

KHDAK

Erken Evre ALK ve/veya EGFR Pozitif Olguda Adjuvant Tedavi

Dr Murat Kıyık
Yedikule Göğüs Hast ve Göğüs Cerr EAH

KHDAK MUTASYON ORANLARI

Genetic abnormality (references)	Gene location	SCC	Adenocarcinoma
TP53 (36, 71)	17p13.1	51%	36%
PI3KCA amplification (51, 52, 54)	3q26.3	33%	6%
SOX2 amplification (23, 24)	3q26.3-q27	23%	Very rare
FGFR1 amplification (24, 25)	8p12	22%	1%
PTEN mutation (36, 61)	10q23.3	10%	2%
MET amplification (34, 35)	7q31.1	3%–21%	3%–21%
PTEN loss (59, 62)	10q23.3	8%–20%	8%–20%
KRAS mutation (36)	12p12.1	6%	21%
Variant III mutation (36)	7p12	5%	Very rare
LKB1 mutation (70)	19p13.3	5%	23%
DDR2 mutation (30)	1q23.3	4%	1%
HER2 overexpression (39–42)	17q11.2-q12, 17q21	3%–5%	5%–9%
PI3KCA mutation (50–52)	3q26.3	3%	3%
BRAF mutation (36, 64)	7p34	2%	1%–3%
EGFR mutation (36)	7p12	<5%	10%–15%
AKT1 mutation (56)	14q32.32	1%	Very rare
MET mutation (36)	7q31.1	1%	2%
HER2 mutation (46, 48, 49)	17q11.2-q12, 17q21	1%	2%
EML4-ALK fusion (66, 67)	2p21, 2p23	1%	2%–7%

Clin Cancer Res; 18(9); 2012

13.05.2020



Y.E.

60 yaş erkek

Öğretmen

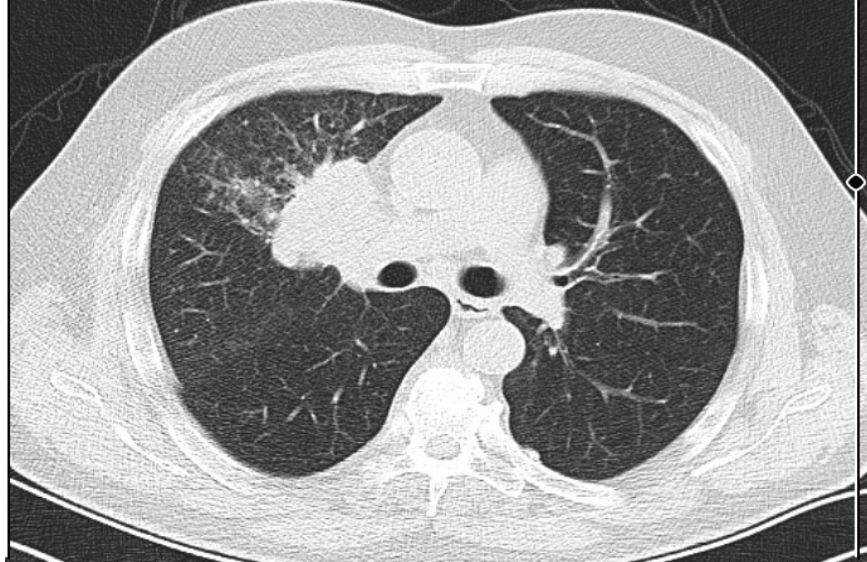
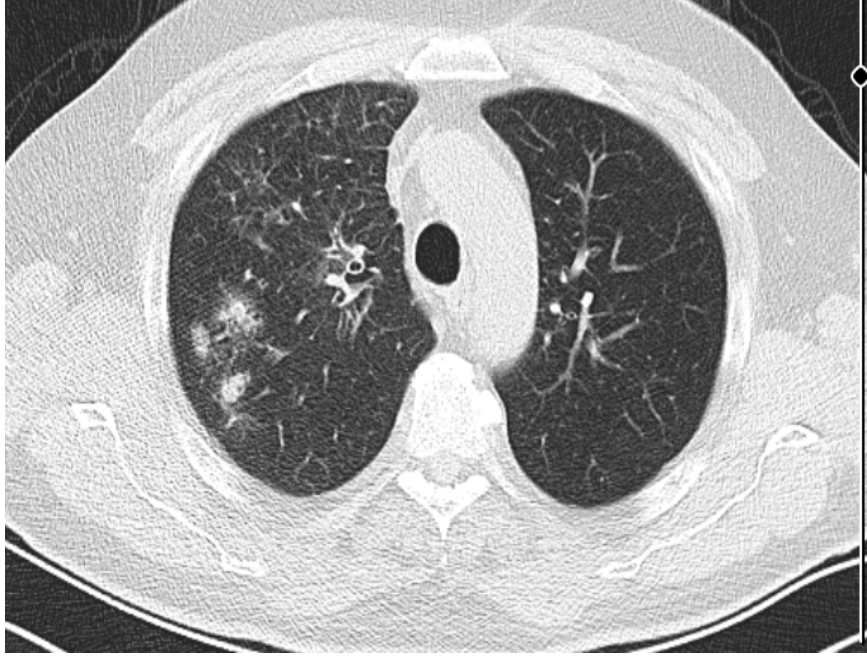
35 pak/yıl sigara

Halen sigara içici

Şikayeti: Öksürük balgam burun akıntısı

Covid PCR: negatif

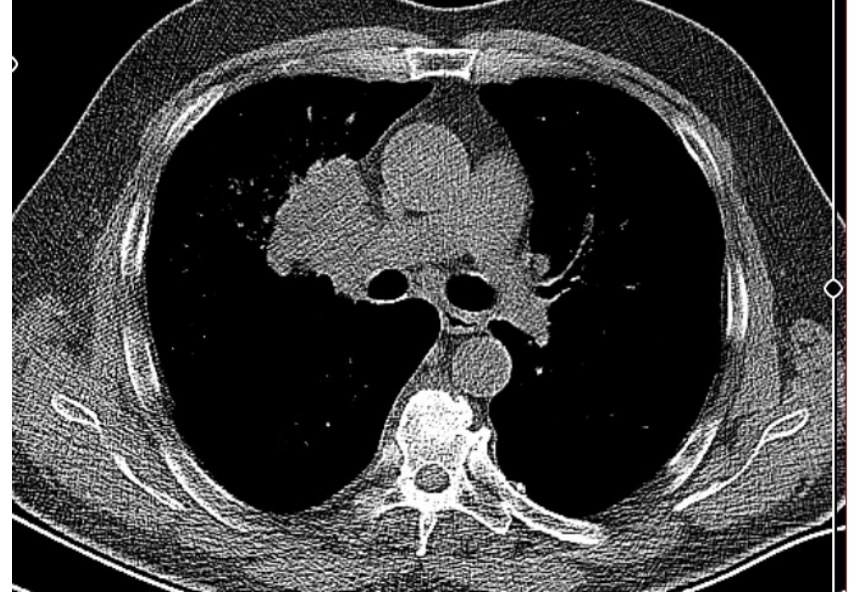
Tetkik	Sonuç	Ünite	Referans Değerler	Bir Önceki	İki Önceki
Kan üre azotu (BUN)	28	mg/dl	10 - 50		
Kreatinin	0.75	mg/dl	0.30 - 1.2		
GFR	100.0	ml/dk/1,73 m ²	70 - 140		
Bilirubin (total,direkt)	0.66	mg/dl	0.1 - 1.5		
Aspartat transaminaz (AST)	↑ 127	U/L	< 50		
Alanin aminotransferaz (ALT)	↑ 91	U/L	< 50		
Gamma glutamil transferaz (GGT)	↑ 98	U/L	< 80		
Laktik Dehidrogenaz (LDH) (Serum)	↑ 434	U/L	< 247		
Alkalen fosfataz	↑ 181	U/L	25 - 130		
CRP	229.8	mg/L	riskli:>5 Normali :0-5		



27.04.2020 Toraks BT

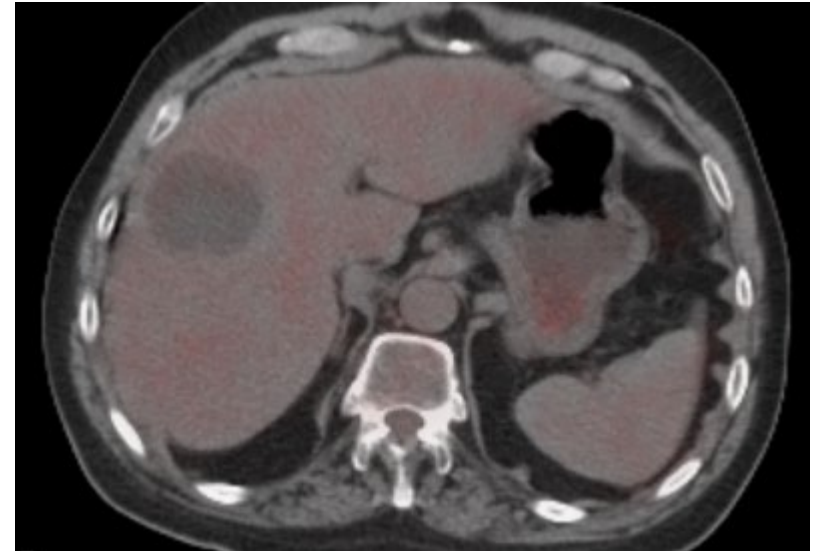
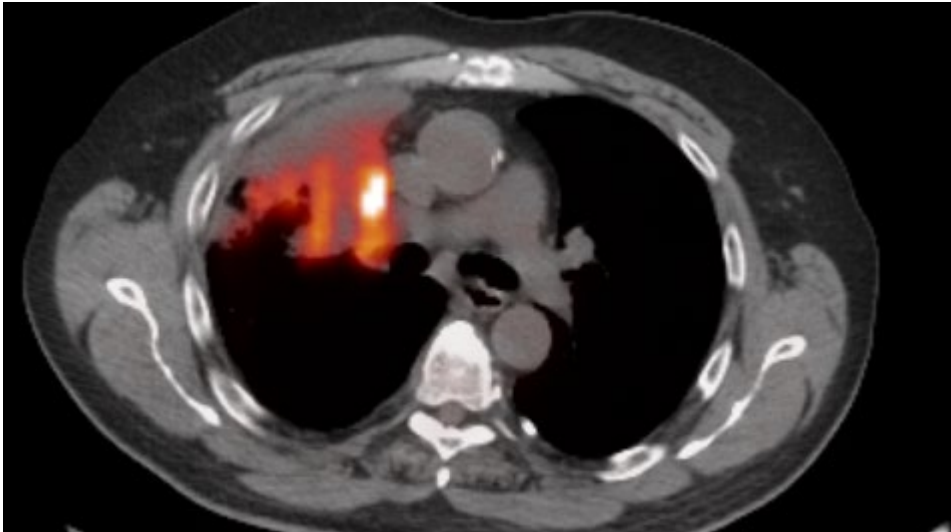
Mediastende patolojik boyut ve karakterde lenf nodu saptanmadı.

Sağ akciğer üst lob anterior segmentte parahiler alanda mediastinal plevra ile sınırı ayırt edilemeyen yaklaşık uzun aksı 55mm'ye ulaşan kitlesel lezyon izlenmiştir. Sağ akciğer üst lobda kitle periferinde interstisyel kalınlaşmaların eşlik ettiği, fokal buzluca - konsolide infiltrasyon alanları dikkati çekmektedir.



- **27.05.2020 PET BT**

- Sağ akciğer üst lob anterior segmentte mediastinal plevraya geniş tabanla oturan santralinde hipometabolik-nekrotik alanlar içeren PET kesitlerinde **yaklaşık 64x40 mm boyutlu kitlesel lezyonda heterojen çok yoğun FDG tutulumu izlenmiştir (SUVmax:18.1).**
- Sağ akciğer üst lobda lateralde izlenen fokal buzlu cam/infiltrasyon alanlarında minimal FDG tutulumları izlenmiştir (SUVmax:1.9).(Enfektif proces?)
- Sağ üst-alt paratrakeal alanda ve sağ parakardiyal alanda izlenen subsantimetrik lenf nodlarında patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir.
- Karaciğerde segment 8'de 57x50 mm boyutlu kistik lezyonda kaydadeğer FDG tutulumu izlenmemiştir.
- Dalak, her iki sürrenal glandda ve intraabdominal diğer visseral organlarda; abdominopelvik lenfatik istasyonlarda FDG tutulum ve dağılımı fizyolojik sınırlarda izlenmiştir.
- T8 ve T9 vertebrada muhtemel dejenerasyona bağlı izlenen sklerotik alanlarda patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir.
- İskelet sistemi diğer kısımlarında FDG tutulum ve dağılımı fizyolojik sınırlarda izlenmiştir.



BRONKOSKOPİ 04.06.2020

ENDİKASYONU	AC KİTLE			<p>İmmünohistokimya Boyama Panel Sonuçları : PATOLOJİ İMMÜNOHİSTOKİMYA UYGULAMASI MATERİYAL : 3898/2020, Parafin blok PATOLOJİK TANI : Bkz tanı. YÖNTEM : OTOMATİZE, Ventana Bench Mark Ultra İmmünohistokimyasal cihazı TEKNİK : Multimer teknoloji Ultra View Universal DAB Detection Kit 5269806-760-500 KONTROL : () PRİMER ANTİKOR : TTF-1 (8G7G31) Ventana Anti-P40 (BC28) Ventana Froze Tanı : Histopatolojik Tanılar / Sitopatolojik Tanılar : A-Akdöğür Bronş Biopsi:Küçük hücreli dışı karsinom B-Akdöğür Bronş Lavaj Yayma, Hücre Bloğu: Döşeyici bronş epitel hücresi, polimorf nüveli lökosit, alveolar makrofa RAPOR SONUÇLANMA TARİHİ: Yorum: NOT: Bulgular küçük hücreli dışı karsinom öncelikle skuamöz hücreli karsinomla uyumludur. RAPOR ÇIKIŞ TARİHİ: 10.06.2020</p>
ANESTEZİ	LOKAL <input checked="" type="checkbox"/>	GENEL <input type="checkbox"/>	2 MG MIDAZOLAM	
GİRİŞ YOLU	AĞIZ <input type="checkbox"/>	BURUN <input checked="" type="checkbox"/>		
Larenks	DOĞAL			
Trakea	DOĞAL			
Karina	KESKİN			
Sağ Bronş Sistemi	ANA BRONŞ, ORTA LOB VE ALT LOB AÇIK. ÜST LOBU AYIRAN KARİNA GENİŞLEMİŞ. ÜST LOB ANTERİOR SEGMENTİ OBSTRÜKTİ EDEREK POSTERİOR SEGMENT GİRİŞİNE PROTÜBE OLAN VEGETAN LEZYON GÖRÜLDÜ. APİKAL SEGMENT AÇIK OLARAK İZLENDİ			
Sol Bronş Sistemi	AÇIK VE DOĞAL			
Alınan Materyal	SAĞ ÜST LOB ANTERİORDAN BRONŞ BX LAVAJ			
Bronkoskopik Kanaat	BRONŞ CA			

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Kontrastlı Kranial MR

Kraniyal ve Diffüzyon MR

BULGULAR:

Serebellar hemisferler yaşla uyumlu normal büyüklükte olup, gri ve beyaz cevher sinyal özellikleri normaldir. **Serebellar folialar belirgindir.**

Vermis ve serebellar tonsiller normal lokalizasyondadır. Krani oservikal bileşke tabiidir.

Mezensefalon, pons, bulbus sinyal intensitesi normaldir.

4. ventrikül boyut ve konfigürasyonu normaldir.

3. ve lateral ventrikül ile hemisferik kortikal sulkuslar dilate olup atrofi mevcuttur.

Bilateral sentrum semiovale, koronaradiata ve periventriküler alanda yaygın T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens nonspesifik odaklar mevcuttur.

Nöralparankimde yer kaplayan lezyon saptanmadı.

Bazal gangli onlar normal konfigürasyonda ve sinyal intensitesindedir.

Bazal sisternalar ve ekstraaksiyel yapılarda patolojik bulgu saptanmadı.

İzlenebilen kafa çifti sinirleri trasesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Kavernöz sinüsler ve intrakranial majör arteriyel yapılar normal signalvoid akıma sahip olup patolojik sinyal değişikliği saptanmadı.

Kesit alanına dahil kemik yapılar ve ekstrakraniyal yumuşak dokular normaldir.

Paranasal sinüslerde mukozal kalınlaşmalar mevcuttur. Konkalar hipertroftiktir. Mastoid hücrelerde skleroz ve mukozal kalınlaşma izlenmiştir.

Post kontrast serilerde patolojik kontrast tutulumu saptanmadı. Diffüzyon kısıtlaması izlenmedi.

Cerrahi Konsey

- Servikal Mediastinoskopi + Rezeksiyon

MEDİASTİNOSKOPI + SAĞ PNÖMONEKTOMİ

03.07.2020

GAA çift lümen entübasyonla supin pozisyonda suprajuguler insizyonla platysma, thyrohyoid ve sternohyoid kaslar geçilerek pretrakeal fasya açıldı. Parmak diseksiyonu ile brakiosefalik arter-ven altından tünel açılarak **mediastinoskop yerleştirildi. 4R, 4L ve 7 no'lu istasyonlardan multipl punch biopsiler alındı.** İşlem komplikasyonsuz olarak sonlandırıldı. Frozen sonucu negatif gelen hasta lateral dekübit pozisyona alındı, sağ p/L tor ile 5. ikadan hemitoraksa girildi. **Tümör santral yerleşimli olduğu için perikard açıldı ve pnömonektomi kararı verildi.** intra perikardiyal olarak alt ven , üst ven ve ana pulmoner arter dönüldü vasküler stapler ile kesildi.sağ ana bronş ,bronş stapleri ile kesildi. bronş cerrahi sınır forozende negatif çıktı . 7,7+8,10R,4R lenf nodları diseke edildi.perikarda prolen mesh kondu. hemostaz ve areostaz sonrası katlar ppi kapatıldı .

Post op. Patoloji

Histopatolojik Tanılar / Sitopatolojik Tanılar : HİSTOPATOLOJİK TANI

Skuamöz Hücreli Karsinom (Non-

keratinize)

Tümörün Histopatolojik Tipi :

Histopatolojik grade :

Tümör çapı :

Tümör Lokalizasyonu :

ederek orta loba yayılmış, %20 nekrotik sarı beyaz tümör

Tümörün bronş cerrahi sınırdan uzaklığı :

Plevral tutulum :

Bronş cerrahi sınır tutulum :

Vasküler cerrahi sınır tutulum :

Parankimal cerrahi sınır tutulum :

Perikard Cerrahi Sınır Tutulum :

Perikard Tutulum :

Vasküler invazyon :

Lenfatik invazyon :

Perinöral invazyon :

Hava yolu tümör yayılımı (STAS) :

Diğer doku tutulumu :

Tümör çevresinde :

Stromal desmoplazi :

Stromal iltihabi infiltrasyon :

Prekanseröz lezyon :

Tümör çevresi/ distal akciğer parankim :

Tümörden uzak akciğer parankim :

: Grade 3

: 6x5x3,5 cm.

: Üst lob kaynaklı, üst lob bronş girişimi tkamış, fissürü invaze

: 2,5 cm.

: PL0 (), PL1 (x), PL2 (), PL3 ()

: (-)

: (-)

: ()

: (-)

: (-)

: (-)

: (-)

: (-)

: (-)

: ()

: (+)

: (++)

: (-)

: Prömonik

: Konjesyon

pT3 N1 M0

Evre III A

Neoadjuvan etkisi : Yok: (), Hafif: (), Orta: (), Ağır: ()

Akciğer içi ikincil tümör odağı :

Toraks duvan tutulumu :

İnterkostal kas tutulumu :

Kosta tutulumu :

Periostal kemik proliferasyonu :

Yumuşak doku cerrahi sınır :

Kosta cerrahi sınır :

REZEKSİYON ÜZERİ LENF NODLARI:

No.10: Skuamöz hücreli karsinom

Üst Lob No.11: Reaktif değişiklikler, antrakozis

Üst Lob No.12: Reaktif değişiklikler, antrakozis

Üst Lob No.13: Reaktif değişiklikler, antrakozis

Orta Lob No.12: Reaktif değişiklikler, antrakozis

Alt Lob No.12: Reaktif değişiklikler, antrakozis

AYRICA GÖNDERİLEN LENF NODLARI:

B-No4R: Reaktif değişiklikler, antrakozis

C-No.7: Reaktif değişiklikler, antrakozis

D-No.7: Reaktif değişiklikler, antrakozis

E-No.10: Reaktif değişiklikler, antrakozis

FROZEN ARTIĞI:

No4L: Reaktif değişiklikler, antrakozis

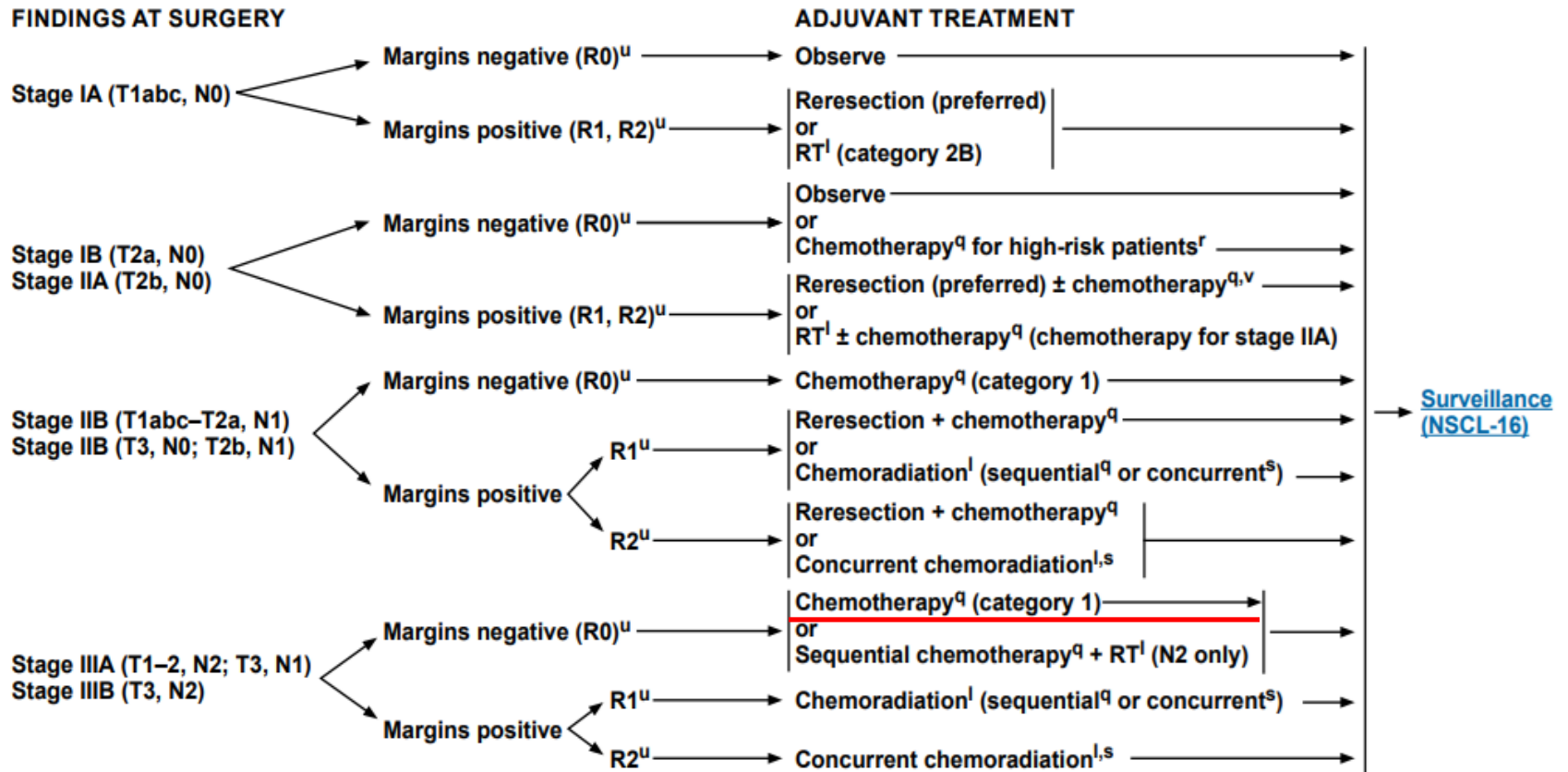
No4R: Reaktif değişiklikler, antrakozis

No.7: Reaktif değişiklikler, antrakozis

RAPOR SONUÇLANMA TARİHİ:

Yorum: RAPOR ÇIKIŞ TARİHİ: 21.07.2020


2020 yılında hastamız için önerilen : Adjuvant KT



Postoperatif Tedavi Planı

- Hastamız ALINA çalışmasına uygun olduğundan moleküler çalışma için Parafin blok gönderildi
- **ALK +** bulundu ve ALINA çalışmasına kabul edilen hastamız Alectinib koluna randomize oldu.
- Postop 2 yıl süreyle 2x600 mg/gün Alectinib kullandı.

TAKİP ve SAĞKALIM

- 27 Temmuz 2021 de (postop 1.yıl) covid + kısa süreli hastane yatışı
- 68 aydır Nüks yok 
- KOAH için inhaler ilaç kullanıyor
- Yeni gelişen malignite yok
- 2025 ağustos katarakt op ve diş tedavisi
- Şu an 66 yaşında

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 11, 2024

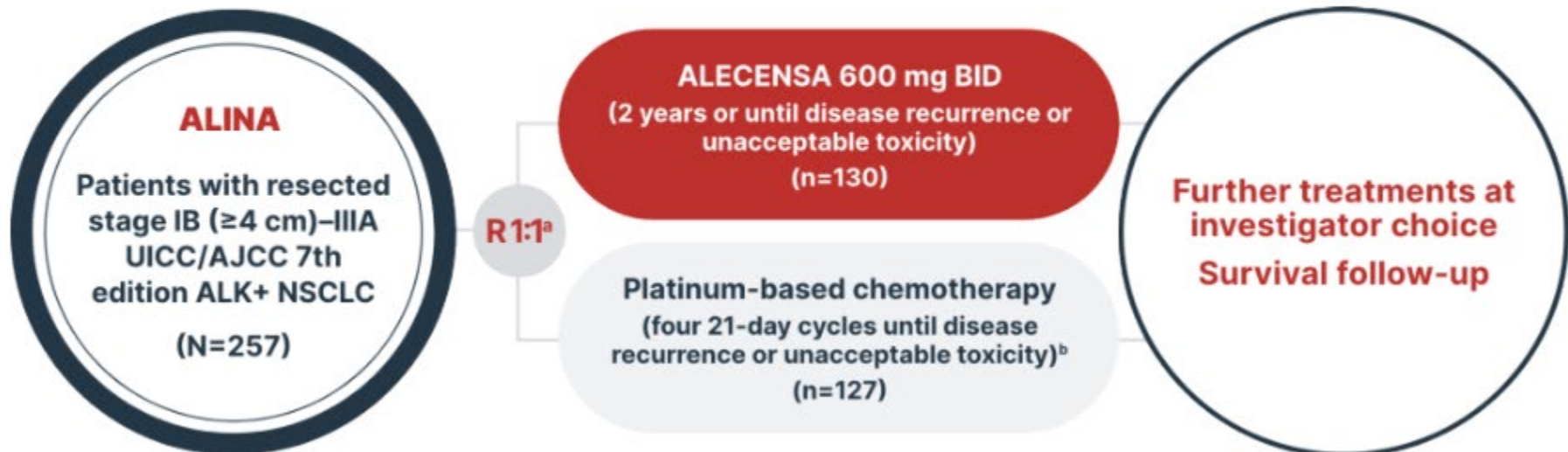
VOL. 390 NO. 14

Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

Yi-Long Wu, M.D., Rafal Dziadziuszko, M.D., Ph.D., Jin Seok Ahn, M.D., Ph.D., Fabrice Barlesi, M.D., Ph.D., Makoto Nishio, M.D., Ph.D., Dae Ho Lee, M.D., Ph.D., Jong-Seok Lee, M.D., Ph.D., Wenzhao Zhong, M.D., Ph.D., Hidehito Horinouchi, M.D., Ph.D., Weimin Mao, M.D., Ph.D., Maximilian Hochmair, M.D., Filippo de Marinis, M.D., M. Rita Migliorino, M.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Shun Lu, M.D., Qun Wang, M.D., Tania Ochi Lohmann, Ph.D., Tingting Xu, M.D., Andres Cardona, M.Sc., Thorsten Ruf, M.D., Johannes Noe, Ph.D., and Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., for the ALINA Investigators*

2018 Ağustos /2021 Aralık arası 26 ülkeden toplam 257 hasta

A Phase III, randomized, multicenter, open-label trial in patients with resected stage IB-III A ALK+ NSCLC^{1,29}



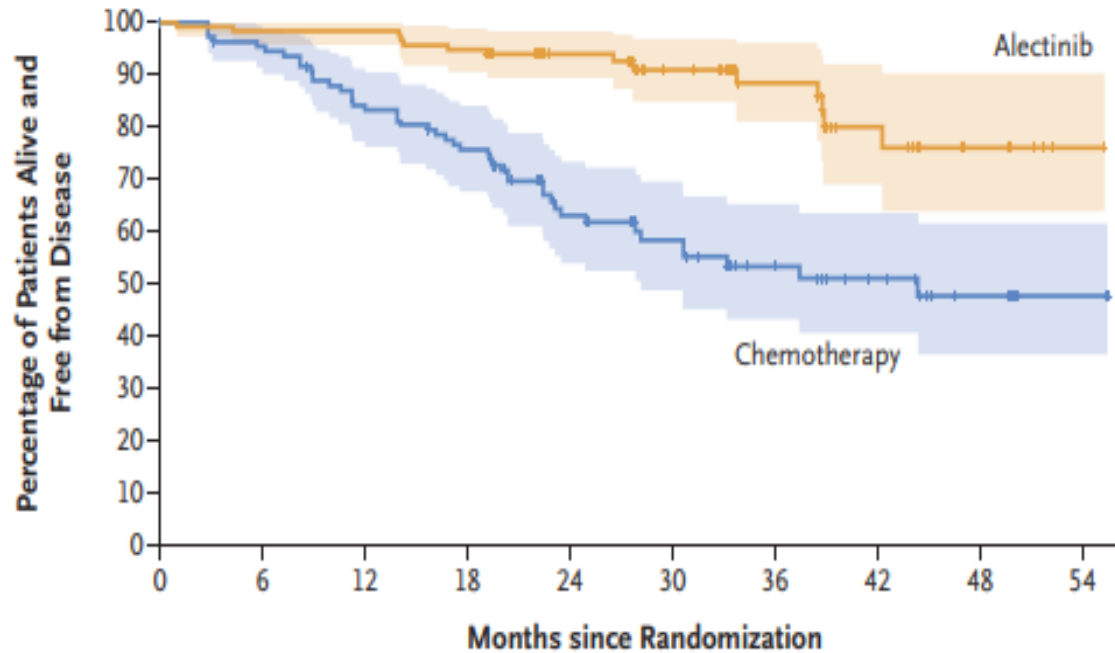
ALINA ÇALIŞMASINA ALINAN
OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Alectinib in Resected ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer

Characteristic	Alectinib (N = 130)	Chemotherapy (N = 127)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	84 (64.6)	70 (55.1)
Previous smoker	41 (31.5)	54 (42.5)
Current smoker	5 (3.8)	3 (2.4)
Disease stage at initial diagnosis — no. (%)§		
IB	14 (10.8)	12 (9.4)
II	47 (36.2)	45 (35.4)
IIIA	69 (53.1)	70 (55.1)
Regional lymph-node stage — no. (%)		
N0	21 (16.2)	18 (14.2)
N1	45 (34.6)	43 (33.9)
N2	64 (49.2)	66 (52.0)
Nodal assessment — no. (%)		
MLND	108 (83.1)	105 (82.7)
Lymph-node sampling	19 (14.6)	15 (11.8)
MLND and lymph-node sampling not performed¶	3 (2.3)	7 (5.5)
Histologic type — no. (%)		
Squamous	6 (4.6)	3 (2.4)
Nonsquamous	124 (95.4)	124 (97.6)
Surgical procedure for lung cancer — no. (%)		
Lobectomy	126 (96.9)	117 (92.1)
Sleeve lobectomy	0	1 (0.8)
Bilobectomy	2 (1.5)	5 (3.9)
Pneumonectomy	2 (1.5)	4 (3.1)

Medyan Hastaliksız Sağkalım

Patients with Stage II or IIIA Disease



	Median Disease-free Survival (95% CI)
	<i>mo</i>
Alectinib	Not reached
Chemotherapy	44.4 (27.8–NE)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.24 (95% CI, 0.13–0.45)	
P<0.001	

No. at Risk

Alectinib	116	111	111	107	67	49	35	21	10	3
Chemotherapy	115	102	88	79	48	35	23	17	10	2

Hastaliksız Sağkalım

Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

	Alectinib %	Kemoterapi %
2 yıllık	93.6	63.7
3 yıllık	88.7	54.0

Günümüzde ALK + Adjuvant Tedavi



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2026 Non-Small Cell Lung Cancer

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

PRINCIPLES OF PERIOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^b

Other Adjuvant Systemic Therapy

Targeted Therapy Options for Patients with Resected NSCLC

- **Alectinib¹⁵ (for patients with ≥ 4 cm or node-positive NSCLC stages IB–IIIA, IIIB [T2–T3, N2b; T4, N2], and positive for *ALK* gene fusions) (category 1).**
- Osimertinib (for patients with NSCLC positive for *EGFR* exon 19 deletion or L858R mutation).
 - › For patients with stage IB–IIIA, IIIB (T2–T3, N2b; T4, N2) NSCLC who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy (category 1)¹⁶
 - › For patients who received previous neoadjuvant Osimertinib \pm chemotherapy⁵

Immune Checkpoint Inhibitor Options for Patients with Resected NSCLC Tumors

- Atezolizumab¹⁷ (for patients with ≥ 4 cm or node-positive NSCLC stages IB–IIIA, IIIB [T2–T3, N2b; T4, N2] who received previous adjuvant chemotherapy with NSCLC PD-L1 $\geq 1\%$ and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions) (category 1).
- Pembrolizumab
 - › For up to a year for patients with ≥ 4 cm or node-positive NSCLC stages IB–IIIA, IIIB (T2–T3, N2b; T4, N2) who received previous adjuvant chemotherapy and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions (category 1).¹⁸ The benefit for patients with PD-L1 $< 1\%$ is unclear.
 - › For up to 39 weeks for patients who received previous neoadjuvant chemotherapy + Pembrolizumab (category 1).³
- Durvalumab⁴ (for patients who received previous neoadjuvant chemotherapy + Durvalumab and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions) (category 1).
- Nivolumab² (for patients who received previous neoadjuvant chemotherapy + Nivolumab and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions) (category 1).

ADAURA Çalışma Dizaynı

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

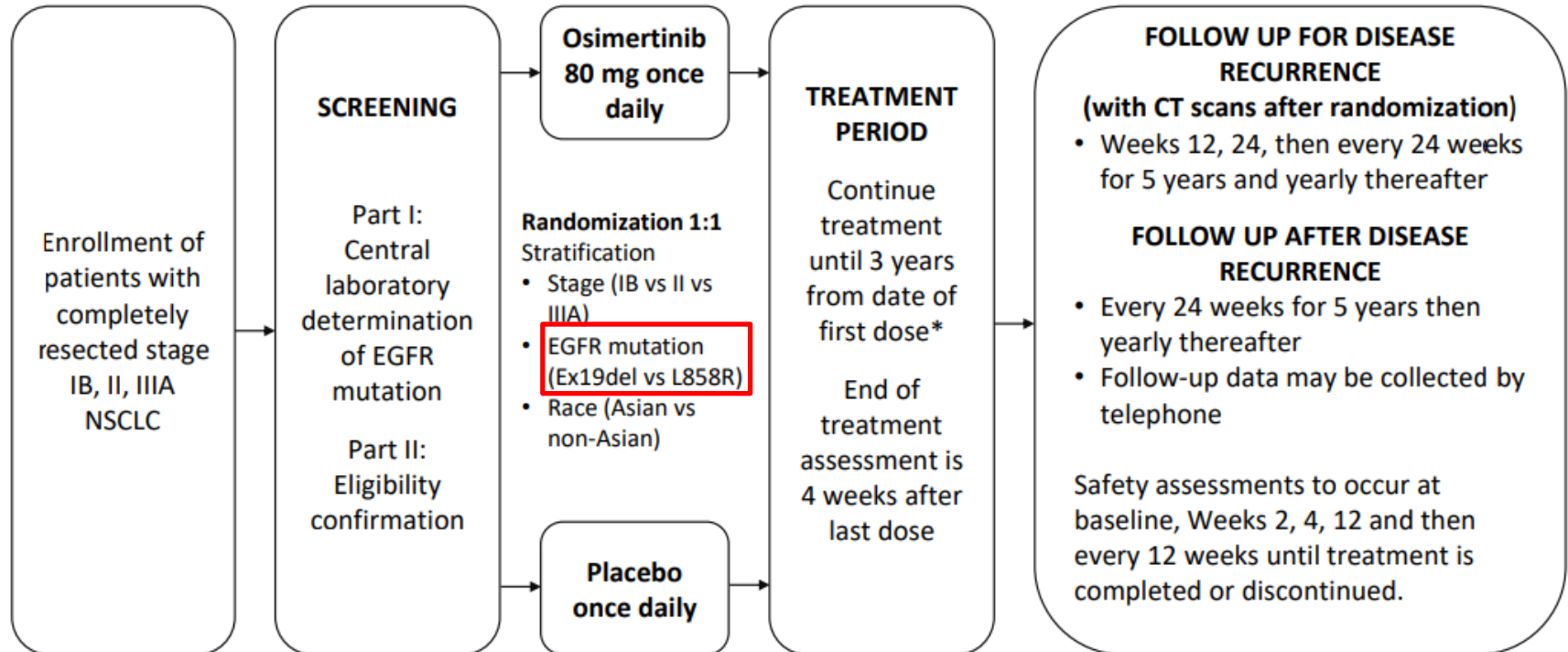
OCTOBER 29, 2020

VOL. 383 NO. 18

Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer

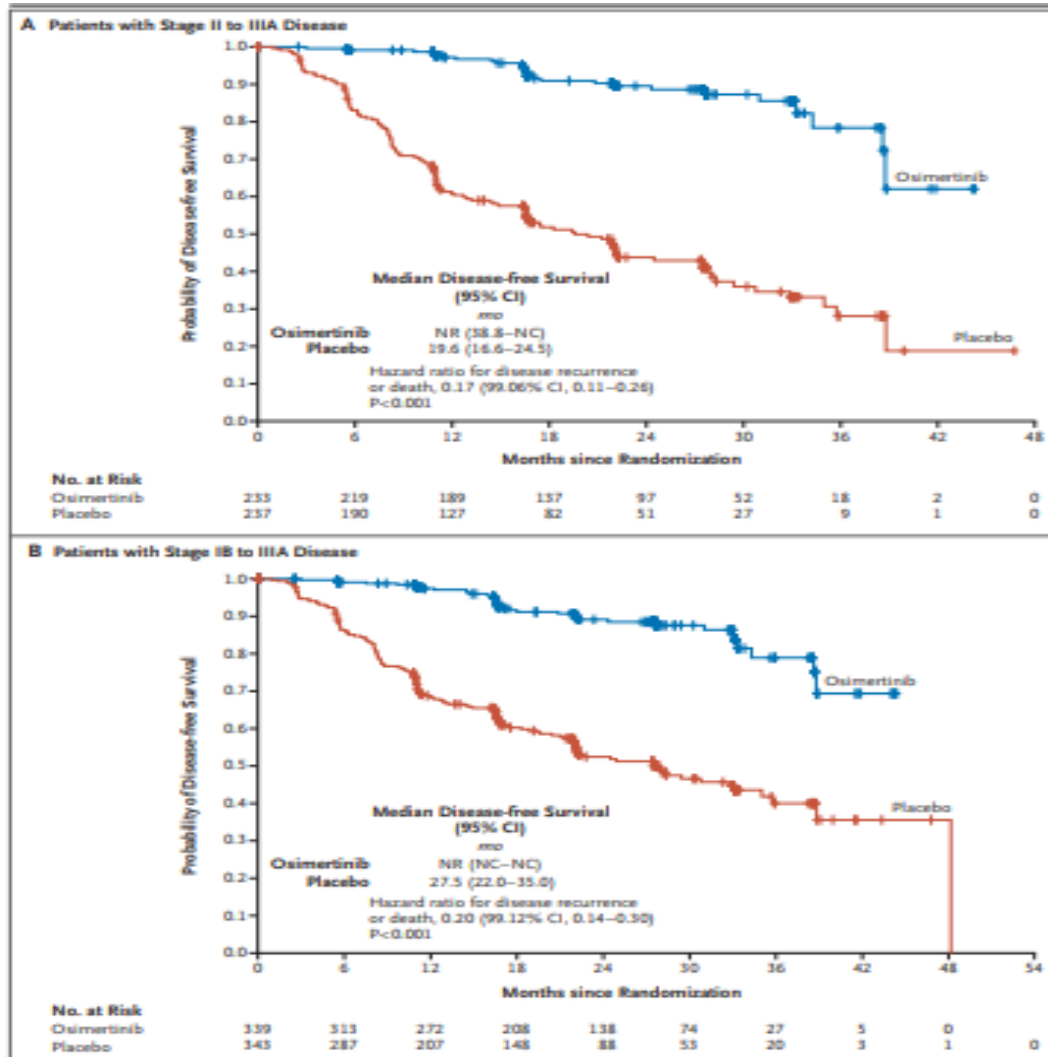
Yi-Long Wu, M.D., Masahiro Tsuboi, M.D., Jie He, M.D., Thomas John, Ph.D., Christian Grohe, M.D.,

Tarama postop KT sonrası yapılmış



Adjuvant Osimertinib/ Plasebo

Medyan Hastaliksız Sağkalım



Evre II ve IIIA

Evre IB,II, IIIA

2 Yıllık Hastalısız Sağkalım

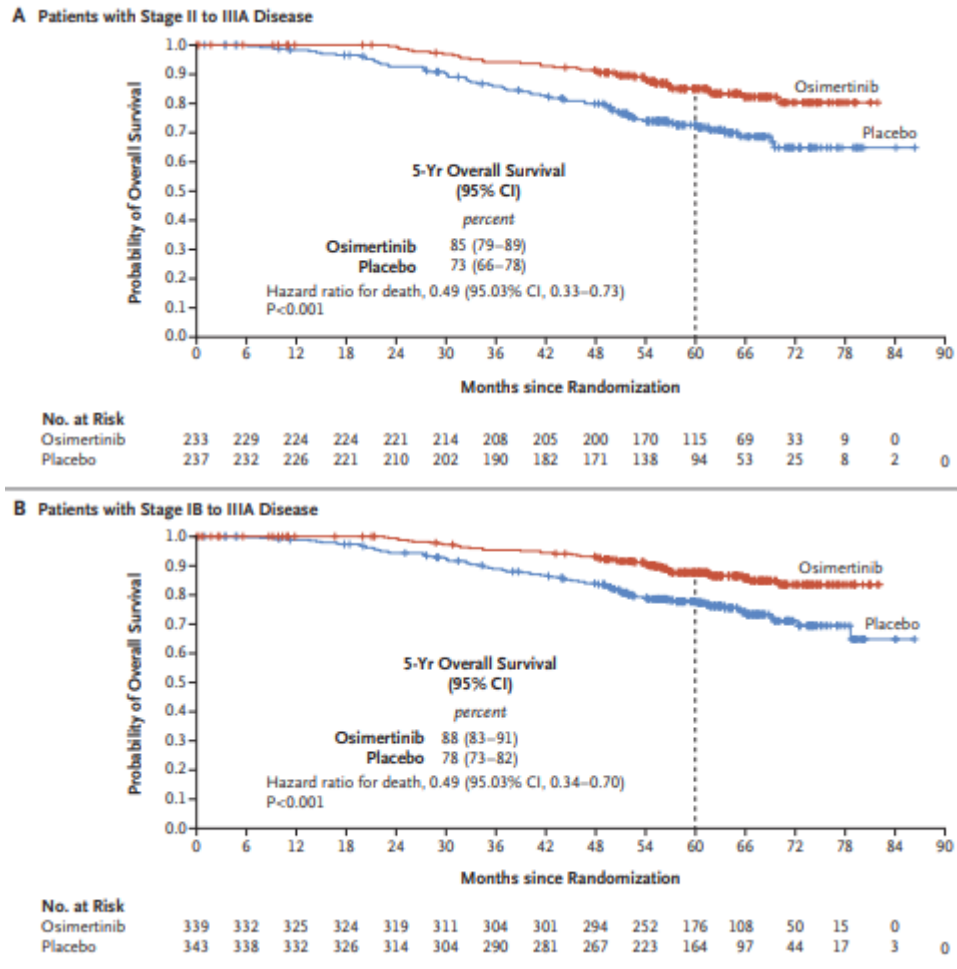
	2 yıllık hastalısız sağkalım %	p
Osimertinib	89	P<0.001
Plasebo	52	

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC

5 yıllık sağkalım

Masahiro Tsuboi, M.D., Roy S. Herbst, M.D., Ph.D.,



Günümüzde EGFR+ Adjuvant Tedavi

PRINCIPLES OF PERIOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^b

Other Adjuvant Systemic Therapy

Targeted Therapy Options for Patients with Resected NSCLC

- Alectinib¹⁵ (for patients with ≥ 4 cm or node-positive NSCLC stages IB–IIIA, IIIB [T2–T3, N2b; T4, N2], and positive for *ALK* gene fusions) (category 1).
- Osimertinib (for patients with NSCLC positive for *EGFR* exon 19 deletion or L858R mutation).
 - › For patients with stage IB–IIIA, IIIB (T2–T3, N2b; T4, N2) NSCLC who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy (category 1)¹⁶
 - › For patients who received previous neoadjuvant Osimertinib \pm chemotherapy³

Immune Checkpoint Inhibitor Options for Patients with Resected NSCLC Tumors

- Atezolizumab¹⁷ (for patients with ≥ 4 cm or node-positive NSCLC stages IB–IIIA, IIIB [T2–T3, N2b; T4, N2] who received previous adjuvant chemotherapy with NSCLC PD-L1 $\geq 1\%$ and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions) (category 1).
- Pembrolizumab
 - › For up to a year for patients with ≥ 4 cm or node-positive NSCLC stages IB–IIIA, IIIB (T2–T3, N2b; T4, N2) who received previous adjuvant chemotherapy and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions (category 1).¹⁸ The benefit for patients with PD-L1 $< 1\%$ is unclear.
 - › For up to 39 weeks for patients who received previous neoadjuvant chemotherapy + Pembrolizumab (category 1).³
- Durvalumab⁴ (for patients who received previous neoadjuvant chemotherapy + Durvalumab and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions) (category 1).
- Nivolumab² (for patients who received previous neoadjuvant chemotherapy + Nivolumab and no known *EGFR* mutations or *ALK* gene fusions) (category 1).



TEŞEKKÜRLER