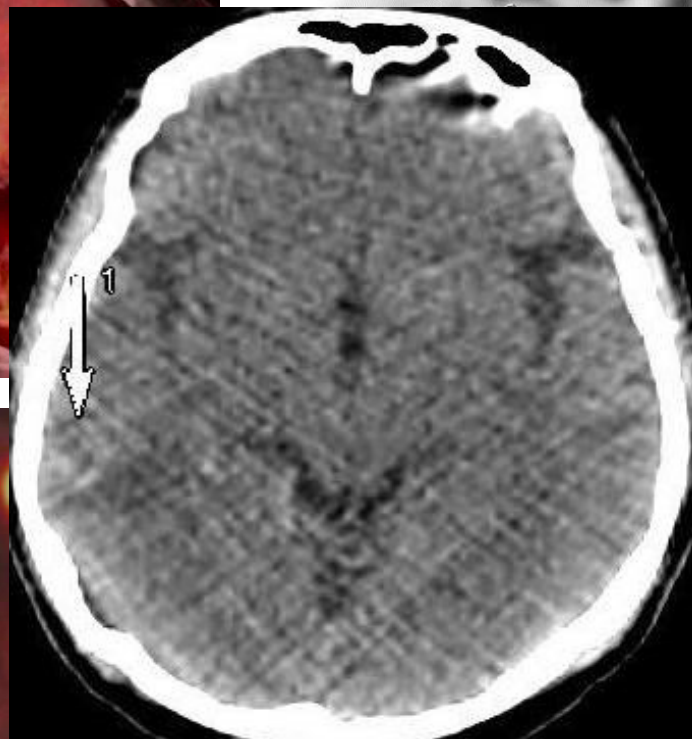
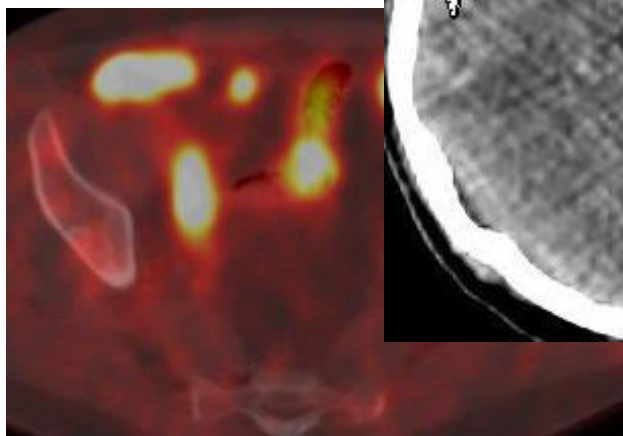
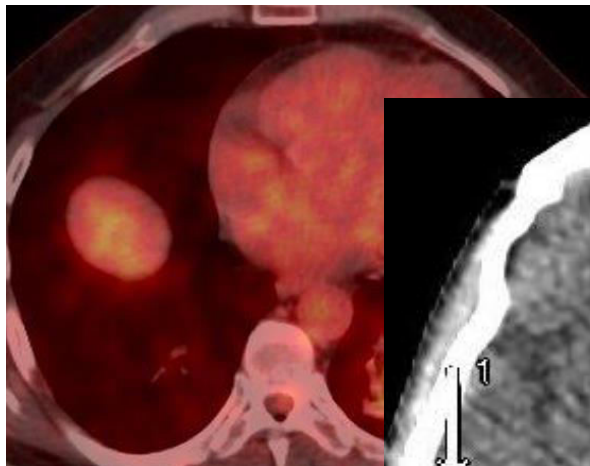
Her iki lateral, 3 ve 4. ventrikül genişlikleri hastanın yaşı ile uyumludur.

Sağ temporal lobda aksiyel düzlemde en geniş yerinde 10x9.5 mm, sağda parietal lob posteriorunda subkortikal alanda yaklaşık 13x6 mm ve frontal lobda yaklaşık 14x7 mm boyutlarında T1A sekanslarda heterojen yer yer milimetrik hiperintens sinyal değişikliği içeren, T2A sekanslarda yine heterojen sinyal özelliğinde periferal vazojenik ödemin eşlik ettiği kitleler izlenmektedir. Tarif edilen lezyonlarda postkontrast seride belirgin kontrastlanma saptanmamıştır (hemorajik met?).

Korpus kallozumun morfoloji ve sinyal intensite dağılımı tabiidir.

Ekim 2020 tarihli inceleme ile karşılaştırıldığında tarif edilen lezyonların boyut ve morfolojide anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte eski tarihli incelemede sağ oksipital lobda izlenen lezyon güncel incelemede vizualize edilemedi.

06/2021 PET-CT



06/2022 Kraniyal MR

Bulbus, mezensefalon normal sınırlarda izlendi. Sistemler genişlikleri doğaldır. **Serebellar vermiyan folyalar hafif belirgindir.**

4. ventrikül genişliği hastanın yaşı ile uyumludur. **Bilateral serebral hemisferik sulkusların, lateral ventriküllerin ve 3. ventrikülün genişlikleri senil serebral atrofiye sekonder artmıştır.**

Sol serebellar hemisferde postkontrast koronal görüntülerde yaklaşık 4 mm çaplı periferel kontrastlanan FLAIRA sekanslarda net demarke edilemeyen lezyon izlenmektedir. Ayrıca sağ serebellar hemisferde ve vermiste benzer morfolojide büyüğü 4.5mm çaplı iki adet kitle mevcuttur.

Her iki temporoooksipital lob medial düzeylerinde sağda 7.5 mm, solda 7 mm çaplı postkontrast serilerde periferel kontrastlanan lezyonlar ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlenmektedir.

Sağ parietal lob posteriorunda kortikosubkortikal düzeyde 15x5 mm boyutlarında T1A sekanslarda içerisinde milimetrik silik hiperintens sinyal değişikliklerinin izlendiği, postkontrast serilerde periferel kontrastlanan lezyon izlenmektedir.

Bilateral periventriküler derin ak maddede ve her iki korpus kallozum splenim düzeylerinde T2A - FLAIRA sekanslarda belirgin hiperintens sinyal değişiklikleri mevcuttur.

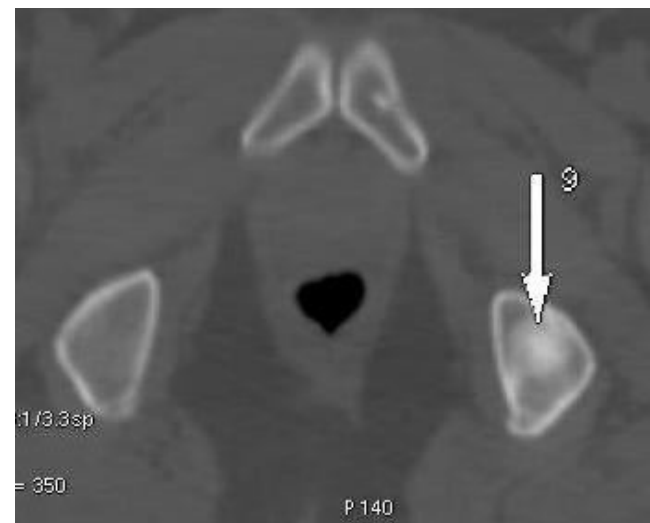
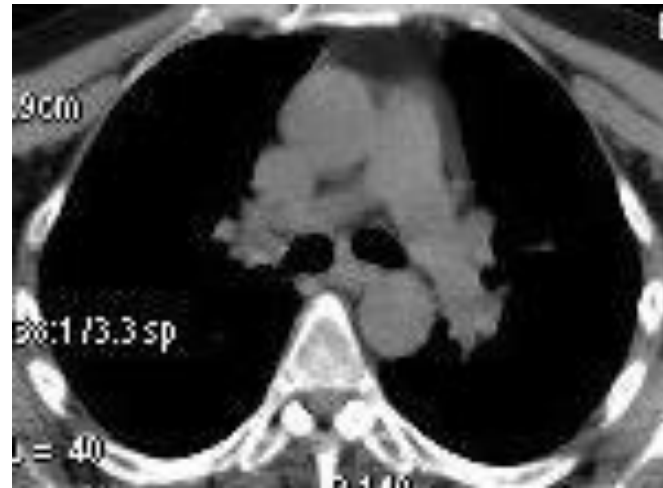
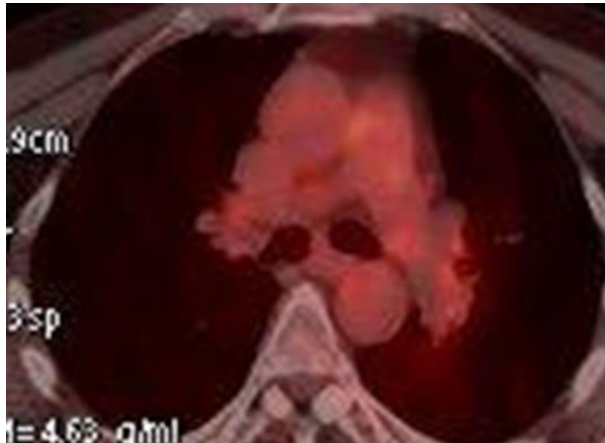
Sağ frontal bölgede subkortikal alanda postkontrast serilerde hafif heterojen silik kontrastlanma mevcuttur. Ayrıca sağ oksipital lobda subkortikal alanda 2 mm çaplı postkontrast koronal görüntülerde silik kontrastlanan alan mevcuttur (met?).

Her iki bazal ganglion, talamuslar, internal-eksternal kapsül normal olarak izlendi.

Paranasal sinüslerin ve bilateral mastoid sellülerin havalanmaları doğaldır

Mart 2022 tarihli inceleme ile karşılaştırıldığında ; vermiste izlenen milimetrik çaplı nodüler lezyon yeni bulgudur. Diğer bulgularda anlamlı farklılık saptanmadı.

06/2022 PET-CT



07/2018 Laboratuvar Deęerleri

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Deęerler	
Glukoz	102.5	mg/dL	74	106
Üre	42.7	mg/dL	17	43
Ürik Asit	4.44	mg/dL	3.4	7
Kreatinin	0.76	mg/dL	0.7	1.2
eGFR	106.38	mL/min/1.7		
CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır.				
AST	24.1	U/L	0	50
ALT	19.5	IU/L	0	50
GGT	13	U/L	5	36
LDH	166	U/L	135	248
ALP	73	U/L	40	120
Total Protein	7.41	g/dL	6.4	8.3
Albumin	4.16	g/dL	3.5	5.2
Direkt Bilirubin	0.15	mg/dL	0	0.2
Total Bilirubin	0.84	mg/dL	0	1.2
İndirekt Bilirubin	0.69	mg/dL	0	1.2
Kalsiyum	9.5	mg/dL	8.6	10.6
Sodyum	139.7	mmol/L	136	145
Potasyum	4.24	mmol/L	3.5	5.1
Klor	102.5	mmol/L	98	107

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Deęerler		Önceki Sonuc
WBC	5.37	10e3/uL	3.7	10.1	<u>5.94 / 4.57</u>
RBC	5.02	10e6/uL	4.06	5.58	<u>4.82 / 5.04</u>
HGB	13.5	g/dL	12.9	15.9	<u>13 / 13.6</u>
HCT	40.5	%	39	49	<u>39.3 / 40.3</u>
PLT	271	10e3/uL	155	366	<u>242 / 232</u>
↓ MCV	80.7	fL	81.1	96	<u>81.5 / 80</u>
↓ MCH	26.9	pg	27.0	31.2	<u>27 / 27</u>
MCHC	33.3	g/dL	31.8	35.4	<u>33.1 / 33.7</u>
RDW	13.1	%	11.5	14.5	<u>13.5 / 13.2</u>
NEU#	3.64		1.63	6.96	<u>3.68 / 2.18</u>
LYM#	1.36		1.09	2.99	<u>1.45 / 1.87</u>
EO#	0.07		0.03	0.44	<u>0.15 / 0.11</u>
MON#	0.28		0.24	0.79	<u>0.62 / 0.38</u>
BASO#	0.02		0	0.8	<u>0.04 / 0.03</u>
NEU%	67.8	%	50.0	70.0	<u>62 / 47.7</u>
LYM%	25.3	%	18.0	48.3	<u>24.4 / 40.9</u>
EO%	1.3	%	0.6	7.3	<u>2.5 / 2.4</u>
MONO%	5.2	%	4.4	12.7	<u>10.4 / 8.3</u>
BASO%	0.4	%	0	1.7	<u>0.7 / 0.7</u>
MPV	10.6	fL	6.9	16	<u>10.8 / 11</u>
PCT	0.29	%	0.0	9.99	<u>0.26 / 0.25</u>
PDW	12.5	fL	9.30	14.30	<u>13.2 / 13.1</u>

Lab ve Grup Açıklamaları

06/2022 Laboratuvar Deęerleri

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Deęerler	
Glukoz	89.4	mg/dL	74	106
Üre	42.9	mg/dL	17	43
Kreatinin	1.18	mg/dL	0.7	1.2
eGFR	70	mL/min/1.73m ²	> 60	
CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır.				
↑ AST	52.6	U/L	0	37
↑ ALT	56.1	IU/L	0	41
GGT	12.6	U/L	0	60
ALP	96	U/L	40	129
LDH	219	U/L	135	225
Total Protein	74.8	g/L	64	83
Albumin	47.4	g/L	39	49
↑ Direkt Bilirubin	0.95	mg/dL	0	0.3
↑ Total Bilirubin	2.15	mg/dL	< 1.2	
↑ İndirekt Bilirubin	1.2	mg/dL	0.1	1
Kalsiyum	9.1	mg/dL	8.6	10
Sodyum	141.4	mmol/L	136	146
Potasyum	4.43	mmol/L	3.5	5.1

Lab ve Grup Açıklamaları

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Deęerler	
WBC	4.09	10e ³ /uL	3.7	10.1
↓ RBC	3.6	10e ⁶ /uL	4.06	5.58
↓ HGB	11.6	g/dL	12.9	15.9
↓ HCT	33.5	%	39	49
PLT	164	10e ³ /uL	155	366
MCV	93	fL	81.1	96
↑ MCH	32.1	pg	27.0	31.2
MCHC	34.5	g/dL	31.8	35.4
RDW	14.5	%	11.5	14.5
NEU#	2.21		1.63	6.96
LYM#	1.38		1.09	2.99
EO#	0.1		0.03	0.44
MON#	0.33		0.24	0.79
BASO#	0.07		0	0.8
NEU%	54	%	50.0	70.0
LYM%	33.7	%	18.0	48.3
EO%	2.4	%	0.6	7.3
MONO%	8.2	%	4.4	12.7
BASO%	1.7	%	0	1.7
MPV	10.3	fL	6.9	16
PCT	0.17	%	0.0	9.99
↑ PDW	16.3	fL	9.30	14.30

Lab ve Grup Açıklamaları

Yan Etki Yönetimi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 3. Safety Overview and Adverse Events of Any Grade That Differed by 5 Percentage Points or More in Frequency between Groups.*

Event	Crizotinib (N=151)		Alectinib (N=152)	
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Adverse event	146 (97)	76 (50)	147 (97)	63 (41)
Serious adverse event	—	44 (29)	—	43 (28)
Fatal adverse event†	—	7 (5)	—	5 (3)
Adverse event leading to treatment discontinuation	19 (13)	—	17 (11)	—
Adverse event leading to dose reduction	31 (21)	—	24 (16)	—
Adverse event leading to dose interruption	38 (25)	—	29 (19)	—
Adverse events that differed by ≥5 percentage points in frequency between groups				
Nausea	72 (48)	5 (3)	21 (14)	1 (1)
Diarrhea	68 (45)	3 (2)	18 (12)	0
Vomiting	58 (38)	5 (3)	11 (7)	0
ALT increased	45 (30)	22 (15)	23 (15)	7 (5)
AST increased	37 (25)	16 (11)	21 (14)	8 (5)
Blood bilirubin increased	2 (1)	0	23 (15)	3 (2)
Weight increased	0	0	15 (10)	1 (1)
γ-Glutamyltransferase increased	10 (7)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Peripheral edema	42 (28)	1 (1)	26 (17)	0
Dizziness	21 (14)	0	12 (8)	0
Dysgeusia	29 (19)	0	4 (3)	0
Visual impairment	18 (12)	0	2 (1)	0
Vision blurred	11 (7)	0	3 (2)	0
Photopsia	9 (6)	0	0	0
Myalgia	3 (2)	0	24 (16)	0
Musculoskeletal pain	3 (2)	0	11 (7)	0
Anemia	7 (5)	1 (1)	30 (20)	7 (5)
Alopecia	11 (7)	0	1 (1)	0
Photosensitivity reaction	0	0	8 (5)	1 (1)

* ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† Two events in the crizotinib group and none in the alectinib group were reported to be related to the trial treatment.

06/2022 Kinik ve Radyolojik Yanıt

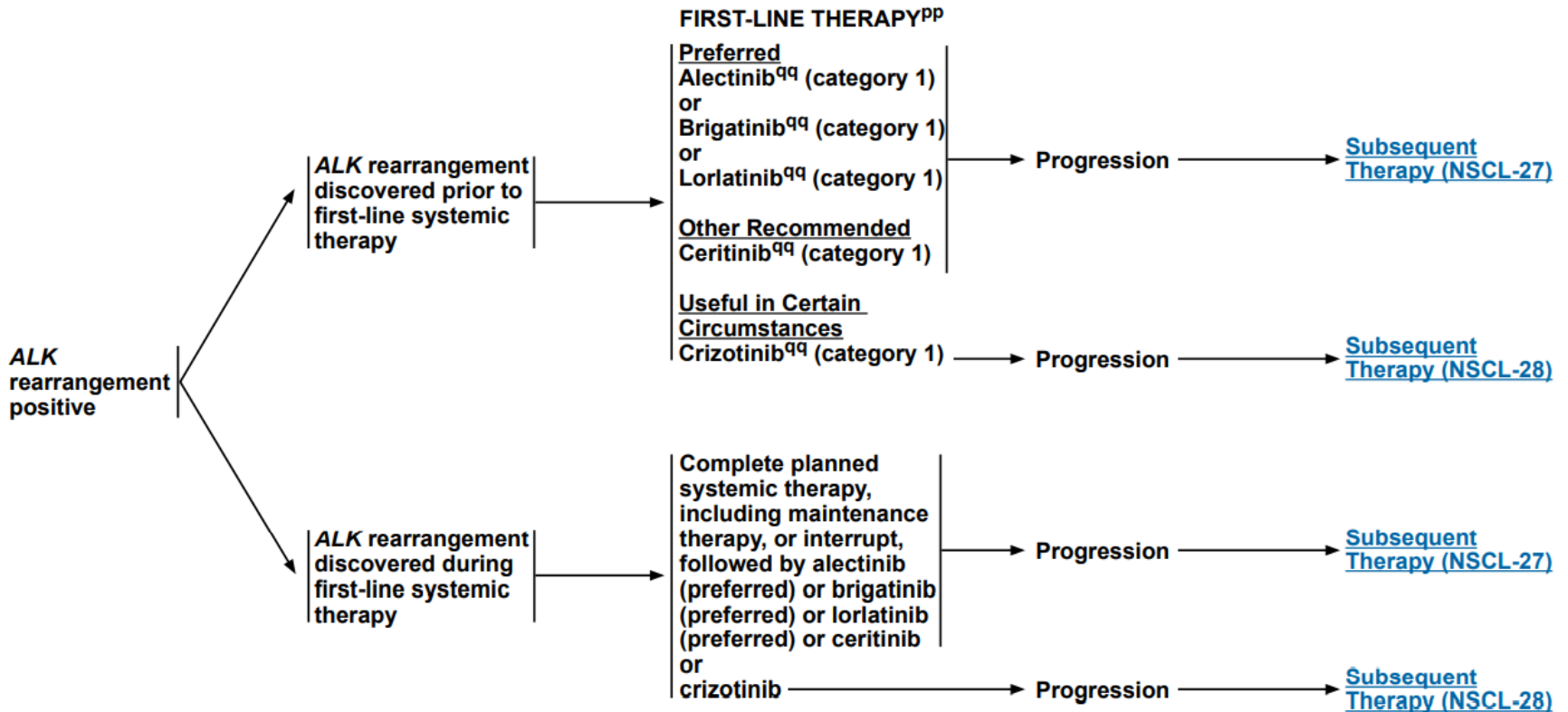
- ❑ Sol akciğer lezyonda radyolojik yanıt
- ❑ Kemik lezyonları sklerotik yanıt devam ediyor
- ❑ Sağ temporal 10mm yanıt devam, diğer metastazlarda kısmi yanıt devam

Yan Etki ve Toksikite

- Hastanın tedavi toleransı iyi
- Hafif Yorgunluk ve miyalji şikayetleri var
- Günlük aktivitelerine devam ediyor
- İlaç ilişkili grad1 anemi var
- Toksikite nedeniyle ilaç doz azaltılmasına gerek görülmedi
- Tedaviye devam edildi

Sonuç

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{mm}



Tedavi Seçeneği

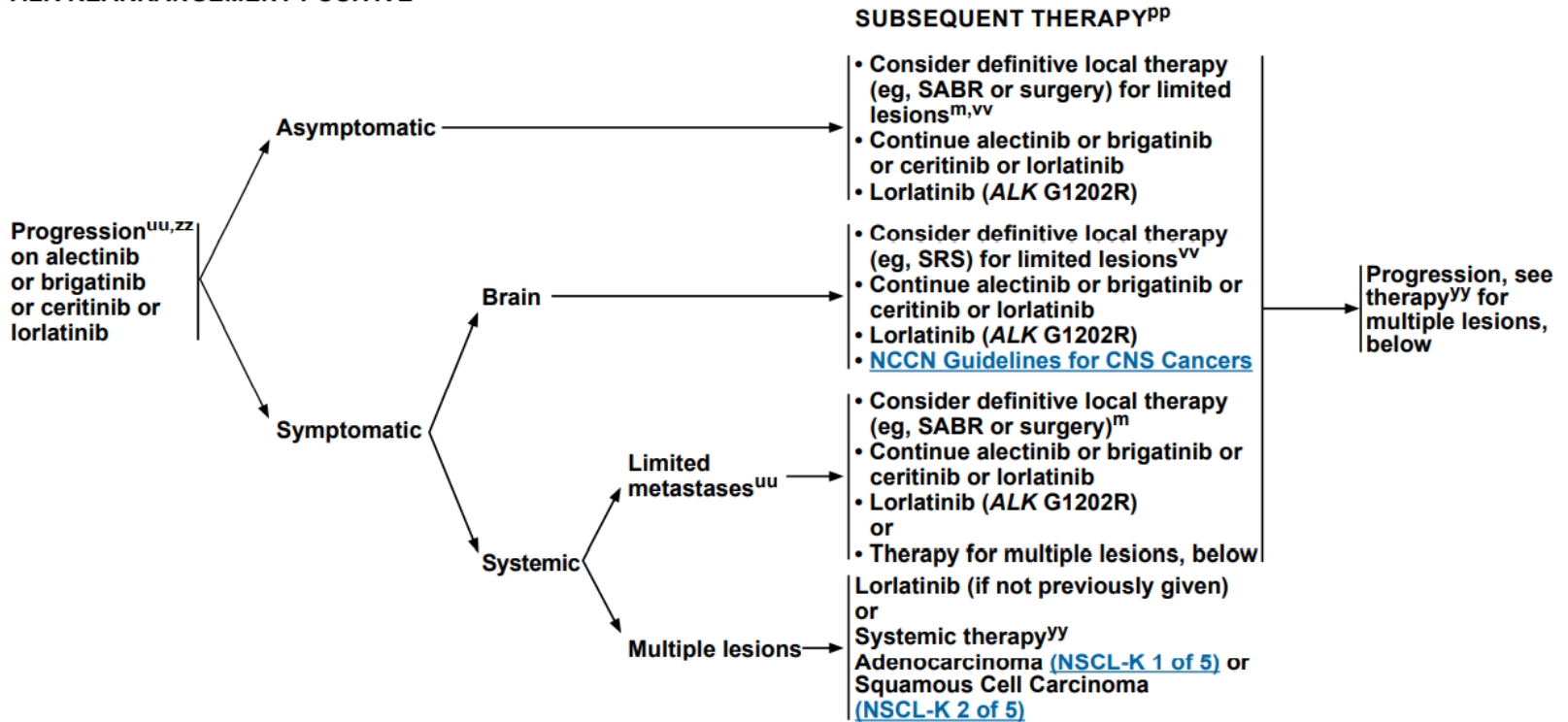


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer

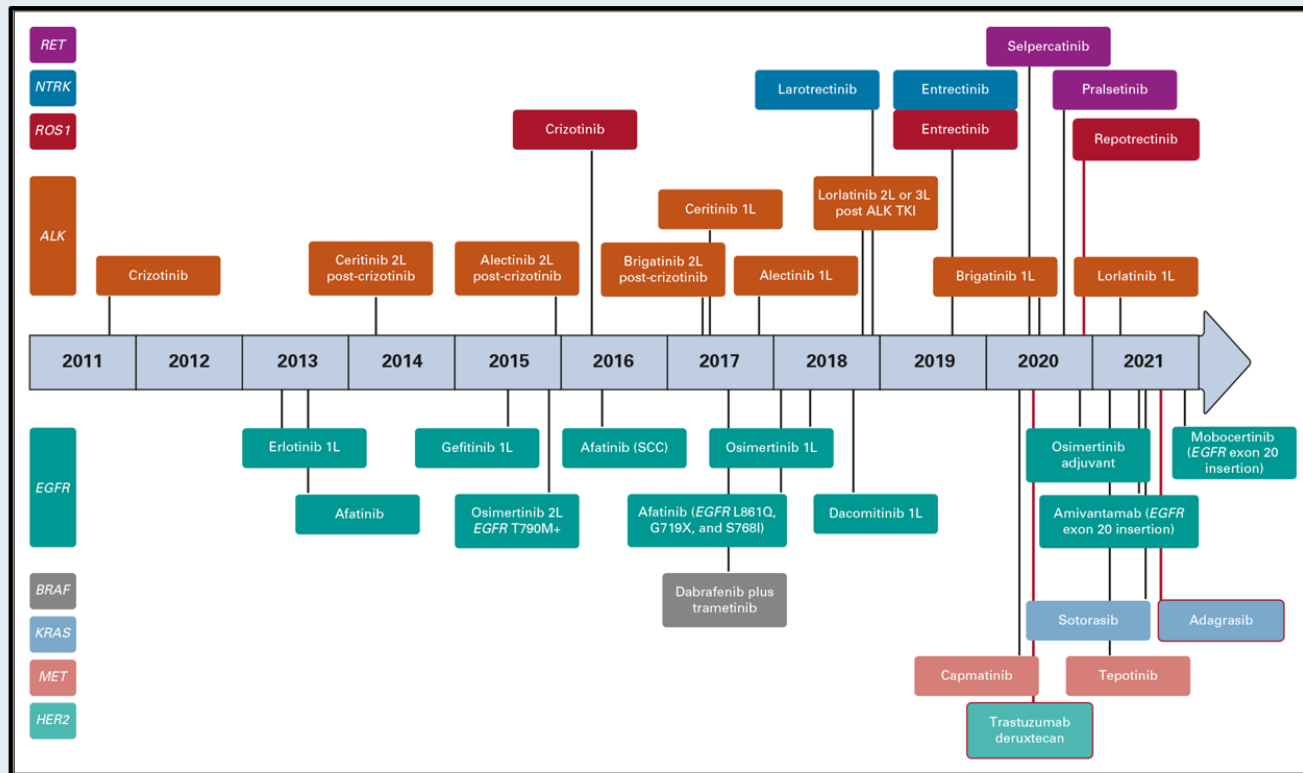
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{mm}



Sonuç

Timeline of Select FDA-Approved Targeted Therapies for Oncogene-Driven NSCLC



Sonuç

Key Randomized Trials in Treatment-Naïve Advanced ALK-Rearranged NSCLC

Study	Intervention	Comparator	ORR	CNS ORR
PROFILE 1014	Crizotinib	Platinum/pemetrexed	74% vs 45%	—
PROFILE 1029	Crizotinib	Platinum/pemetrexed	88% vs 46%	—
ASCEND-4	Ceritinib	Platinum/pemetrexed	73% vs 27%	73% vs 27%
ALEX	Alectinib	Crizotinib	83% vs 76%	81% vs 50%
J-ALEX	Alectinib	Crizotinib	92% vs 79%	—
ALESIA	Alectinib	Crizotinib	91% vs 77%	—
ALTA-1L	Brigatinib	Crizotinib	71% vs 60%	78% vs 26%
CROWN	Lorlatinib	Crizotinib	76% vs 58%	82% vs 23%
eXalt3	Ensartinib	Crizotinib	75% vs 67%	64% vs 21%

Tan AC et al. *J Clin Oncol* 2022;40(6):611-25; Soria JC et al. *Lancet* 2017;389(10072):917-29; Peters S et al. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38; Camidge DR et al. *J Thorac Oncol* 2021;16(12):2091-108; Shaw AT et al. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29; Horn L et al. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25; Popat S et al. *ESMO* 2021;Abstract 1195P.

Sonuç

Key Randomized Trials in Treatment-Naïve Advanced ALK-Rearranged NSCLC (continued)

Study	Intervention	Comparator	Median PFS	PFS Hazard ratio	OS Hazard ratio
PROFILE 1014	Crizotinib	Platinum/pemetrexed	11 vs 7 mo	0.45	0.76
PROFILE 1029	Crizotinib	Platinum/pemetrexed	11 vs 7 mo	0.40	0.90
ASCEND-4	Ceritinib	Platinum/pemetrexed	17 vs 8 mo	0.55	0.73
ALEX	Alectinib	Crizotinib	35 vs 11 mo	0.50	0.67
J-ALEX	Alectinib	Crizotinib	34 vs 10 mo	0.37	0.80
ALESIA	Alectinib	Crizotinib	NR v 11 mo	0.37	0.28
ALTA-1L	Brigatinib	Crizotinib	24 vs 11 mo	0.49	0.92
CROWN	Lorlatinib	Crizotinib	NR vs 9 mo	0.28	0.72
eXalt3	Ensartinib	Crizotinib	26 vs 13 mo	0.52	0.88

Tan AC et al. *J Clin Oncol* 2022;40(6):611-25; Soria JC et al. *Lancet* 2017;389(10072):917-29; Peters S et al. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38; Camidge DR et al. *J Thorac Oncol* 2021;16(12):2091-108; Shaw AT et al. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29; Horn L et al. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25; Popat S et al. ESMO 2021;Abstract 1195P.

Sonuç

Common and Unique Adverse Effects of ALK TKIs

ALK TKI	Most common adverse effects
Crizotinib	Vision disorders, nausea, diarrhea, vomiting, edema, constipation, elevated transaminases, fatigue, decreased appetite, upper respiratory infection, dizziness and neuropathy
Ceritinib	Diarrhea, nausea, vomiting, fatigue, abdominal pain, decreased appetite and weight loss
Alectinib	Constipation, fatigue, edema, myalgia and anemia
Brigatinib	Diarrhea, fatigue, nausea, rash, cough, myalgia, headache, hypertension, vomiting and dyspnea
Lorlatinib	Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, edema, peripheral neuropathy, weight gain, cognitive effects, fatigue, dyspnea, arthralgia and diarrhea
Ensartinib	Rash, nausea, pruritus and vomiting

Crizotinib PI, rev 1/2021; Ceritinib PI, rev 3/2019; Alectinib PI, rev 1/2021; Brigatinib PI, rev 5/2020; Lorlatinib PI, rev 3/2021
Xia B et al. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(6):2521-253; Gristina V et al. *Pharmaceuticals* 2020;13(12):474.

Klinik ve Radyolojik Yanıt

THE HEALTH ISSUE
THE NEW ANATOMY OF CANCER

01 DOCTOR WITHOUT BORDERS

02 THE LAZARUS EFFECT

03 WRITTEN ON THE BODY

04 A BOY'S CANCER TALE

Learning From the Lazarus Effect

Most clinical trials for cancer drugs are failures. But for a handful of patients, a drug proves to be nearly a cure. What can science learn from these “exceptional responders”?

BY GARETH COOK MAY 12, 2016

