

Akciğer Kanserinde Güncel Gelişmeler

Dr. Orçun Can

ACIBADEM MASLAK HASTANESİ TIBBİ ONKOLOJİ
02.11.2024

14.İSTANBUL DAHİLİYE KLİNİKLERİ BULUŞMASI



Tıpta hastaya yaklaşım değişiyor...

**Traditional
Medicine**

**Evidence-
based
Medicine**

**Precision
Medicine**
Stratified Medicine Personalized Medicine Individualized Medicine

The evolving of medicine concept.



Gelenekse l Tıptan kanıta dayalı Tıpa

Geleneksel tıp tipik olarak anekdot niteliğindeki kanıtlara dayanırken,

Kanıta dayalı tıp genellikle istatistiksel önem gerektiren ve eleştirel olarak değerlendirilen bilimsel kanıtları hedefler.

Özellikle randomize kontrollü çalışmalar gibi bilimsel kanıt elde etme yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla, geleneksel tıptan kanıta dayalı tıpa(KDT) doğru genel bir geçiş olmuştur.

KDT'nin en büyük başarılarından biri, sistematik incelemeler ve meta-analizlerin geliştirilmesidir.

Bu yöntemler sayesinde araştırmacılar belirli bir konu üzerinde birden fazla çalışmayı belirleyebilir ve mevcut en iyi kanıtları belirlemek için bunları eleştirel bir şekilde analiz edebilirler.

Kanıtı Dayalı Tıptan Hassas Tıpa

Kanıtı dayalı tıpta veriler, ortalama değerlerin veya rakamların türetildiği büyük gruplardan toplanır; sonuçlar daha sonra tüm popölasyona klinik önerilerde bulunmak için kullanılır.

Aykırı değerler sıklıkla analizden çıkarılır veya önerilerde dikkate alınmaz.

Bu, tıbbi bakımda “herkese uyan tek beden” yaklaşımına yakındır.

Çoğu insan, herhangi bir özellik için ortalama KDT tahminleri dahilinde kalacaktır;

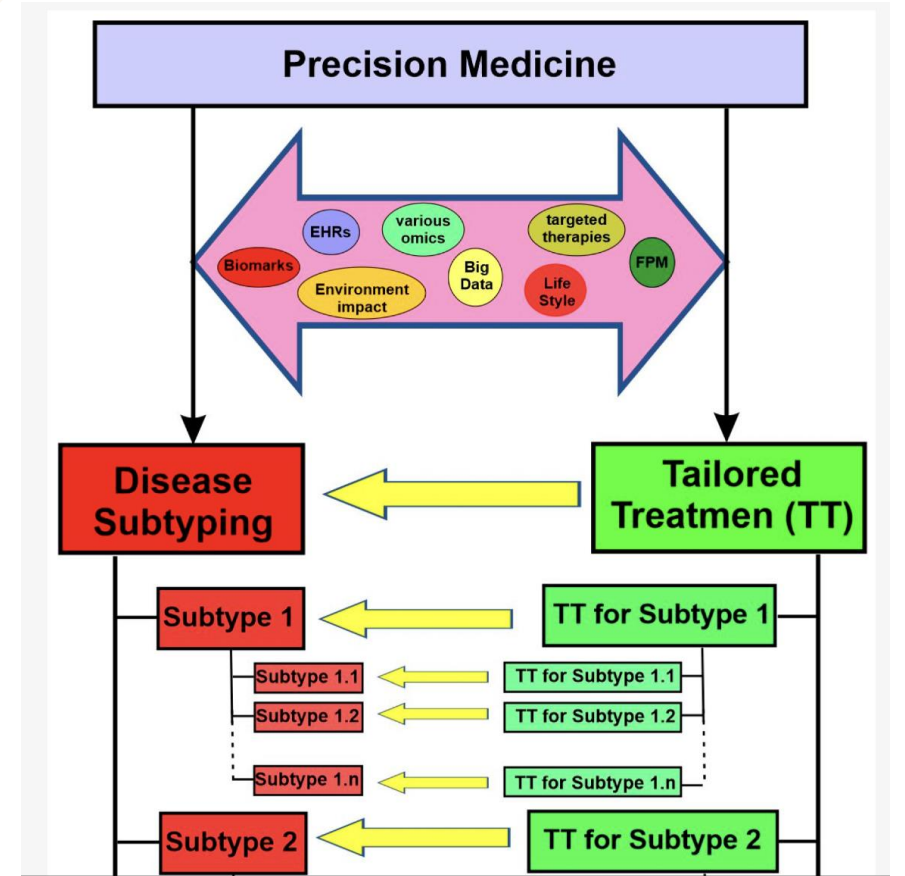
Bazı bireyler, belirli koşullar altında her zaman aykırı olacaktır.

Bu aykırı hastalar, önerilen kanıtı dayalı tıbbi uygulamalara yanıt vermeyecektir.

Bu durumlarda KDT, bu hastaların ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalır.

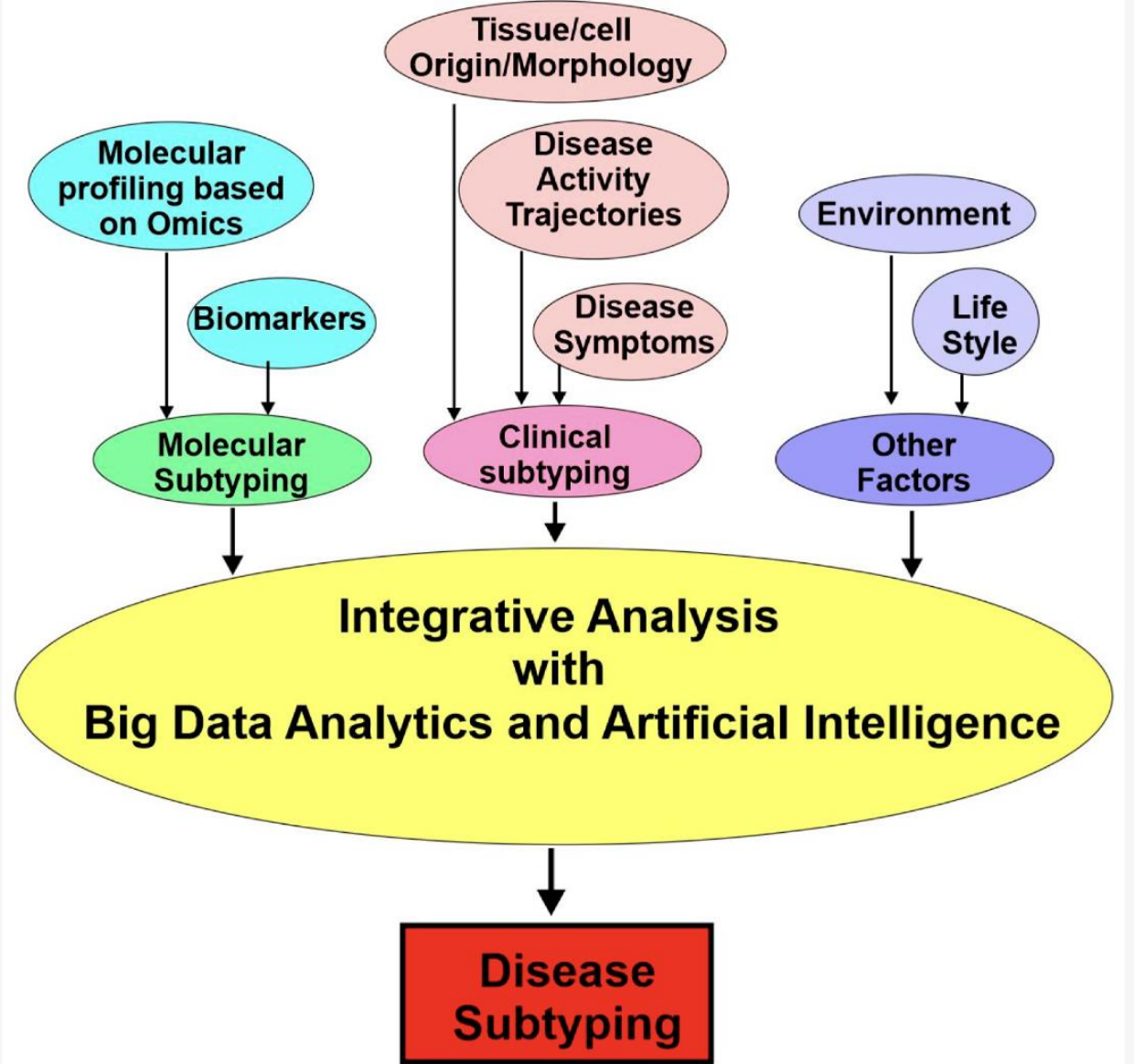
Hassas Tıp (Precision Medicine)

- Mevcut "hassas tıp" modeli, daha iyi sonuçlar elde etmek amacıyla daha etkili kişiye özel tedavi (TT) için hastaları,
- hastalıkların ortak bir biyolojik temelini paylaşan alt gruplara kesin olarak sınıflandırmak üzere önerilmektedir.
- Son yirmi yılda çeşitli omikler, hedefe yönelik tedaviler, fonksiyonel hassas tıp (FPM) modelleri, kapsamlı elektron sağlığı kayıtları (EHR'ler) ve büyük veri analitiğindeki hızlı ilerleme sayesinde, birçok yaygın hastalığı alt türlere ve alt türlere ayırabiliyoruz.
- Bu alt alt türlerin çoğu için özel ilaçlar geliştirebiliyoruz.
- Devam eden çabalarla, bireysel hastalar için daha doğru ve kesin tedaviye ulaşacağız



Hastalık Alt Tiplendirmesi

- Hastalık alt tiplendirmesi. Hastalıklar, çeşitli biyobelirteçlerle moleküler alt tiplendirme ve çeşitli omiklerden elde edilen veriler dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar kullanılarak alt tiplere ayrılabilir; elektronik kayıtlara dayalı klinik alt tiplendirme; ve çevresel, sosyal ve davranışsal faktörler.
- Hassas tıpta, bireyin sağlığını çevreleyen tüm bu çeşitli veriler, nihai alt tiplendirmeyi gerçekleştirmek için büyük veri analitiği ve yapay zeka tarafından dikkatli bir şekilde entegre edilecek ve analiz edilecektir.



Kanserin ayırt edici özellikleri

1-Proliferatif sinyalleme sürdürmek

2-Tümör supresörlerinden kaçınmak

3-Hücre ölümüne direnmek

4-Replikatif ölümsüzlüğü mümkün kılmak

5-Damar sisteminin uyarılması veya erişilmesi

6-İstila ve metastaz aktivasyonu

7-Hücre metabolizmasının düzenlenmesi

8-Bağışıklık tahribatının önlenmesi

9-Genom istikrarsızlığı ve mutasyon

10- Tümörü teşvik eden inflamasyon -

11-Fenotipik plastisite kilidinin açılması

12- Mutasyona uğramayan epigenetik yeniden programlama

13- Polimorfik mikrobiyomlar

14- Tümör mikroçevresindeki yaşlanan hücreler

15-Sinir ileti ağı etkileşimleri



"Hallmarks of Cancer: New Dimensions" provides an update to the landmark "Hallmarks of Cancer" series. Graphic from Cancer Discovery.

TÜRKIYE



Number of new cases

240 013

Number of deaths

129 672

Number of prevalent cases
(5-year)

679 335

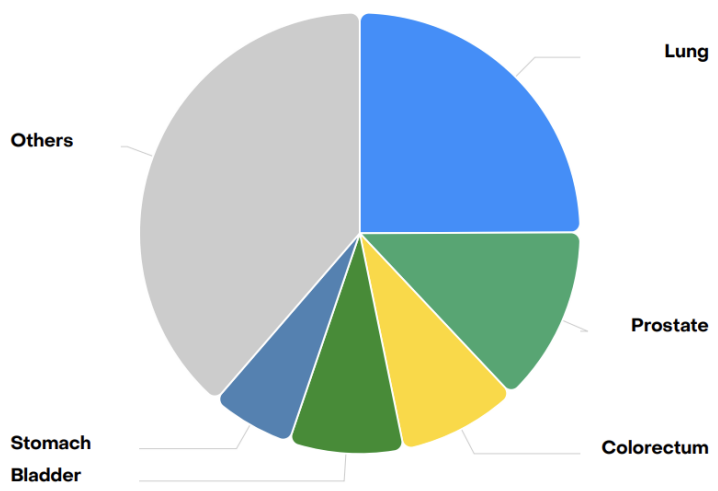
Statistics at a glance, 2022

	Males	Females	Both sexes
Population	42 231 223	43 330 753	85 561 976
Incidence*			
Number of new cancer cases	132 476	107 537	240 013
Age-standardized incidence rate	273.7	192.2	225.9
Risk of developing cancer before the age of 75 years (cum. risk %)	27.4	18.9	22.7
Top 3 leading cancers (ranked by cases)**	Lung Prostate Colorectum	Breast Thyroid Colorectum	Lung Breast Colorectum
Mortality*			
Number of cancer deaths	82 446	47 226	129 672



Top 5 most frequent cancers**

Males

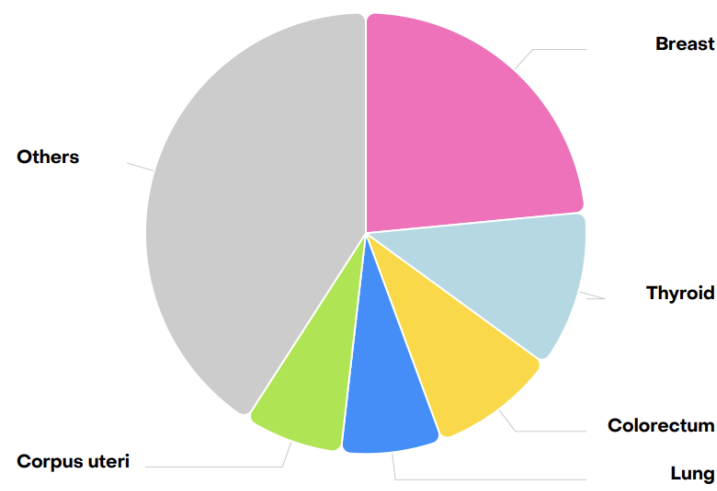


Total: 132 476

Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Lung	33 039	24.9%
2nd	Prostate	17 274	13.0%
3rd	Colorectum	11 664	8.8%
4th	Bladder	11 168	8.4%
5th	Stomach	8 123	6.1%
-	Others	51 208	38.7%

Number of new cases in 2022, males, all ages

Females

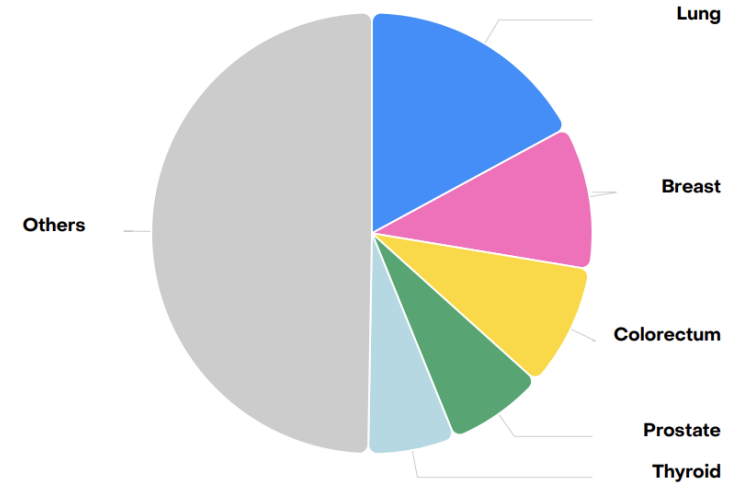


Total: 107 537

Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Breast	25 249	23.5%
2nd	Thyroid	12 425	11.6%
3rd	Colorectum	10 054	9.3%
4th	Lung	7 993	7.4%
5th	Corpus uteri	7 847	7.3%
-	Others	43 969	40.9%

Number of new cases in 2022, females, all ages

Both sexes



Total: 240 013

Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Lung	41 032	17.1%
2nd	Breast	25 249	10.5%
3rd	Colorectum	21 718	9.0%
4th	Prostate	17 274	7.2%
5th	Thyroid	15 376	6.4%
-	Others	119 364	49.7%

Number of new cases in 2022, both sexes, all ages

Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavisi

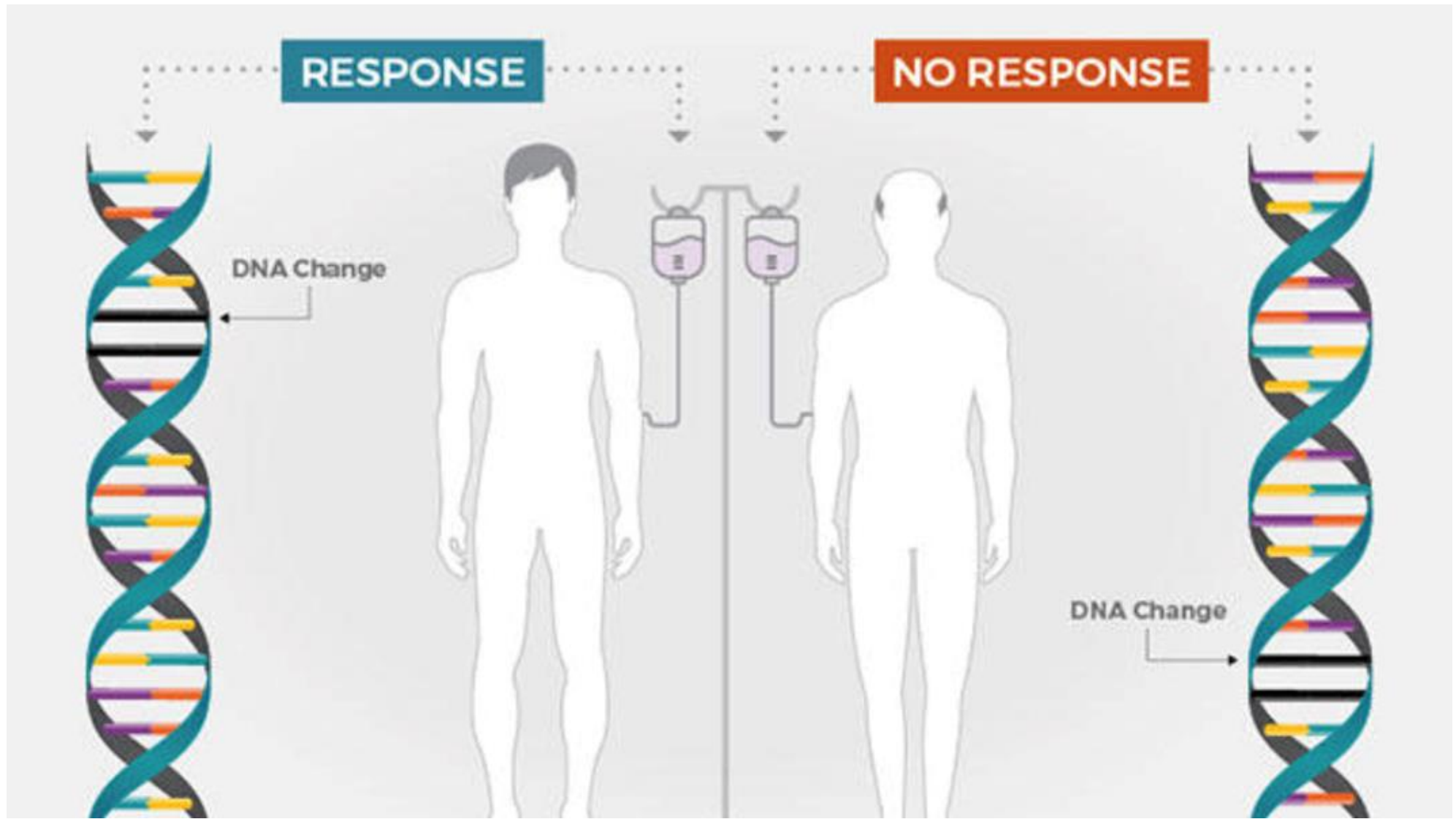
Her hastanın genetik profili, tümörün moleküler özellikleri ve hastanın bireysel özelliklerine dayalı olarak özelleştirilmiş tedavi yöntemleridir



Kanser tedavisinde daha etkili ve yan etkileri minimize eden tedavi yaklaşımlarını mümkün kılar.

Genomik Tabanlı Yaklaşımlar

- **Genetik Profil Analizi:** Tümör DNA'sının sekanslanması ile kanserin genetik mutasyonlarının belirlenmesi.
 - **Moleküler Biyomarkerlar:** HER2, EGFR, KRAS gibi biyomarkerların rolü ve tedaviye yönlendirilmesi.
 - **Multiomik Yaklaşımlar:** Genomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik verilerin entegrasyonu.
 - **Genomik:** Bir organizmanın tüm DNA'sını ve genetik materyalini incelenmesi
- **Örnek:** Genomikteki önemli yaklaşımlar arasında genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS'ler), tam genom dizilimi (WGS) ve tam ekzom dizilimi (WES) yer alır.
- **Transkriptomik:** Bir hücredeki tüm RNA moleküllerinin incelenmesi. Örnek:RNA dizileme (RNA-Seq), gen ekspresyon profillemesi.
- **Proteomik:**Bir hücrede, dokuda veya organizmada bulunan tüm proteinlerin incelenmesi Örnek:Protein dizileme, post-translasyonel modifikasyonların analizi.
 - **Metabolomik:** Bir organizmada bulunan tüm küçük moleküllerin (metabolitler) incelenmesi. Örnek:Metabolit profillemesi, biyokimyasal yolların analizi.
 - **Epigenomik:**DNA üzerindeki kimyasal değişikliklerin ve bu değişikliklerin gen ekspresyonunu nasıl etkilediğinin incelenmesi.
 - Örnek:DNA metilasyonu, histon modifikasyonları.



Her kişinin kanseri, genetik değişikliklerin benzersiz bir kombinasyonuna sahiptir. Spesifik genetik değişiklikler, bir kişinin kanserinin belirli tedavilere yanıt verme olasılığını arttırabilir veya azaltabilir.

Gelişmelere rağmen hastaya yaklaşımın temeli değişmedi:

Anamnez-Fizik Muayene

- Anamnez: Hastayı etkin dinlemek, bilgileri analiz etmek, kronolojik sıra ve hastalık ilişkisiyle özetlemek
- Fizik muayene: Farkındalıkla hastaya dokunmak
- Cilt metastazını PET CT göstermeyebilir, travma öyküsünü bilmez isen kemik lezyona metastaz diyebilirsiniz?
- Hastanın göğüs duvarındaki kollaterallerini görmezsen superior vena cavasını fark etmeyebilir hastanın hızlı tanı ve tedavi yönetimini yapamayabilirsin
- Hastanın takipte almış olduğu tedavi detayını bilmez isen immünoterapi ilişkili pnömonite antibiyoterapi verip hastanın hipoksemisini düzeltemeyebilirsin
- Kemoterapi almış olan bir hasta kusma ile geldiğinde bu durumun kemoterapi dışı bir nedene bağlı olabileceğini düşünmez isen MI,SVO yu atlayabilirsin

Lokal Primer Tümör Büyümesine Bağlı Belirti ve Bulgular

• **Öksürük** – Endobronşiyal irritasyon, Bronşiyal kompresyon

• **Hemoptizi** – Genellikle merkezi veya kaviter lezyon

• **Hırıltılı solunum** – Kısmen tıkayan endobronşiyal lezyon

• **Ateş** – postoperatif pnömoni

• **Dispne** – bronşiyal obstrüksiyon, pnömoni, plevral efüzyon

Primer Tümör İnvazyonu veya Bölgesel Lenfatik Metastazlara Bağlı Belirti ve Bulgular



• **Ses kısıklığı** – Aortopulmoner pencerede tümör invazyonu veya lenfadenopatiye bağlı sol vokal kord paralizisi



• **Hemidiyafram yükselmesi** – Frenik sinir kompresyonuna bağlı



• **Disfaji** – Özofageal kompresyona bağlı



• **Göğüs ağrısı** – Plevra veya Göğüs duvarının tutulumu, genellikle donuk ve lokalize olmayan



• **SVC sendromu** – mediastinuma lokal invazyon veya sağ paratrakeal bölgede lenfadenopatiye bağlı



• **Perikardiyal efüzyon ve tamponad**



• **Servikal veya supraklaviküler lenf nodu büyümesi**

Paraneoplastik Sendromların Belirti ve Semptomları

Endokrin:

- Ektopik peptid hormon üretimi nedeniyle
- Genellikle başarılı anti-tümör tedavisiyle geri döndürülebilir

Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH):

- Ektopik vazopressin (antidiüretik hormon, ADH) salgılanması
- SCLC'li hastaların %5-10'unda klinik olarak anlamlı hiponatremi
- Halsizlik, güçsüzlük, konfüzyon, obtundasyon, mide bulantısı
- Hiponatremi, övolemi, düşük serum ozmolalitesi, uygunsuz şekilde yoğunlaşmış idrar ozmolalitesi, normal tiroid ve adrenal fonksiyonu

Cushing sendromu:

- Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanması
- Kilo alımı, ay yüzü, hipertansiyon, hiperglisemi, genel güçsüzlük
- Yüksek serum kortizol ve ACTH, hipernatremi, hipokalemi, alkaloz

• **Nörolojik:**

- Tüm spesifik sendromlar nadirdir
- Subakut serebellar dejenerasyon – ataksi, dizartri
- Ensefalomiyelit – konfüzyon, oryantasyon kaybı, bunama
- Duyusal nöropati – ağrı, duyu kaybı
- Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS) – güçsüzlük, otonomik disfonksiyon
- Kansere ilişkili retinopati – görme kaybı, fotosensitivite
- Paraneoplastik nörolojik sendromlar için nöroloji konsültasyonu ve kapsamlı paraneoplastik antikor paneli almayı düşünün

• **Hematolojik:**

- Kronik hastalık anemisi
- Lökokomoid reaksiyon – lökositoz
- Trousseau sendromu – migratuvar tromboflebit

Ekstratorasik (Hematojen) Metastazlara Bağlı Belirti ve Semptomlar

- **Beyin metastazları:**

- Baş ağrısı, fokal güçsüzlük veya uyuşma, konfüzyon, peltek konuşma, yürüyüş dengesizliği, koordinasyon bozukluğu

- **Leptomeningeal karsinomatosis:**

- Baş ağrısı, konfüzyon, kranial sinir felci, diplopi, peltek konuşma, radiküler sırt ağrısı, spinal kord kompresyonu

- **Adrenal metastazlar:**

- Orta sırt veya yan ağrısı, kostovertebral açığı hassasiyeti
- Tümör tutulumuna bağlı adrenal yetmezlik (nadir)

- **Karaciğer metastazları:**

- Sağ üst kadranda ağrısı veya hassasiyeti, sarılık, yorgunluk, ateş, hepatomegali
- Kemik metastazları:
- Kemik ağrısı

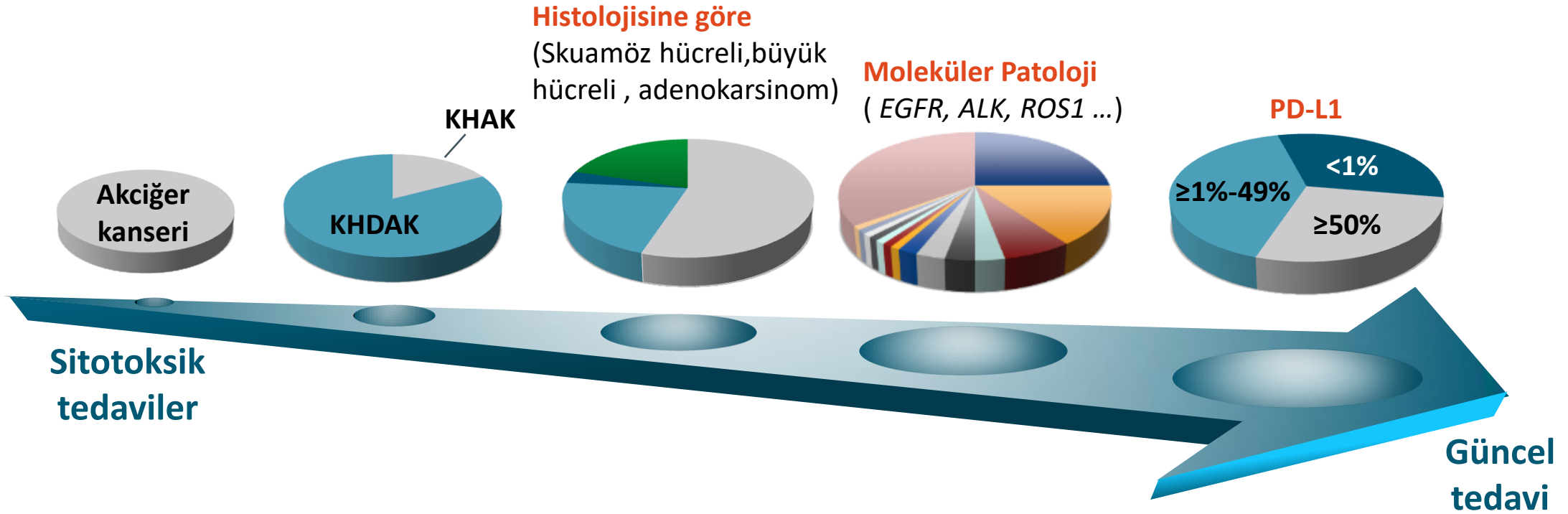
Spinal kord kompresyonu

- Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, uyuşukluk, parestezi, bağırsak ve mesane kontrolünün kaybı

Anoreksi/kaşeksi – Kilo kaybı, Yorgunluk

Akciğer kanseri tedavisinin gelişimi

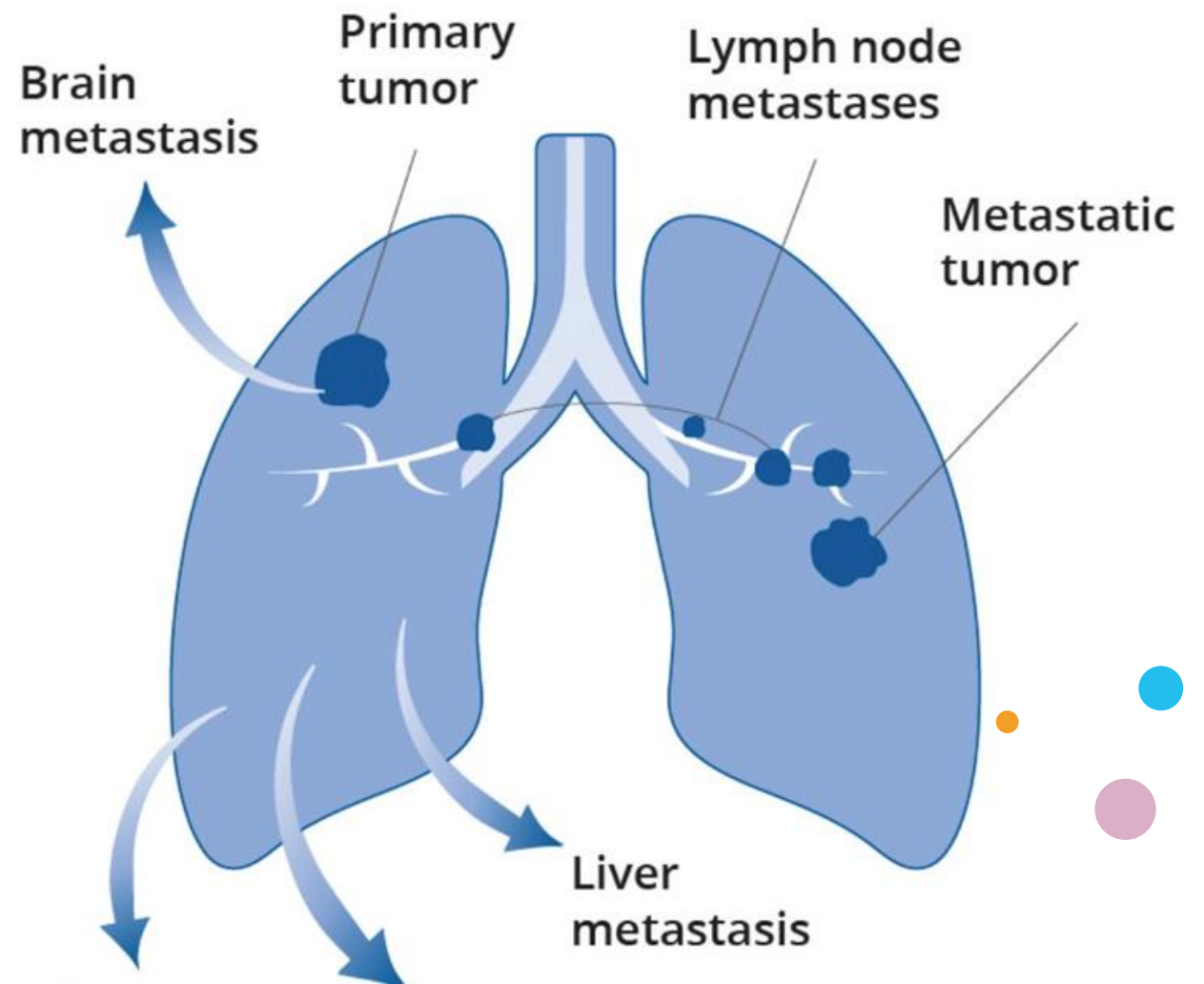
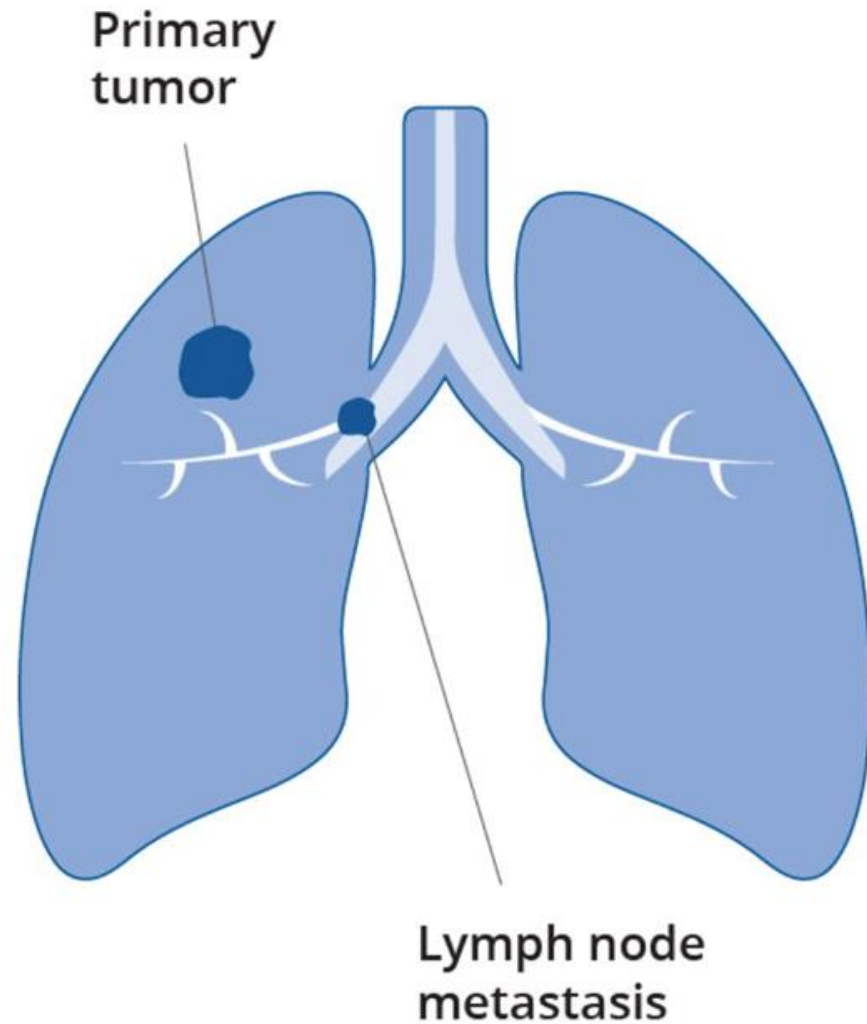
- Tek hastalık yok



Small Cell Lung Cancer (SCLC) Staging

Limited Stage

Extensive Stage



Sınırlı Evre küçük hücreli akciğer kanseri e tedavi



Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde tümör 3 cm'den küçük nod negatif hastalıkta lobektomi + mediastinal lenf nodu örnekleme yapılır, her evrede en az 4 kür adjuvant platin-etoposid tedavisi verilir



Cerrahi sonrası lenf nodu + saptanırsa performansı iyi hasta için kemoradyoterapi verilir, performansı kötü hastada ardışık tedavi kemoterapi sonrası radyoterapi verilir



Ameliyat edilemeyen, sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (LS-SCLC) hastaları eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilir, ancak prognoz sınırlı kalır.



Eş zamanlı kemoradyoterapiden sonra ilerleme göstermeyen, ameliyat edilemeyen evre I ila III LS-SCLC'li 730 hastayı içeren randomize bir çalışmada, iki yıllık immün kontrol noktası inhibitörü [Durvalumab](#), plaseboya kıyasla medyan genel sağkalımı iyileştirmiştir. (56'ya karşı 33 ay)

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi



Small-Cell Lung Cancer



SMALL-CELL LUNG CANCER: what is the efficacy and safety of adjuvant therapy with durvalumab?

Phase 3 Randomized Controlled Trial

Placebo
every 4 weeks
x24 months

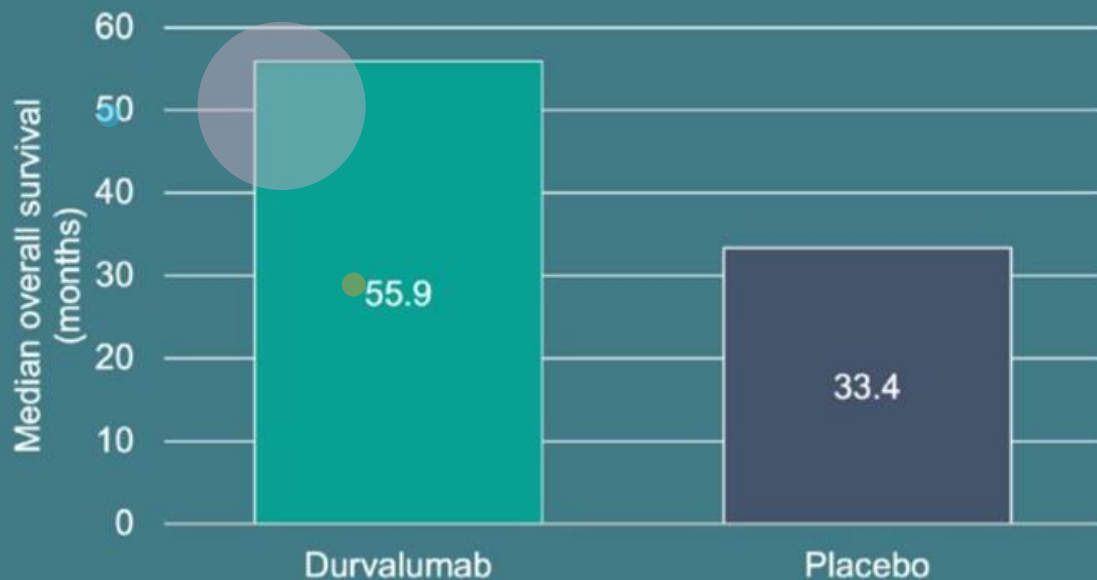


Durvalumab
1500 mg

Age \geq 18 years, with histologically or cytologically documented limited-stage small-cell lung cancer chemoradiotherapy

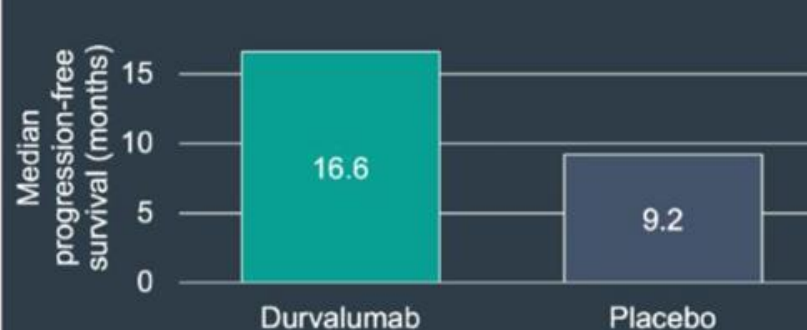
PRIMARY OUTCOMES

Median overall survival



SECONDARY OUTCOMES

Median progression-free survival

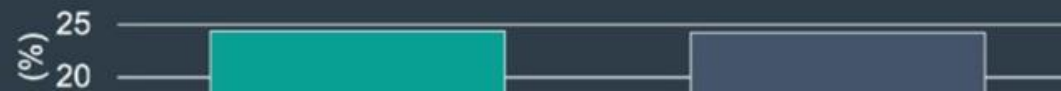


Stratified Hazard Ratio (death)

0.76

95% CI, 0.59–0.98
p = 0.02

Grade 3-4 adverse events



Metastatik Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi

Metastatik küçük hücreli akciğer kanserinin ilk tedaviye yanıt oranı %60-70 civarında olsa da hastalık nüksü sıklıkla erken dönemde beklenir ortalama sağkalımın tedavi altında 8-13 ay arası değiştiği bu hastalıkta uzun süre sonra fark yaratan tedavi;

Carboplatin-Etoposid tedavisine eklenen Atezolizumab ve Cisplatin veya Carboplatin+Etoposid tedavisine eklenen Durvalumab immünoterapi tedavisi ve sonrasında bu immünoterapilerin devam edilmesi şeklindedir.

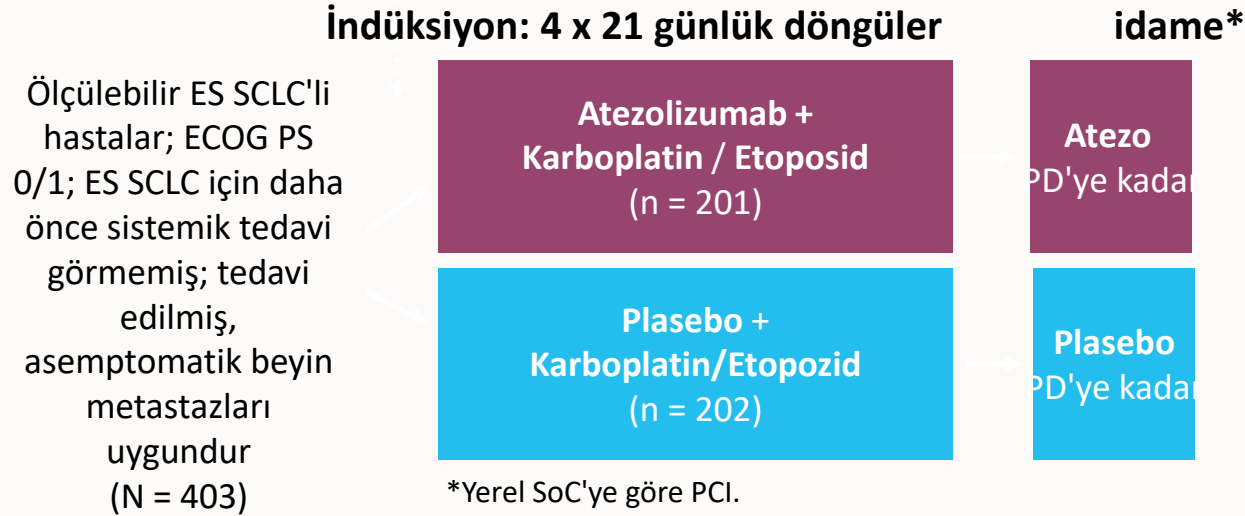
Altı aydan sonra nükseden hastalar için yeniden aynı rejim verilebilir

Altı ay içinde nükseden hastalar için Topotekan,Lurbinectidin,Tarlatamab tedavi yanıtı en yüksek olan ajanlardandır.

Faz III Çalışmalar: YE- KHAK'de Birinci Basamak Platin + Etoposide'e Anti-PD-L1 Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Eklenmesi

IMpower133^{1,2}

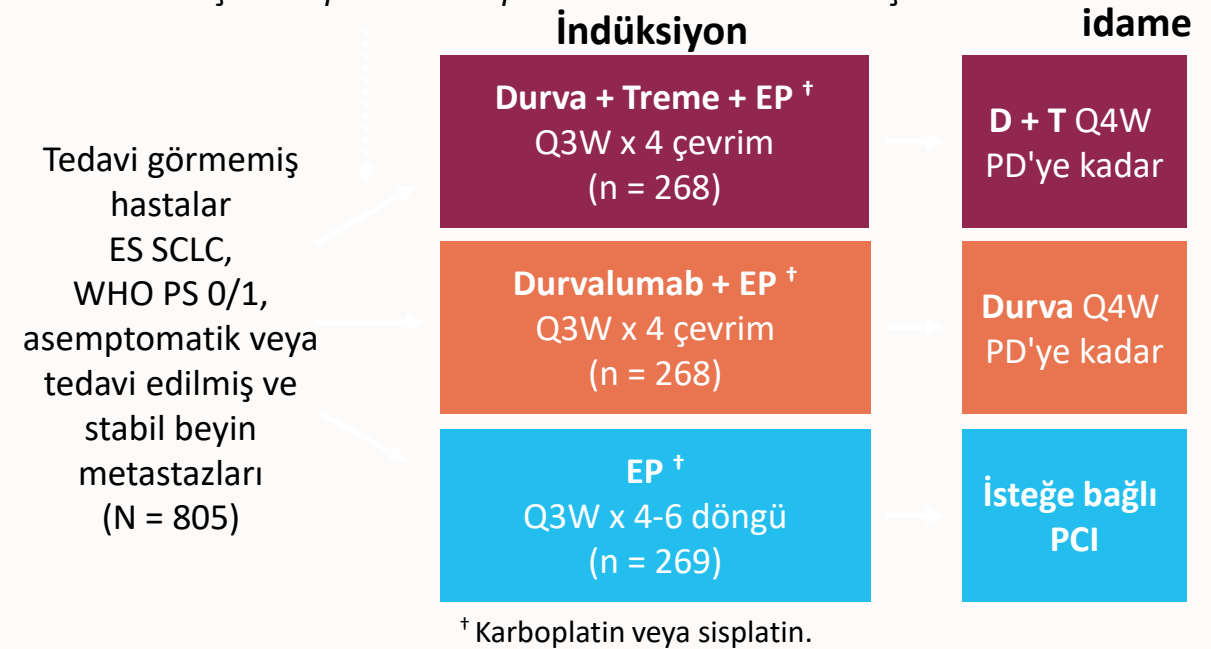
Cinsiyete göre sınıflandırılmış, ECOG PS 0'a karşı 1, beyin metastazları: evet veya hayır



- Birincil son noktalar: Araştırmacıya göre OS, PFS
- İkincil son noktalar: ORR, DoR, güvenlik

CASPIAN³

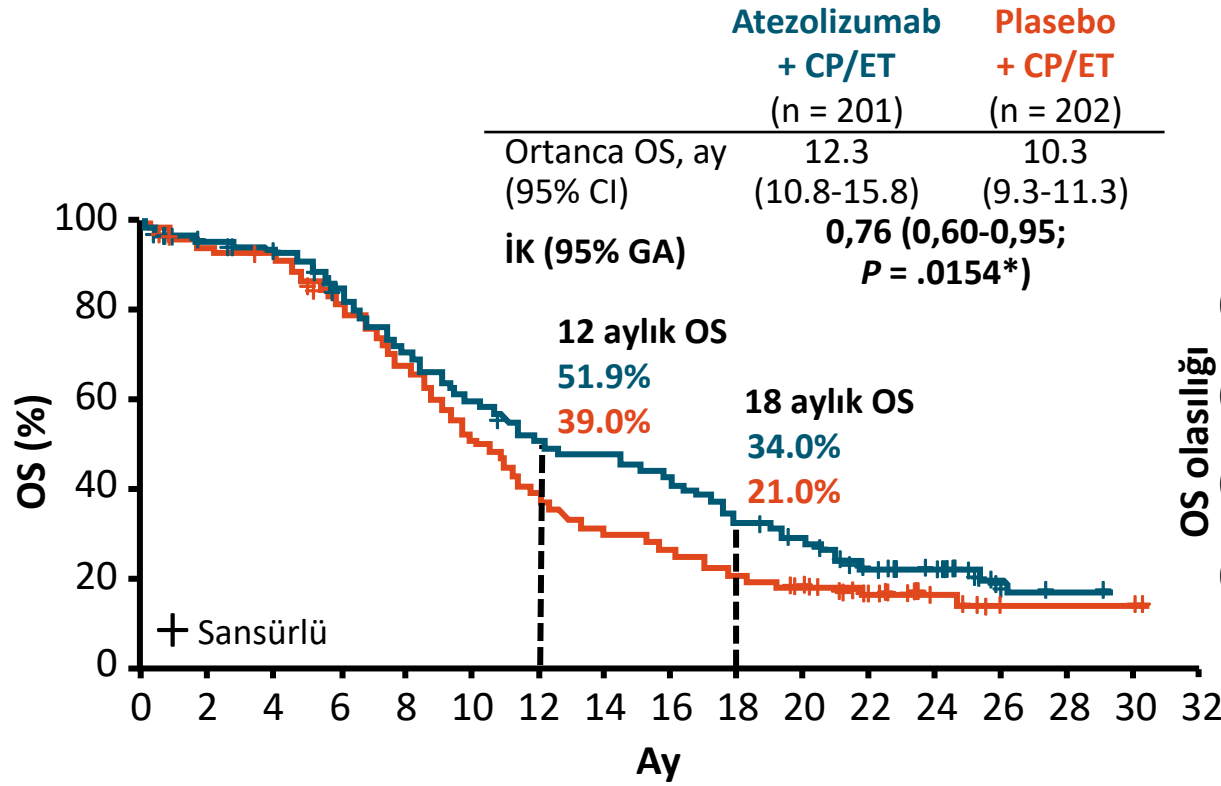
Planlanmış karboplatin ve sisplatin ile tabakalandırılmış



- Birincil sonlanım noktası: Genel Sağkalım
- İkincil sonlanım noktaları: PFS, ORR, güvenlik/tolerans, PRO'lar

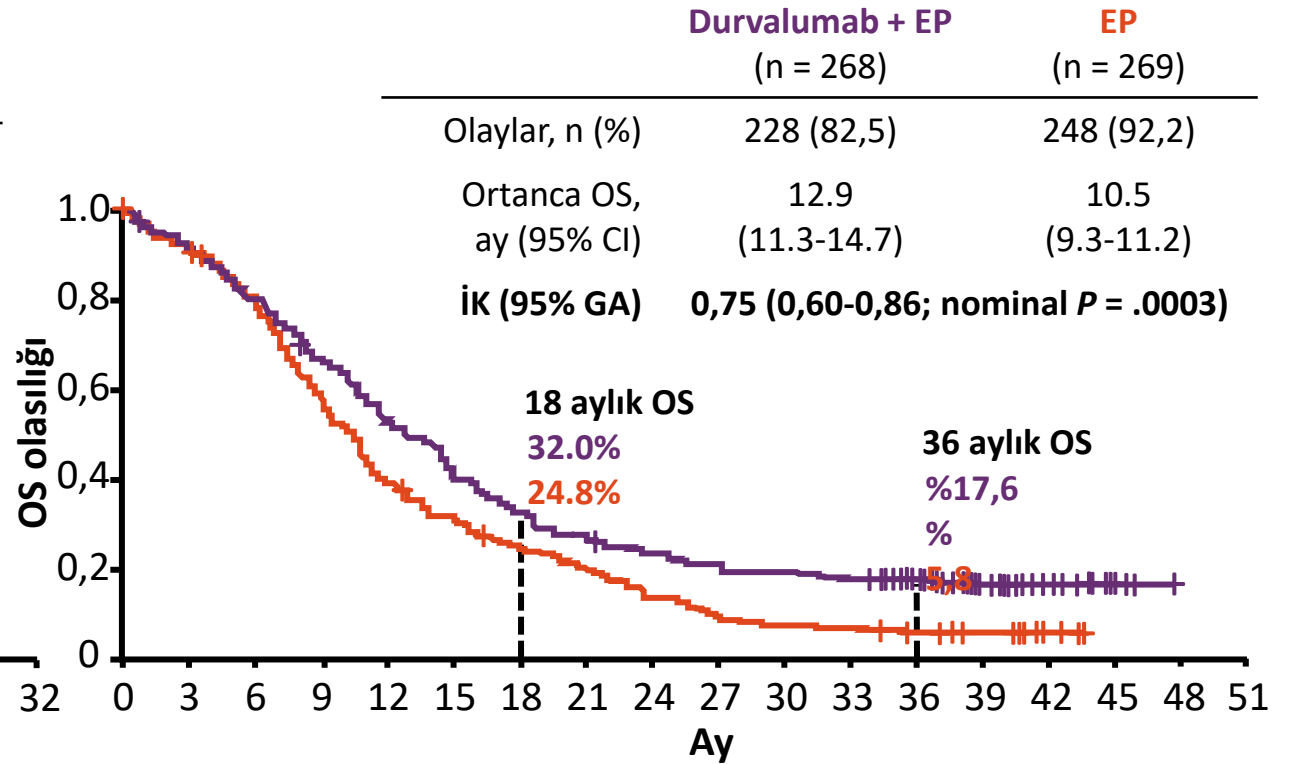
IMpower133 ve CASPIAN: Genel Sağkalım

IMpower133: Kemoterapiye Atezolizumab Eklenmesi OS 1,2'yi İyileştirdi



*Sadece tanımlayıcı amaçlıdır. Veri son tarihi: 24 Ocak 2019.

CASPIAN: Kemoterapiye Durvalumab Eklenmesi OS 3'ü İyileştirdi



■ Durvalumab + trene + EP ile OS'de istatistiksel iyileşme yok

Relaps YE- KHAK İçin Tedavi Seçenekleri

Nüks ≤6 Ay, PS 0-2: Tercih Edilen

- Topotekan
- Klinik deneme
- Lurbinectedin

Nüks ≤6 Ay, PS 0-2: Diğer

- Pembrolizumab*
- Etopozid
- Paklitaksel
- Vinorelbin
- Doksetaksel
- Gemsitabin
- irinotekan
- Bendamustin (2B)
- Temozolomid
- Nivolumab*
- CAV

Relapse >6 Ay: Tercih Edilen

- Orijinal rejim

Relapse >6 Ay: Diğer

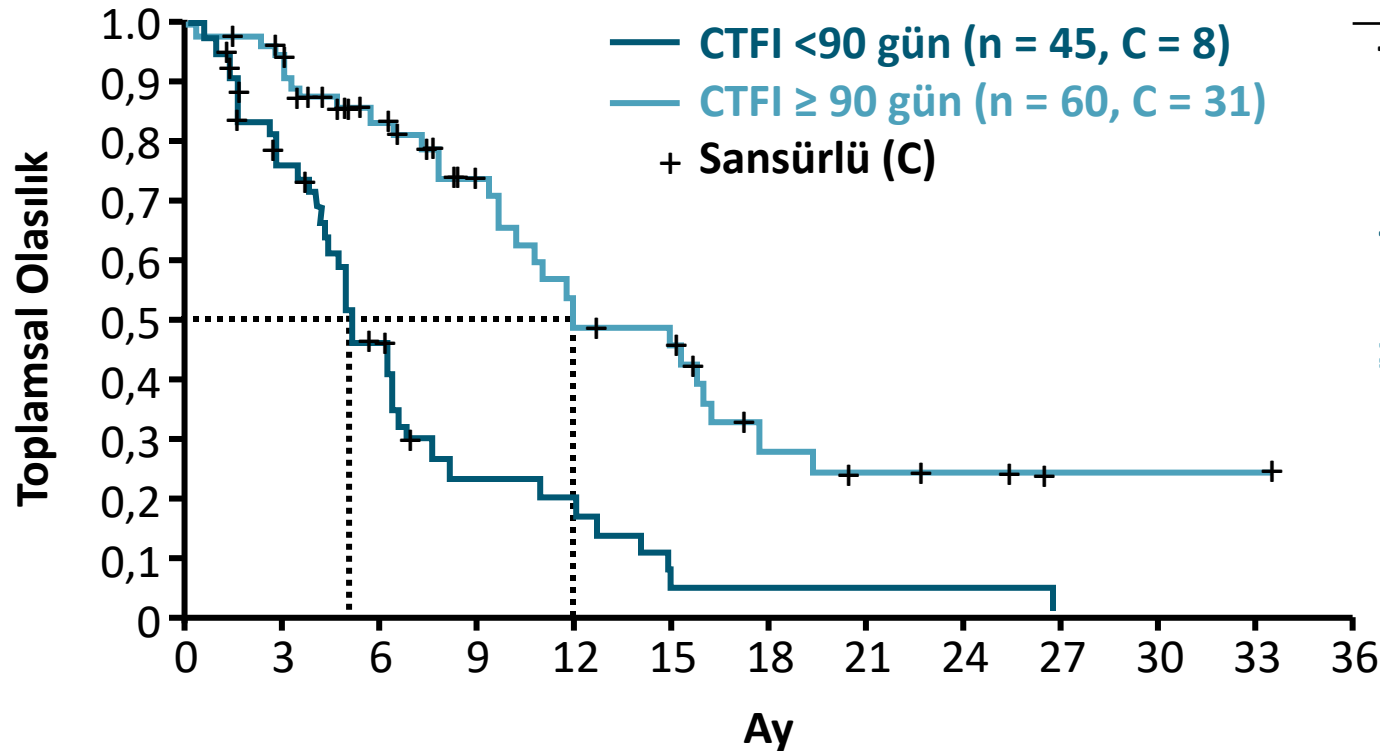
- Topotekan
- Vinorelbin
- Paklitaksel
- Gemsitabin
- Doksetaksel
- Nivolumab*
- irinotekan
- Pembrolizumab*
- Temozolomid
- Lurbinectedin
- CAV
- Bendamustin (2B)
- Etopozid

* Nüks sırasında idame atezolizumab veya durvalumab kullanan PD hastalarında immün kontrol noktası inhibitörleri önerilmemektedir.

- Nükseden YE- KHAK'li herhangi bir hasta için klinik deneme şiddetle önerilir

KHAK'de ikinci basamak Lurbinectedin: OS

Platinum-Hassas ve Platinum-Dirençli SCLC'de OS



	N	Ortanca OS, Mo (%95 CI)	12 Aylık OS, % (95% CI)
Tüm	105	9.3 (6.3-11.8)	34.2 (23.2-45.1)
Dirençli, CTFI <90 gün	45	5.0 (4.1-6.3)	15.9 (3.6-28.2)
Hassas, CTFI ≥90 gün	60	11.9 (9.7-16.2)	48,3 (32,5-64,1)

Haziran 2020'de lurbinectedin, hastalığı platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerleyen metastatik SCLC'li yetişkin hastaların tedavisi için hızlandırılmış FDA onayı aldı

Risk Altındaki Hastalar, n

CTFI <90 gün	45	30	17	7	5	1	1	1	1			
CTFI ≥90 gün	60	53	38	26	17	15	6	4	3	1	1	1

Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer

M.-J. Ahn, B.C. Cho, E. Felip, I. Korantzis, K. Ohashi, M. Majem, O. Juan-Vidal, S. Handzhiev, H. Izumi, J.-S. Lee, R. Dziadziuszko, J. Wolf, F. Blackhall, M. Reck, J. Bustamante Alvarez, H.-D. Hummel, A.-M.C. Dingemans, J. Sands, H. Akamatsu, T.K. Owonikoko, S.S. Ramalingam, H. Borghaei, M.L. Johnson, S. Huang, S. Mukherjee, M. Minocha, T. Jiang, P. Martinez, E.S. Anderson, and L. Paz-Ares, for the DeLLphi-301 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Tarlatamab, a bispecific T-cell engager immunotherapy targeting delta-like ligand 3 and CD3, showed promising antitumor activity in a phase 1 trial in patients with previously treated small-cell lung cancer.

METHODS

In this phase 2 trial, we evaluated the antitumor activity and safety of tarlatamab, administered intravenously every 2 weeks at a dose of 10 mg or 100 mg, in patients with previously treated small-cell lung cancer. The primary end point was objective response (complete or partial response), as assessed by blinded independent central review according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

RESULTS

Overall, 220 patients received tarlatamab; patients had previously received a median of two lines of treatment. Among patients evaluated for antitumor activity and survival, the median follow-up was 10.6 months in the 10-mg group and 10.3 months in the 100-mg group. An objective response occurred in 40% (97.5% confidence interval [CI], 29 to 52) of the patients in the 10-mg group and in 32% (97.5% CI, 21 to 44) of those in the 100-mg group. Among patients with an objective response, the duration of response was at least 6 months in 59% (40 of 68 patients). Objective responses at the time of data cutoff were ongoing in 22 of 40 patients (55%) in the 10-mg group and in 16 of 28 patients (57%) in the 100-mg group. The median progression-free survival was 4.9 months (95% CI, 2.9 to 6.7) in the 10-mg group and 3.9 months (95% CI, 2.6 to 4.4) in the 100-mg group; the estimates of overall survival at 9 months were 68% and 66% of patients, respectively. The most common adverse events were cytokine-release syndrome (in 51% of the patients in the 10-mg group and in 61% of those in the 100-mg group), decreased appetite (in 29% and 44%, respectively), and pyrexia (in 35% and 33%). Cytokine-release syndrome occurred primarily during treatment cycle 1, and events in most of the patients were grade 1 or 2 in severity. Grade 3 cytokine-release syndrome occurred less frequently in the 10-mg group (in 1% of the patients) than in the 100-mg group (in 6%). A low percentage of patients (3%) discontinued tarlatamab because of treatment-related adverse events.

CONCLUSIONS

Tarlatamab, administered as a 10-mg dose every 2 weeks, showed antitumor activity with durable objective responses and promising survival outcomes in patients with previously treated small-cell lung cancer. No new safety signals were identified. (Funded by Amgen; DeLLphi-301 ClinicalTrials.gov number, NCT05060016.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Paz-Ares can be contacted at lpazares@seom.org or at Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO-H12o Lung Cancer Unit, Complutense University and Ciberonc, Av de Andalucia s/n, 28041 Madrid, Spain.

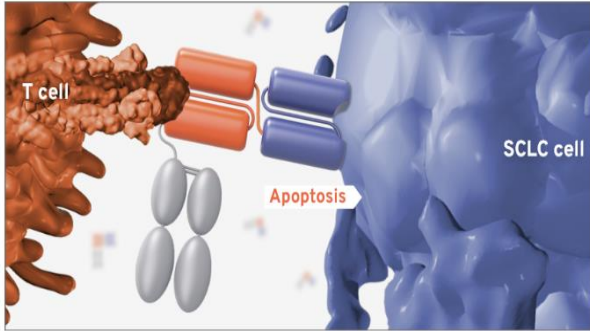
*A list of the DeLLphi-301 investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on October 20, 2023, at NEJM.org.

N Engl J Med 2023;389:2063-75.

DOI: 10.1056/NEJMoa2307980

Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.



Saldırı

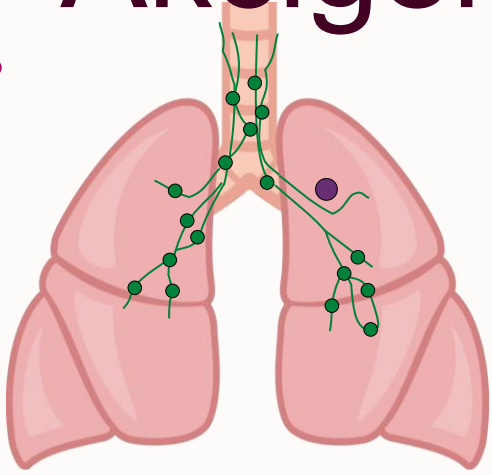
Aktif T hücreleri, inflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve DLL3 ekspresyonlu hücrelerin lizise uğramasına neden olur ^{4,*}

DLL3, çoğu SCLC tümöründe ifade edilir, ancak sağlıklı dokuda minimal olarak ifade edilir veya yoktur ⁵

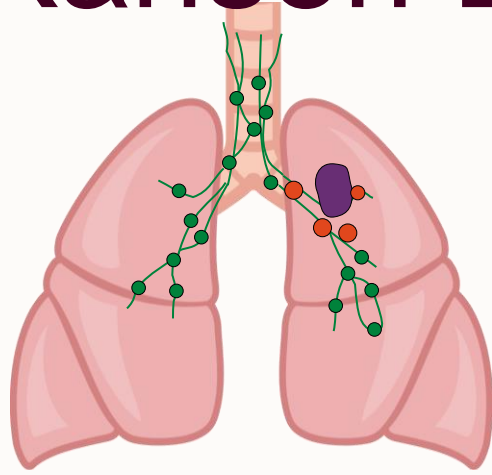
Küçük hücre dışı akciğer kanserine yaklaşım



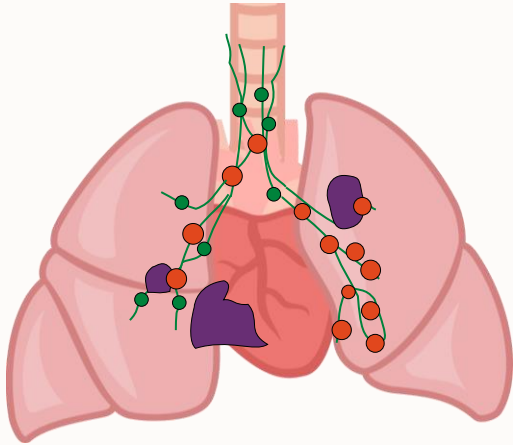
Akciğer Kanseri Evreleri



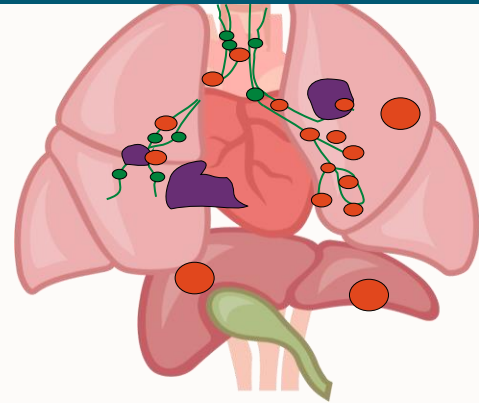
Evre 1: <3 cm (Metastaz yok)



Evre 2: <5 cm (tek aynı taraflı hiler veya intrapulmoner lenf nodu metastazı olabilir)



Stage 3: >5 cm (Mediastinal lenf nodu metastazları)



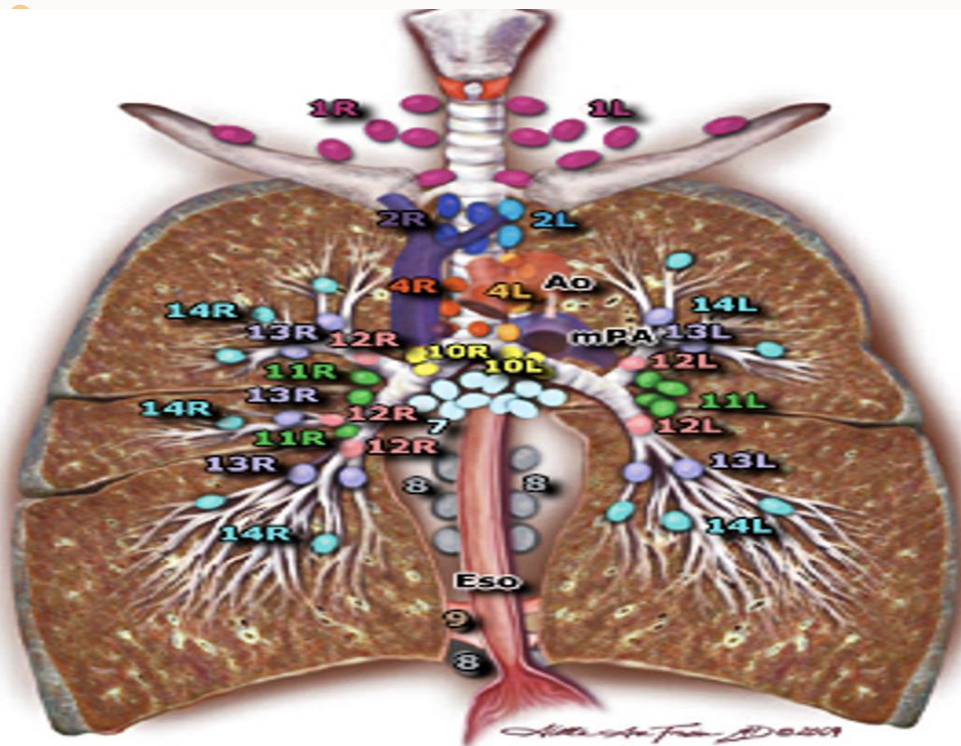
Evre 4: Diğer organlarda metastaz

● Tumor ● Nonmetastatik lenf nodları

● Bölgesel/lokal metastatik lenf nodları/uzak metastazlar

Tanı anındaki Evre, %	5-yıllık sağ kalım oranları	
	2011-2017 ¹	2012-2018 ²
Lokalize	60.0	61.2
Bölgesel	33.0	33.5
Uzak organ metastazlı	6.0	7.0
Bilinmeyen	--	9.9

■ 5-yıllık sağ kalım tüm evrelerde : 22%¹- 22.9%²



Supraclavicular zone

● 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

Superior mediastinal nodes

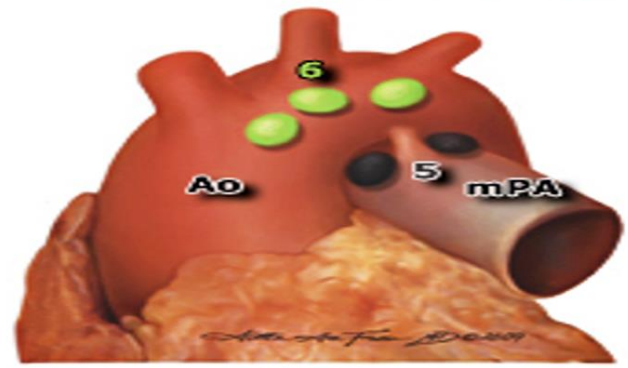
Upper zone

● 2R Upper paratracheal (right)
 ● 2L Upper paratracheal (left)
 ● 3a Prevascular
 ● 3p Retrotracheal
 ● 4R Lower paratracheal (right)
 ● 4L Lower paratracheal (left)

Aortic nodes

AP zone

● 5 Subaortic
 ● 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



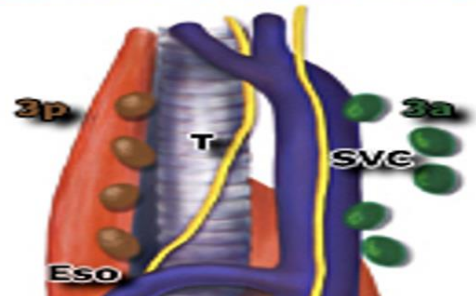
Inferior mediastinal nodes

Subcarinal zone

○ 7 Subcarinal

Lower zone

● 8 Paraesophageal (below carina)
 ● 9 Pulmonary ligament



N1 nodes

Hilar/interlobar zone

● 10 Hilar
 ● 11 Interlobar

Peripheral zone

8th Ed Categories

8 th Ed TNM Categories					
T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Sat	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleur	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single Lesion	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Multiple Lesions	IVB	IVB	IVB	IVB

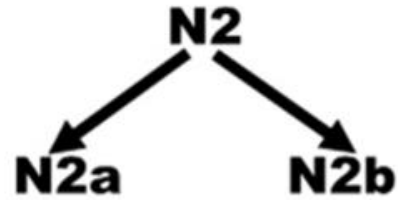
Proposed 9th Ed TNM Categories

Proposed 9 th Ed TNM Categories						
T/M	Label	N1	N2		N3	
9 th			N2a	N2b		
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIB	IIIA	IIIB	
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIB	IIIA	IIIB	
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIB	IIIA	IIIB	
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T3	T3 ≤5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	
M1	M1a Contralateral nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	
	M1a Pleural, pericardial effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	
	M1b Single Extrathoracic Lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	
	M1c1 Mult. Lesions, Single Organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	
	M1c2 Mult. Lesions, Mult. Organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	

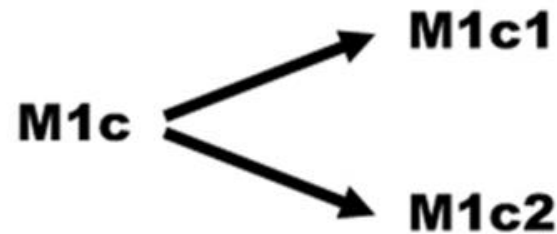
The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

Changes in the 9th Edition

N2 involvement is split into:
N2a (single station)
N2b (multiple stations)



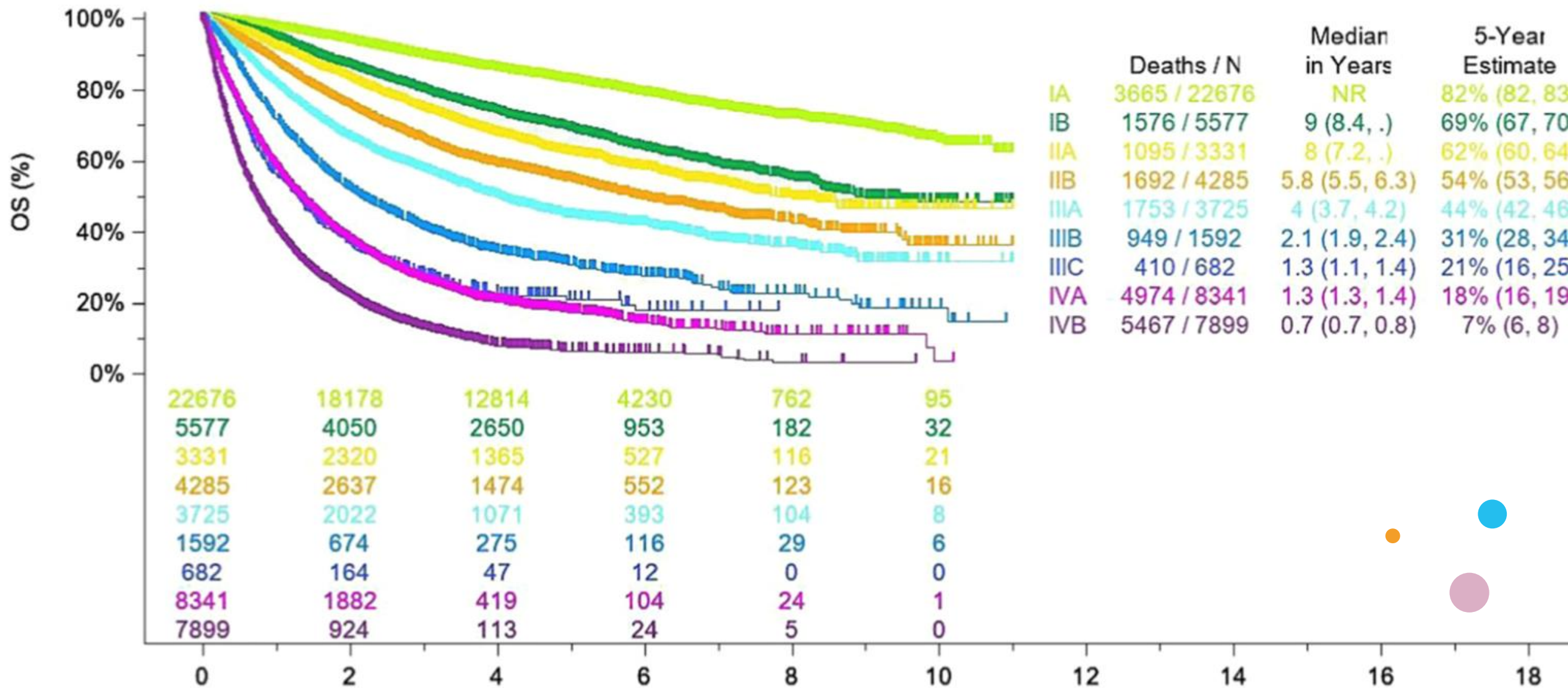
M1c involvement is split into:
M1c1 (single organ system)
M1c2 (multiple organ systems)



T/M category	Subcategory, Descriptor	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b					
	T1c					
T2	T2a	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b	IIA				
T3	Size Invasion Nodule	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	Size Invasion Nodule	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a, M1b	IVA				
	M1c1, M1c2	IVB				

CONCLUSION: The proposed changes improve the granularity of nomenclature of anatomic extent that has benefits as treatment becomes increasingly differentiated and complex.

Survival by Clinical Stage, Applying the Proposed 9th edition Stage Groups to the 9th edition Database



Küçük hücre dışı akciğer kanserine yaklaşım

Doğru evreleme için patolojik mediastinal örnekleme hayatidir. Ameliyatta mediastinal lenf nodu değerlendirmesi yapılan hastalar için, lenf nodu rezeksiyonunun optimum kapsamı belirsizdir. Bir meta-analiz, sistematik mediastinal nod diseksiyonunun (sağ taraflı lezyonlar için istasyon 4, 7 ve 10 ve sol taraflı lezyonlar için istasyon 5 veya 6 ve 7 nodlarının örneklenmesi gerektiğini belirtmiştir.

Medikal inoperable bir hastada 5 cm'e kadar olan lezyonlara yönelik Sterotaktik ablatif radyoterapi yapılabilir.

Selsektif Evre 3A ya kadar olan tümörler için cerrahi yapılabilse de günümüzde artık 4 cm üzeri nod pozitif hastalarda neoadjuvant tedavi(kemoimmünoterapi) giderek artan sayıda kanıtla daha ön planda düşünölmekte

Periferal 2 cm altı tümörlerde sublobar veya wedge rezeksiyon tercih edilebiri olsa da cerrahi olarak daha çok önerilen yöntem lobektomidir.

Küçük hücre dışı akciğer kanserine yaklaşım

Postoperatif tedavide Cerrahi sınır pozitif hastada adjuvant radyoterapi düşünülmelidir.

Yine postoperatif tm çapı 4cm üzeri nod negatif hastalar ve tüm nod pozitif hastalara kontraendikasyon yoksa adjuvant kemoterapi düşünülmelidir.

Hastanın ilk patolojisinde EGFR,ALK,PDL-1 bakılmalı

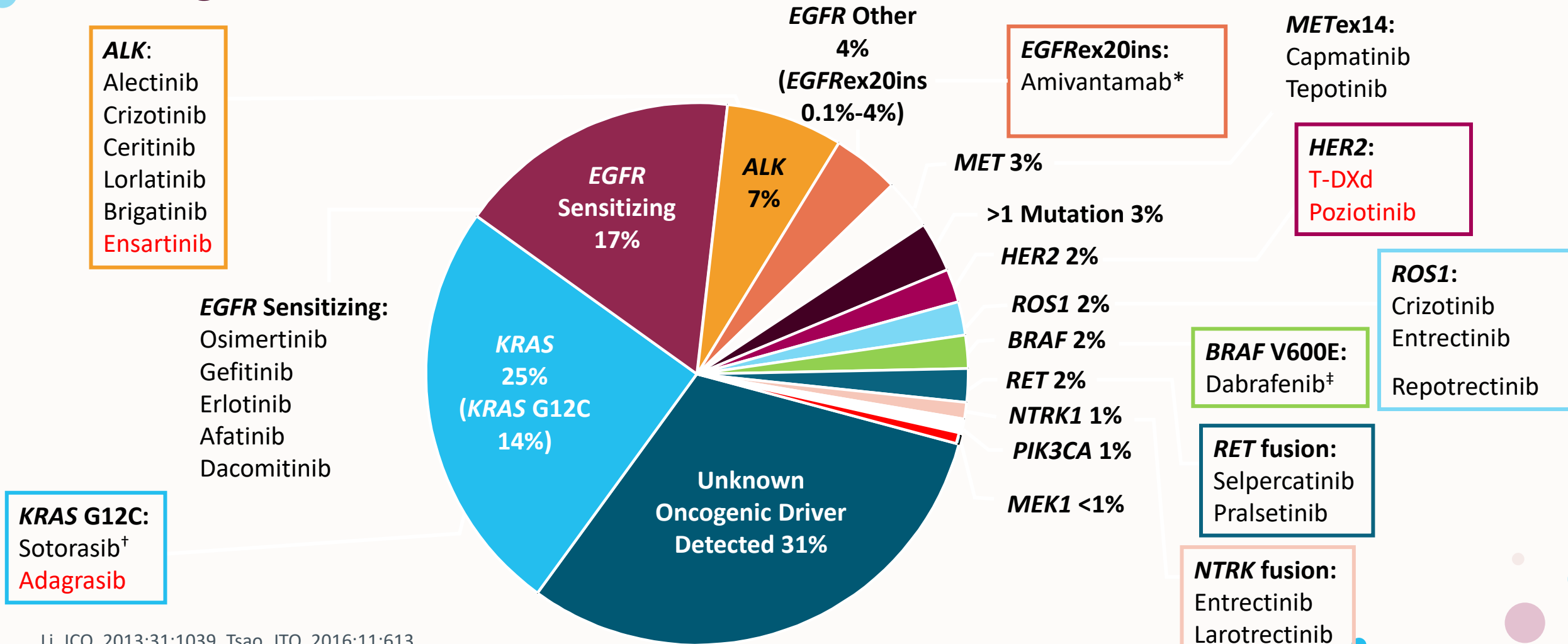
Multiple N2- Bulky N2 ve N3 M0 hastalıkta kemoradyoterapi düşünülmeli

EGFR negatif N2,N3 evre 3 hastalıkta kemoradyoterapi sonrası durvalumab konsolidasyon immünoterapisi önerilmekte

EGFR pozitif evre 3 hastalıkta kemoradyoterapi sonrası adjuvant Osimertinib tedavisi önerilmekte

Opere EGFR Exon 19 delesyonu veya Exon L858R mutant hastalarda Evre 1B'den itibaren kemoterapi sonrası veya kemoterapi alamayacak durumdaysa kemoterapi verilmeden adjuvant 3 yıl Osimertinib tedavisi önerilmekte

Metastatik küçük hücre dışı non skuamöz akciğer ca da hedeflenebilir driver mutasyonlar



ALK:
Alectinib
Crizotinib
Ceritinib
Lorlatinib
Brigatinib
Ensartinib

EGFRex20ins:
Amivantamab*

METex14:
Capmatinib
Tepotinib

HER2:
T-DXd
Poziotinib

ROS1:
Crizotinib
Entrectinib
Repotrectinib

BRAF V600E:
Dabrafenib[‡]

RET fusion:
Selpercatinib
Pralsetinib

NTRK fusion:
Entrectinib
Larotrectinib

EGFR Sensitizing:
Osimertinib
Gefitinib
Erlotinib
Afatinib
Dacomitinib

KRAS G12C:
Sotorasib[†]
Adagrasib

Li. JCO. 2013;31:1039. Tsao. JTO. 2016;11:613.
Burnett. PLoS One. 2021;16:e0247620.
Nassar. NEJM. 2021;384:185.

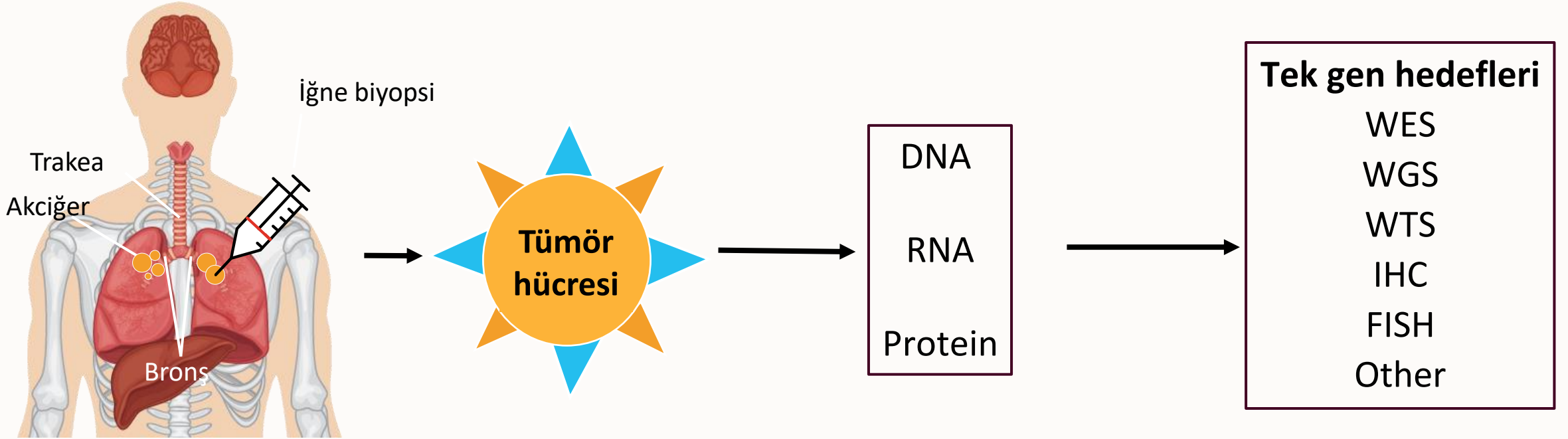
*Approved after PD on platinum-based CT. †Approved after ≥1 prior systemic therapy.
‡Approved in combination with trametinib (MEK inhibitor) for BRAF V600E mutation.

Örnek test platformları: Farklılıklar ve Zorluklar

Genetik Değişiklikler

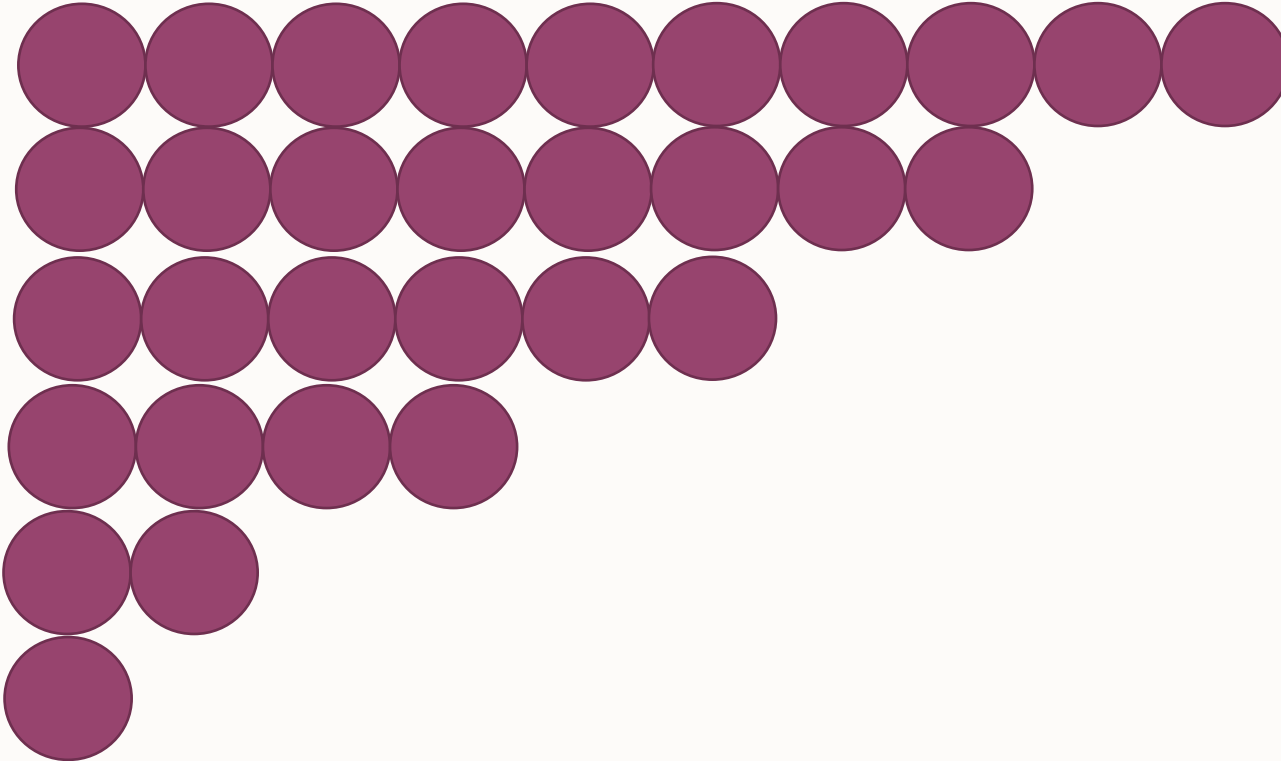
Analizler

Platformlar



KHDAK tanı ve tedavisi için yeterli doku problemi

Akciğer biyopsisi



TTF-1, p40 IHC

CDX-2, PAX-8 IHC

CK7, CK20 IHC

GATA-3 IHC

Sinaptofizin IHC

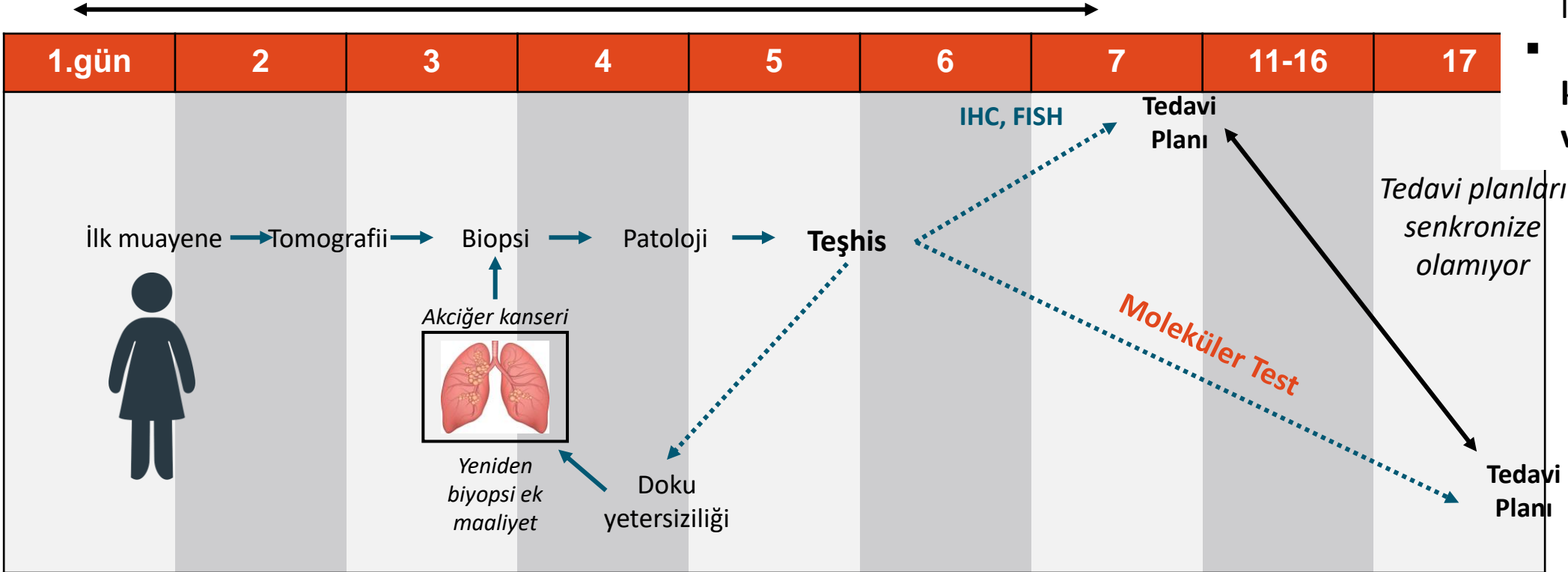


Geriye kalan dokuda moleküler test ve PD-L1 İHK çalışılacak

Bireyselleştirilmiş Tıp: Teşhis, Prognoz, Tedavi

46-yaş-kadın → ince iğne biyopsisi
Tedavi ve sonuçları beklerken

En etkili şekilde

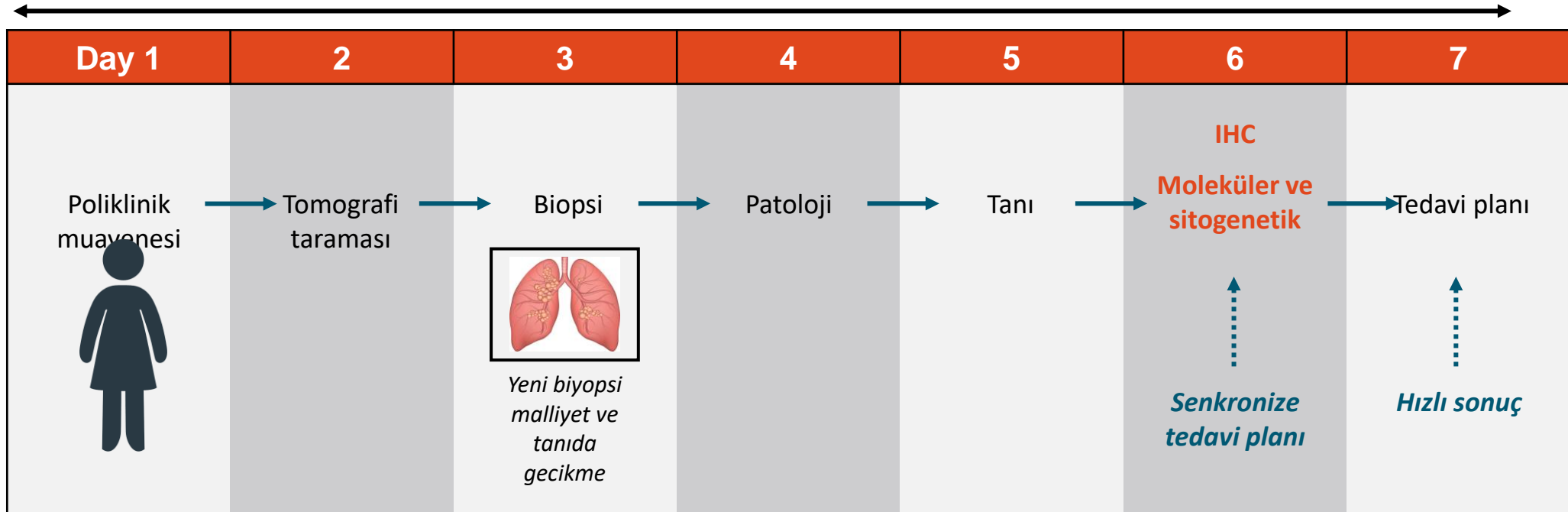


Sorunlar:

- Moleküler test için uzun bekleme süresi
- Küçük biyopsilerde test başarısızlığı
- Biyopsiyi tekrar etmek için hastaneye yatış ve maliyet
- >1 den fazla laboratuvar testi
- **En doğru bilgiyle klinik karar verilemiyor.**

Hızlı geribildirim nasıl olmalı?

- Moleküler test ilk patoloji ihk boyaması ile aynı anda olmalı



Dokunun yolculuğu: Biopsiden analize

Ön tanı

Biopsi yöntemi ve blokların işlenmesi

Morfolojik değerlendirme

Sonuç

Analiz

Doku

- Rezeksiyon
- Eksizyon
- Küçük doku biyopsileri

Formalinli parafin blok

FPB

Histoloji

Sitoloji

SİTOLOJİ

- İNCE İĞNE ASPİRASYONU
- EKSFOLIATİF SİTOLOJİ (Vücut yüzeylerinde dökülen hücreler)

Hücre olmayan slideların ayırımı

Eş zamanlı tanısal

- IHC (, PD-L1, dMMR)
- ISH/FISH

LİKİT

- LİKİT BİYOPSİ
 - KAN
 - KİSTİK SIVI



DNA

RNA

Protein

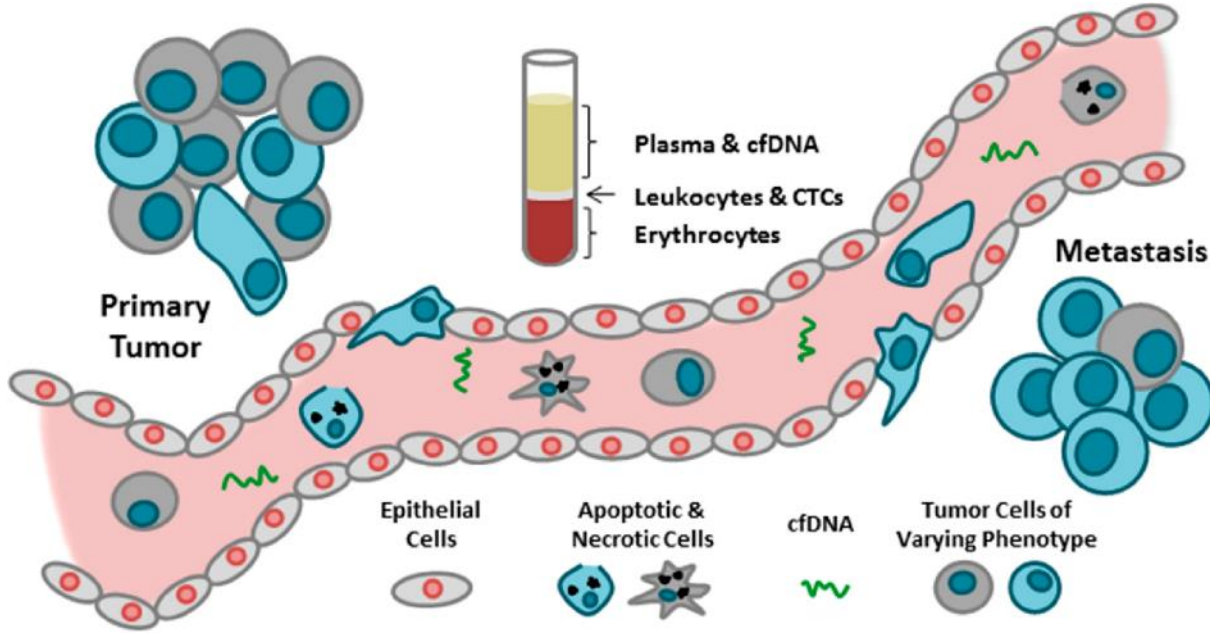
Değerlendirme yöntemleri

- PCR
- Kanser gen paneli
- MSI
- NGS (WGS, WES, targeted hotspot panel)
- RT-qPCR
- Gen ekspresyon panelleri
- RNA-seq NGS
- Proteomikler
- FACS (fluoresan aktive hücre)

▪ Veri analizi

İleri evre KHDAK de Biyobelirteç Tespiti için Likit Biyopsinin Gelişen Rolü

- Tümörden dökülen DNA da dahil olmak üzere birden fazla kaynaktan hücresiz DNA içeren kan örneği



- **Ne zaman likit biyopsi yapalım?**

- **Plazma öncelikli yaklaşım:** yetersiz veya hiç doku biyopsisi olmaması durumunda - negatifse tümör dokusu için yeniden biyopsi
- **Sıralı yaklaşım:** Genotiplendirme için yeterli tümör dokusu—yalnızca eksik dokudan kaynaklanan sonuçlar olduğunda cfDNA testi ile takip edin
- **Tamamlayıcı yaklaşım:** Biyobelirteç saptama oranını artırır
- TKI'lere Direnç
- **Avantajları:** Minimal invaziv, Tümör heterojenitesinin üstesinden gelebilir.

- **Kısıtlılıklar:** Duyarlılık (70%-80%), Spesifiklik 100%; negatif sonucun onay imkanı yok; histoloji ve PDL-1 İHK ölçümü mümkün değil

Leighl. Clin Cancer Res. 2019;25:4691. Rothwell. Nat Med. 2019;25:738. Bauml. Clin Cancer Res. 2018;24:4352. Figure 1 of Lowes. Int J Mol Sci. 2016;17:E1505 is used in its original form under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International license (CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KHDAK'de Tedaviye Rehberlik Etmek İçin İlk Tanıda Moleküler ve PD-L1 Testi



*NSQ veya genç, hiç sigara içmemiş SQ

- **Tüm** NSCLC vakaları için PD-L1 ekspresyonu testi gereklidir
- **Nonskuamöz KHDAK** vakalarının tamamı için geniş moleküler testler *EGFR* , *ALK*, *ROS1*, *BRAF* V600E , *NTRK*, *RET*, *MET* ex14'ü, *KRAS* G12C, ve *HER2* **mutasyonları** içermelidir
 - **Skuamöz NSCLC** için genç, hiç/hafif sigara içmeyen ve kadın hastalarda veya biyopsi örneği karışık histolojiye sahipse test yapmayı düşünün
- İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisine başlamadan

ADAURA: Erken Evre

EGFR Mutasyonlu KHDAK için Adjuvan Osimertinib

- Uluslararası, randomize, çift kör faz III çalışması (son OS analizi için veri kesintisi: 27/01/2023)

EGFR mutasyonuna (ex19del vs L858R), ırka (Asyalı vs Asyalı olmayan) göre tabakalandırılmıştır .

Negatif marjinli, tamamen çıkarılmış primer nonskuamöz evre IB/II/IIIA KHDAK'li hastalar*;
EGFR ex19del veya L858R[†]; WHO PS 0/1;
adjuvan KT'ye izin verilir; ameliyattan
randomizasyona kadar geçen maksimum süre:
adjuvan KT olmadan 10 hafta,
adjuvan KT ile 26 hafta
(N = 682)

Osimertinib 80 mg QD
(n = 339)

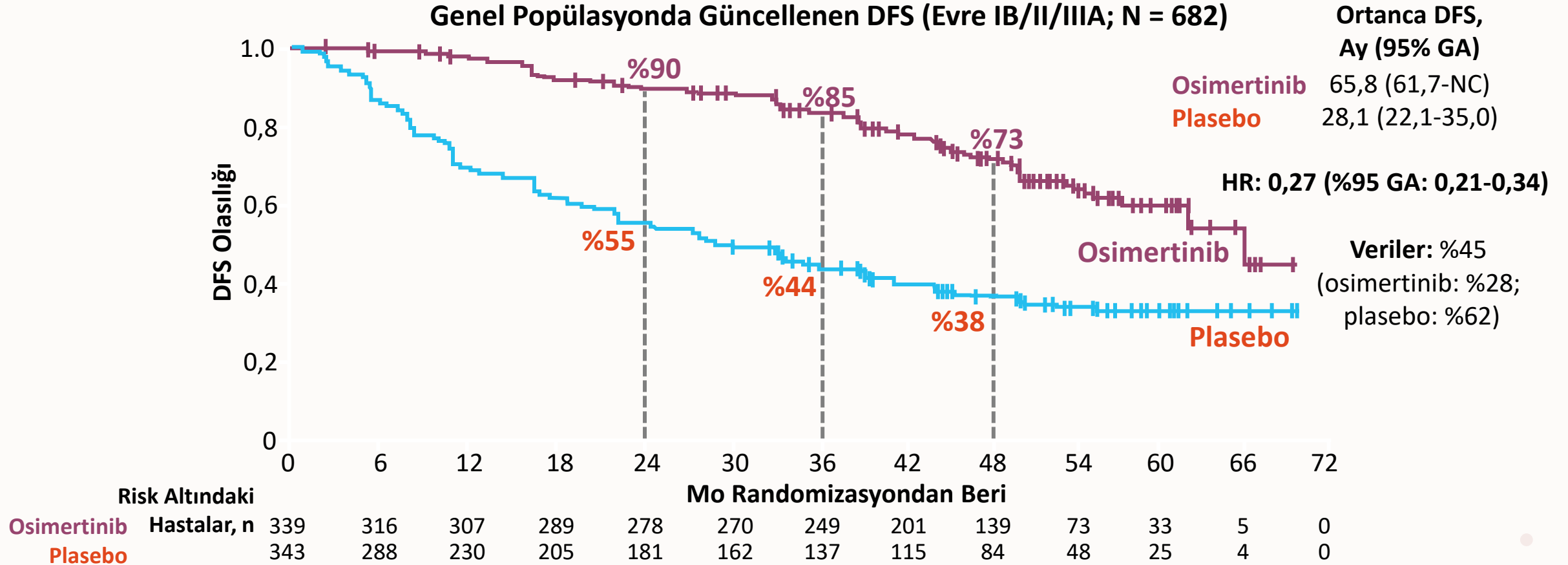
Plasebo QD
(n = 343)

3 yıla kadar,
tekrarlama veya
kesilme kriterleri
karşılanana
kadar

*Japonya/Tayvan (≥20 yaş) hariç ≥18 yaşında. [†] Dokuda merkezi olarak doğrulandı.

- **Birincil sonlanım noktası:** Evre II-III A NSCLC'li hastalarda araştırmacı tarafından değerlendirilen DFS
- **Temel ikincil sonlanım noktaları:** Genel popülasyonda DFS; 2., 3. ve 5. yılda önemli DFS oranları; OS; HRQoL; güvenlik
- **Keşifsel uç noktalar:** nüksetme şekilleri; CNS DFS

ADAURA: Evre IB-III A KHD AK'li Hastalarda Hastaliksız Sağkalım



- Tümör rezeksiyonu ± adjuvan kemoterapi sonrasında evre IB-III A *EGFR+* (*del19* veya *L585R*) *NSCLC*'li yetişkinlerin adjuvan tedavisi için onay verdi

LAURA: Definitif KRT'den Sonra Unrezektabl Evre III EGFR Mutasyonlu KHDAK'de Osimertinib vs Plasebo

- Uluslararası, randomize, çift kör faz III çalışma (veri kesintisi: 5 Ocak 2024)

*KRT türüne göre katmanlandırılmış (sıralı ve eş zamanlı),
hastalık evresi (IIIA vs IIIB/C), yer (Çin vs Çin dışı)*

*EGFR ex19del veya L858R mutasyonu
olan, lokal olarak ilerlemiş, rezeke
edilemeyen evre IIIA-C NSCLC'li
doğrulanmış hastalar ; ≥18 yaşında
(Japonya: ≥20 yaşında); küratif amaçlı
ardışık veya eş zamanlı CRT
sırasında/sonrasında PD yok; CRT
randomizasyondan sonraki 6 hafta
içinde tamamlandı; WHO PS 0/1
(N = 216)*

2:1

Osimertinib 80 mg PO QD
(n = 143)

Plasebo PO QD
(n = 73)

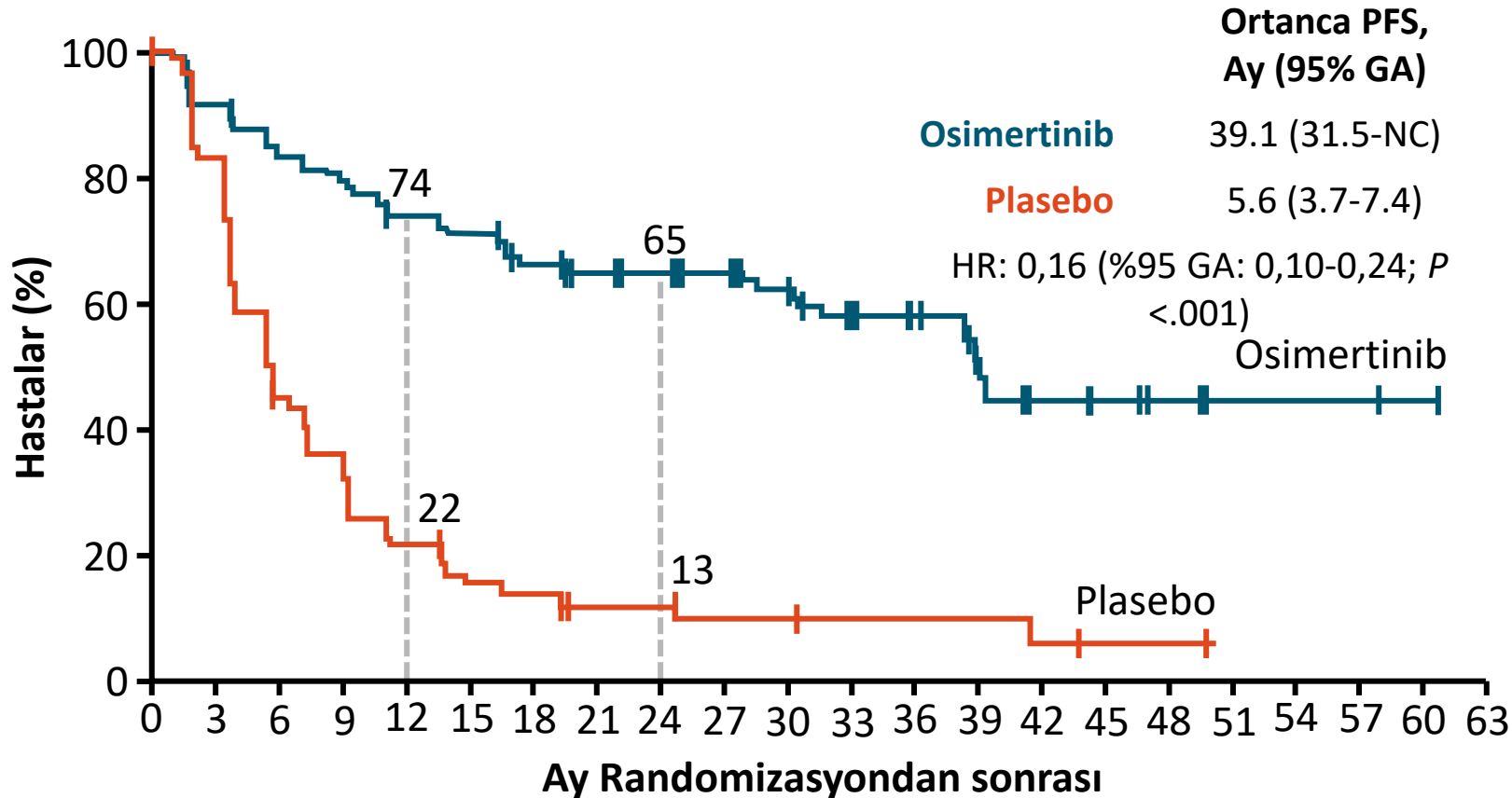
*Göğüs BT/MRG ve beyin MR'ı BL'de, 48.
haftaya kadar 8. haftada, ardından PD'ye
kadar 12. haftada çekildi.*

*RECIST v1.1'e göre BICR ile PD'ye
kadar, toksisite veya diğer d/c
kriterlerinin karşılanması; PD'den
sonra her iki kola da açık etiketli
osimertinib teklif edildi;
plasebodan osimertinibe geçişe
izin verildi; osimertinib kolundaki
hastaların araştırmacı
tarafından klinik olarak yararlı
görülmesi halinde osimertinibe
devam etmelerine izin verildi*

- **Birincil son. nokta:** RECIST v1.1'e göre BICR ile

- **Ana ikincil uç noktalar:** OS, BICR'ye göre CNS PFS, ORR, DoR, HRQoL, güvenlik

LAURA: BICR'ye Göre PFS



Risk Altındaki Hastalar, n

Osimertinib	143	127	114	109	99	96	83	76	69	61	49	37	28	16	9	6	4	2	2	2	1	0
Plasebo	73	59	31	25	15	10	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0

- PFS için medyan takip süresi, ay (aralığı):
 - Osimertinib: 22.0 (<0.1-60.6)
 - Plasebo: 5.6 (<0.1-49.7)
- PFS, tüm hasta alt gruplarında osimertinib'i tercih etti

ALINA: Erken Evre ALK Füzyon–Pozitif

KHDAK Adjuvant Alektinib

- Uluslararası, randomize, açık etiketli faz III çalışma

Evreye göre (IB [≥4 cm] vs II vs IIIA), ırka göre (Asyalı vs Asyalı olmayan) tabakalandırılmış

Evre IB (≥4 cm) ila IIIA
ALK + KHDAK'li hastalar
platin bazlı kemoterapi
almaya uygun ve daha
önce sistemik tedavi
görmemiş
ECOG PS 0/1
(N = 257)

Alektinib 600 mg BID
(n = 130)

Platin Bazlı Kemoterapi * 4 döngü
için Q3W
(n = 127)

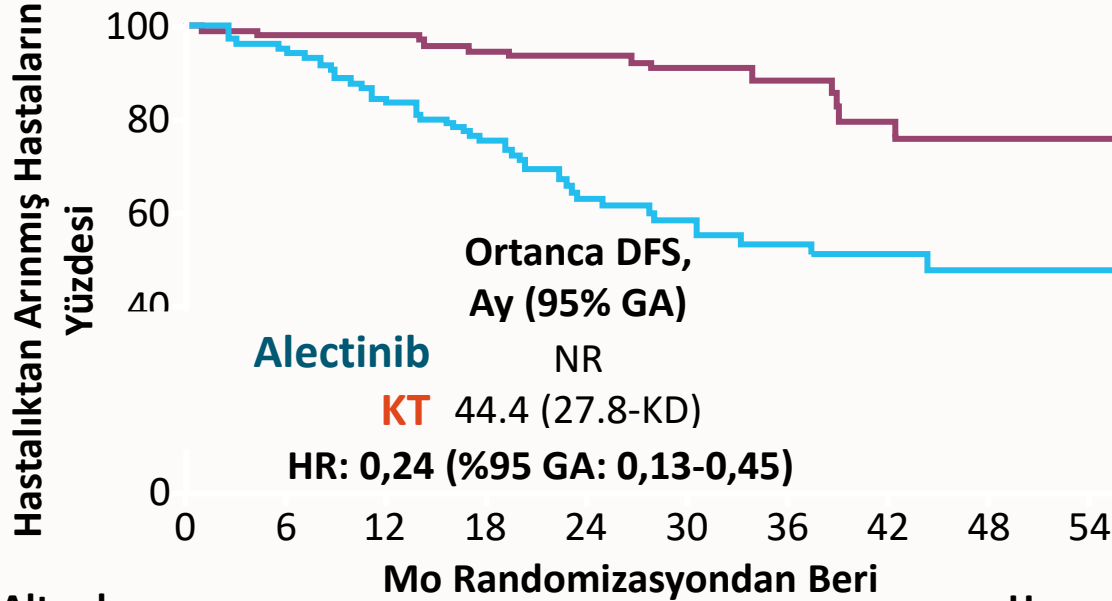
*Araştırmacının tercihinine
göre daha ileri tedavi*

*Sisplatin /karboplatin + pemetreksed / vinorelbin/gemsitabin.

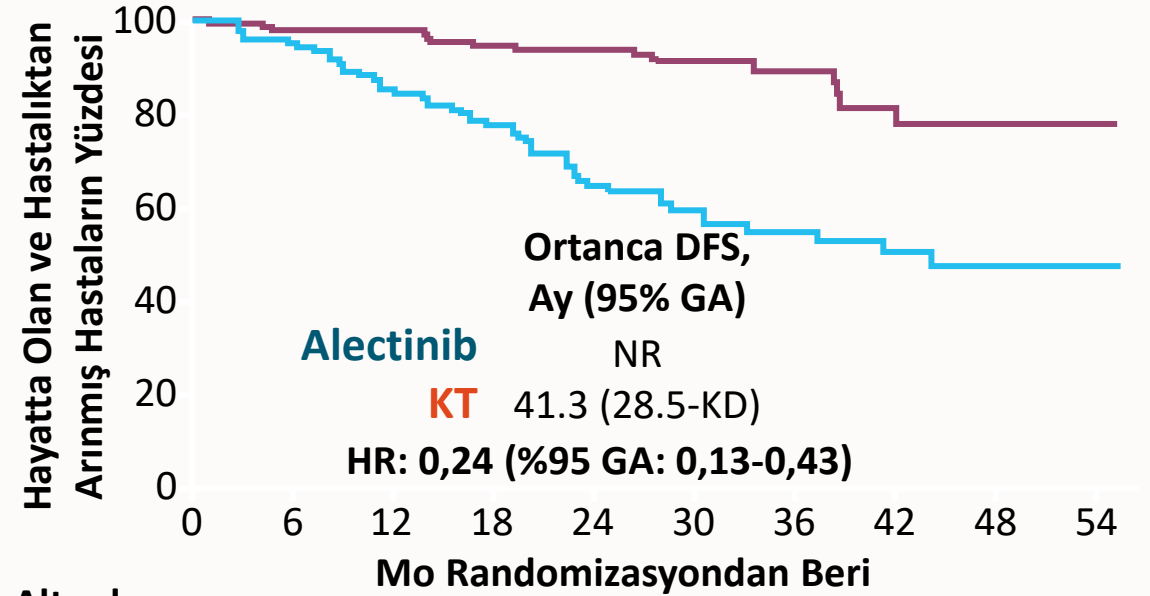
- Birincil son nokta: Araştırmacı başına DFS (hiyerarşik: evre II-III A, ardından evre IB-III A [ITT popülasyonu])
- İkincil uç noktalar: CNS DFS, OS, güvenlik

ALINA: Hastaliksız Sağkalım

Evre II ila IIIA Hastalığı



Genel Hasta Popülasyonu



Yr. Risk Altında

Hayır. Risk Altında

Alectinib	116	111	111	107	67	49	35	21	10	3	Alectinib	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
CT	115	102	88	79	48	35	23	17	10	2	CT	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

- Yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç ECOG PS, sigara kullanım geçmişi, tümör evresi ve bölgesel LN durumu dahil olmak üzere ITT popülasyonunun tüm alt gruplarında alectinib ile kemoterapinin DFS faydası gözlemlendi

Erken Evre KHDAK İçin Tedavi Seçeneklerinin Zamanlamasına İlişkin Hususlar

Neoadjuvan

- Mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmak için en erken fırsatı sağlar¹
- Artan tedavi başlatma oranı ve uyum²
- Patolojik yanıt, tedaviye yanıtın erken göstergesini sağlar ve gelecekteki tedavi kararlarına rehberlik edebilir³

Adjuvant

- Ameliyata en hızlı şekilde başlamayı sağlar⁴
- Sistemik tedaviden ameliyat öncesi komplikasyon riski yoktur⁴
- Sistemik kontrol için daha uzun tedavi süresine olanak tanır⁵
- Ameliyat sonrası daha esnek zamanlama, hastalara daha fazla iyileşme süresi sağlar⁶

Perioperatif tedavi

Erken Evre KHDAK'de Neoadjuvan ve Adjuvan Tedaviler için İmmünoterapi Onayları

Neoadjuvan	Perioperatif	Adjuvant
<p>Nivolumab: Platin bazlı KT ile kombine, rezekte edilebilir KHDAK (CheckMate 816 Çalışması)</p>	<p>Durvalumab:Çıkarılabilir KHDAK(tümörler ≥ 4 cm veya nod pozitif) için platin bazlı KT ile birlikte; ameliyattan sonra tek ajan olarak devam edildi (AEGEAN çalışması)</p>	<p>Atezolizumab:Rezeksiyon ve platin bazlı KT'nin ardından, evre II-III A ve PD-L1 $\geq 1\%$ tümör hücresi olan KHDAK (IMpower010 çalışması)</p>
	<p>Pembrolizumab : Çıkarılabilir KHDAK'de (tümörler ≥ 4 cm veya nod pozitif) platin bazlı KT ile birlikte; ameliyattan sonra tek ajan olarak devam ettirildi (KEYNOTE-671 çalışması)</p>	<p>Pembrolizumab: Rezeksiyon ve platin bazlı KT'yi takiben, evre IB-III A(KEYNOTE-091 çalışması)</p>

Metastatik Küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavisi

- Patoloji bloklarından öncelikli olarak PDL-1 testi ile birlikte EGFR mutasyonu (kategori 1), ALK (kategori 1), KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 atlama, RET, ERBB2 (HER2) testleri yapılmalı
- Bu sonuçlarla hastaa tedavi kararı verilmeli hedeflenebilir tedavi için mutasyon testleri negatif olan hastada pdl-1 düzeyi %50 üzeri ise visseral kriz durumu yoksa hastada düşük tümör volumu varsa Pembrolizumab, Cemiplimab, Atezolizumab gibi monoimmünoterapiler tercih edilebilir
- Pdl-1 düzeyi %1-49 arasında ise adenokarsinomda cisplatin/carboplatin pemetrexed + immünoterapi, skumöz hücreli karsinomda carboplatin paklitaksel+ immünoterapi ve her iki histolojik grupta da nivolumab+ipilimumab + kemoterapi verilebilir.
- 4 kür verildikten sonra idame tedaviye geçilir
- Hedefe yönelik tedavi sırasında oligoprogresyonda mutlaka SBRT ile lokal tedavi gözönünde bulundurulmalıdır.
- Hedefe yönelik tedavilerden bazıları (trastuzumab, deruxtecan, sotarasib gibi) ikinci veya sonraki basamakta kullanım onayı almıştır

İleri Evre KHDAK'de biyomarker testleri



Optimal birinci basamak hedefli tedaviyi belirlemek için biyobelirteç testi, son yıllarda ileri KHDAK'li hastalarda sağkalımı iyileştirdi

İleri evre KHDAK'de EGFR Mutasyonları

- ABD'de KHDAK hastalarının ~%10'u Hiç veya çok az sigara içenlerde, Doğu Asyalı hastalarda, kadınlarda daha sık görülür.
- KHDAK'de EGFR mutasyon tipleri
Klasik mutasyonlar: Ekson 19 delesyon, L858R mutasyonu çoğunluğu oluşturur. (%85-%90)
- Atipik EGFR mutasyonları:
 - G719X, L861Q, S768I
 - Ekson 20 insersiyonu

Klinik çalışmalarda EGFR mutasyonlarında Etkinlik

TKI	ORR, %	mPFS, Mo	mOS, Mo
Osimertinib	80	17.7	38.6
Afatinib	70	11.0-13.6	23.6-31.6
Dacomitinib	75	14.7	34.1
Erlotinib	64-83	9.7-13.1	22.8-26.3
Gefitinib	56-72	9.2-10.8	27.7-34.8

- Sık toksisiteler: Döküntü ve ishal, çoğunlukla hafiften orta dereceye kadar
- Osimertinib ile daha az görülmekte
- Proaktif tedavi ile toksisite azaltılabilir

İleri evre KHDAAK'de ALK yeniden düzenlemeleri :

- ALK rearrangementları %4-6 arasında görülür.
 - Sigara içmeyen genç hastalar
- 5 TKIs onaylanmıştır, Üçü birinci basamakta kullanılır.
 - Alektinib, Brigatinib, Lorlatinib Krizotinibe üstün bulunmuştur.
 - Ayrıca: Krizotinib ve Seritinib Kemoterapiden üstün bulunmuştur.

TKI	Etkinlik			
	ORR, %	mPFS, Mo	1-Yr PFS, %	Toksosite
Alectinib ^{3,4}	83	34.8	68	Miyalji
Brigatinib ^{5,6}	74	29.4	67	Erken akciğer olayları
Lorlatinib ^{7,8}	77	NR	78	Nörolojik, Hiperlipidemi

- ALK inhibitör TKI lar arasında toksisiteler çeşitlilik göstermektedir.
 - Lorlatinib nörokognitif toksisitesi olan tek ALK TKI dır.

İleri Evre KHDAAK'de ROS1 yeniden düzenlemeleri

- ROS1 rearrangementları KHDAAK'de 1% - 2% oranında görülür.
- Genç yaş, az sigara içmiş veya içmemiş.
- Krizotinib ve entrektinib birinci basamak tedavide onay almış ilaçlar
 - Entrektinib beyin metastazlarında etkin
- Progresif hastalıkta, lorlatinib veya pemetrexed bazlı kemoterapi ⁴

TKI	Etkinlik		
	ORR, %	mPFS, mo	mOS, mo
Krizotinib ²	72	19.3	51.4
Entrektinib ³	67	15.7	NR
■ CNS met yok	70	19.0	NR
■ CNS met vsr	63	11.8	28.3

- Krizotinib: görme bozuklukları
- Entrektinib: kilo kaybı

1. Almquist. JCO Oncol Pract. 2021;17:7. 2. Shaw. Ann Oncol. 2019;30:1121.

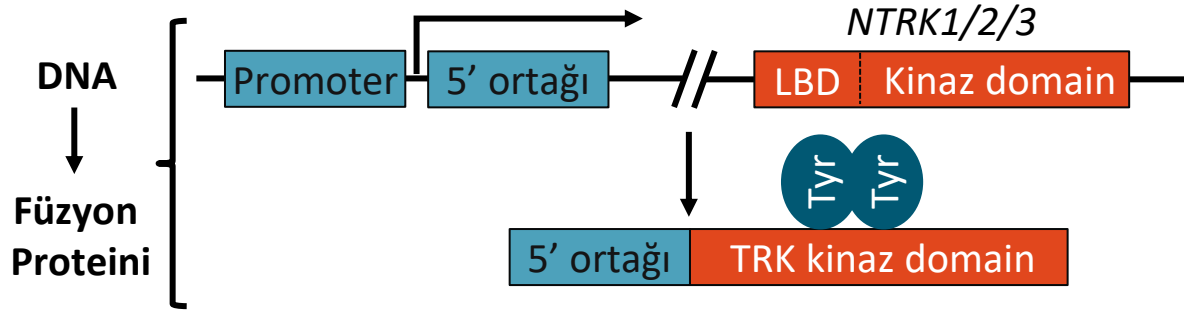
3. Dziadziuszko. JCO. 2021;39:1253. 4. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: NSCLC. v.3.2022.

İleri evre KHDAK'de BRAF V 600 E Mutasyonları

- *KHDAK'de BRAF V600E* mutasyonları 1% -2% oranında çoğunlukla ağır sigara içicilerinde görülür.
- Tek onaylanan ilaç: dabrafenib/trametinib kombinasyonu
 - ORR: 63.9% (1L); 68.4% (2L+)
 - mPFS: 10.8 ay (1L); 10.2 ay (2L+)
 - mOS: 17.3 ay (1L); 18.2 ay (2L+)
- Önemli yan etki: Pireksi (55% dabrafenib + trametinib KHDAK)
 - Ateşe hipotansiyon, katılık, titreme, dehidratasyon, veya renal yetmezlik eşlik edebilir.
 - ≥ 38 derece kadar tedaviye devam
 - Sekonder profilaksi için antipiretikler kullanılır; buna rağmen ateş 3 günü aşkın düzelmeyorsa veya komplike oluyorsa kortikosteroid verilir.

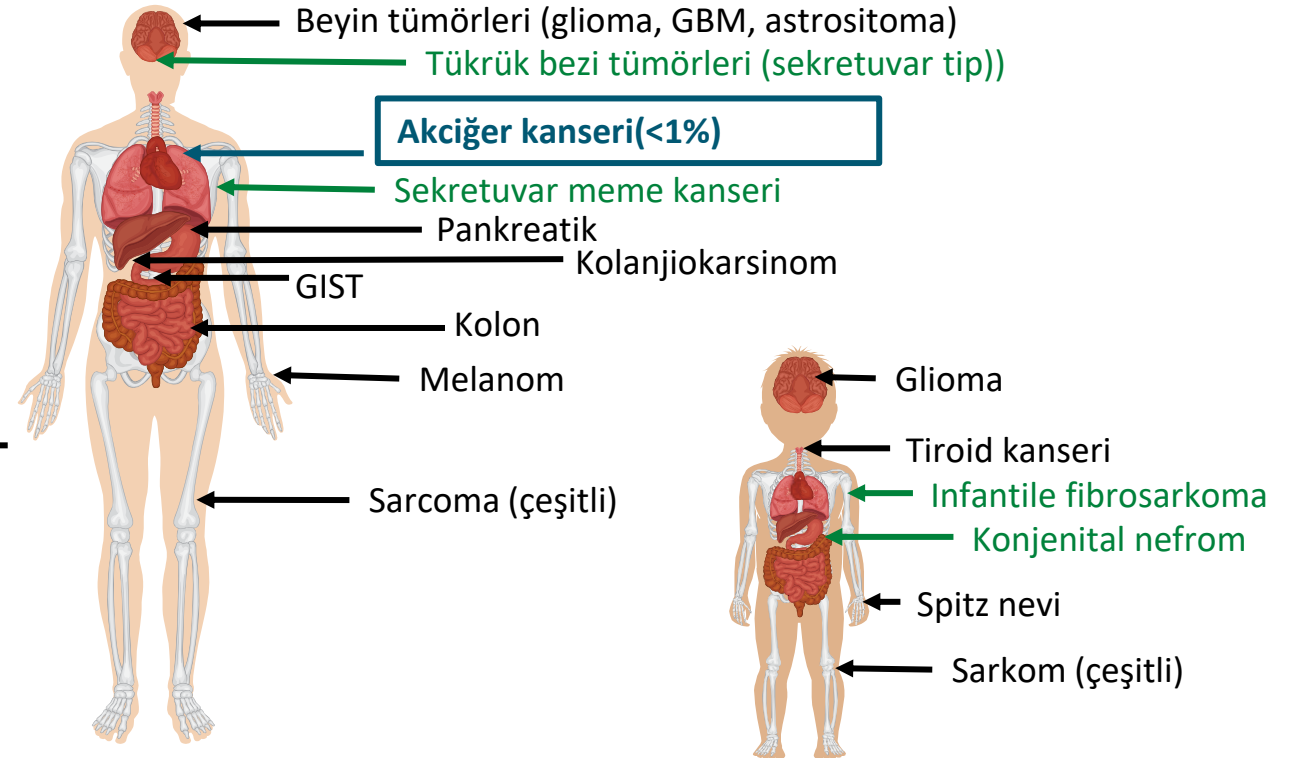
Kanserde NTRK yeniden düzenlemeleri ve TRK füzyon geni

- Anne karnında nöronal gelişimde rol oynar ve doğum sonrası nöronal farklılaşma, sağkalım, fonksiyon; CNS ile sınırlı ekspresyon
- Kanserde, *NTRK yeniden düzenlemeleri* geni ligand bağlayıcı domainden yoksun bir kimerik TRK proteini oluşturmak için TK alanını 5' füzyon ortağıyla birleştirir



Overekspresyona veya kinaz alanının yapısal aktivasyonuna yol açar

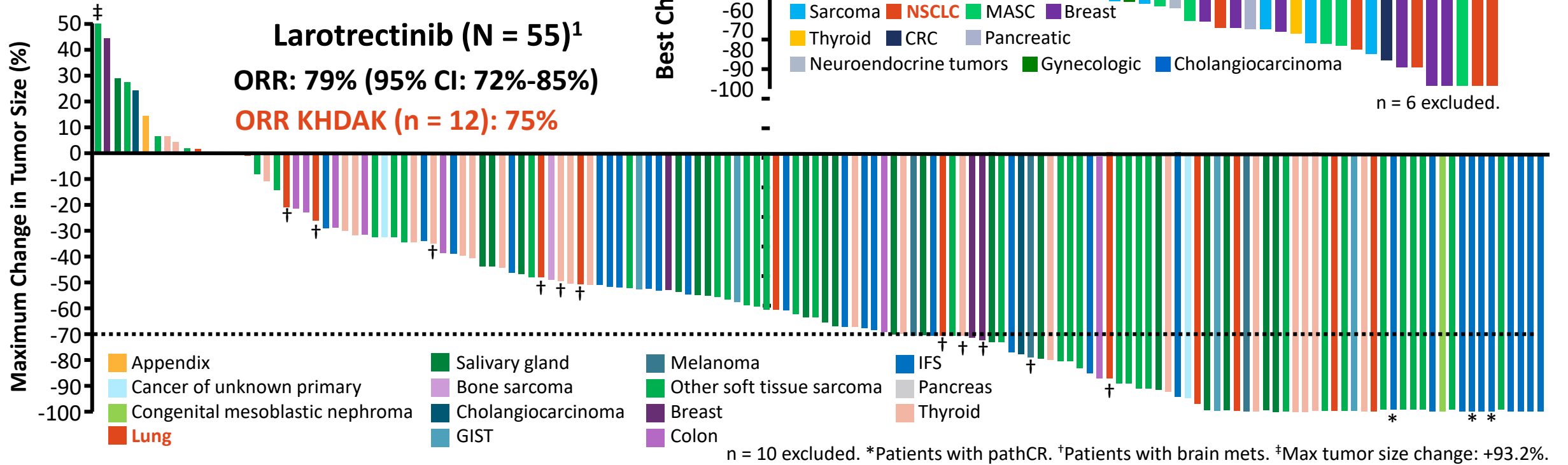
NTRK Füzyonu olan nadir durumlar: Tüm tümör tiplerinde 11,116 hasta içinde %0.21



Düşük TRK füzyon sıklığı olan yaygın kanserler

Yüksek TRK füzyonu olan nadir kanserler

Pan-TRK inhibitörlerinin tümör tipinden bağımsız etkinliği

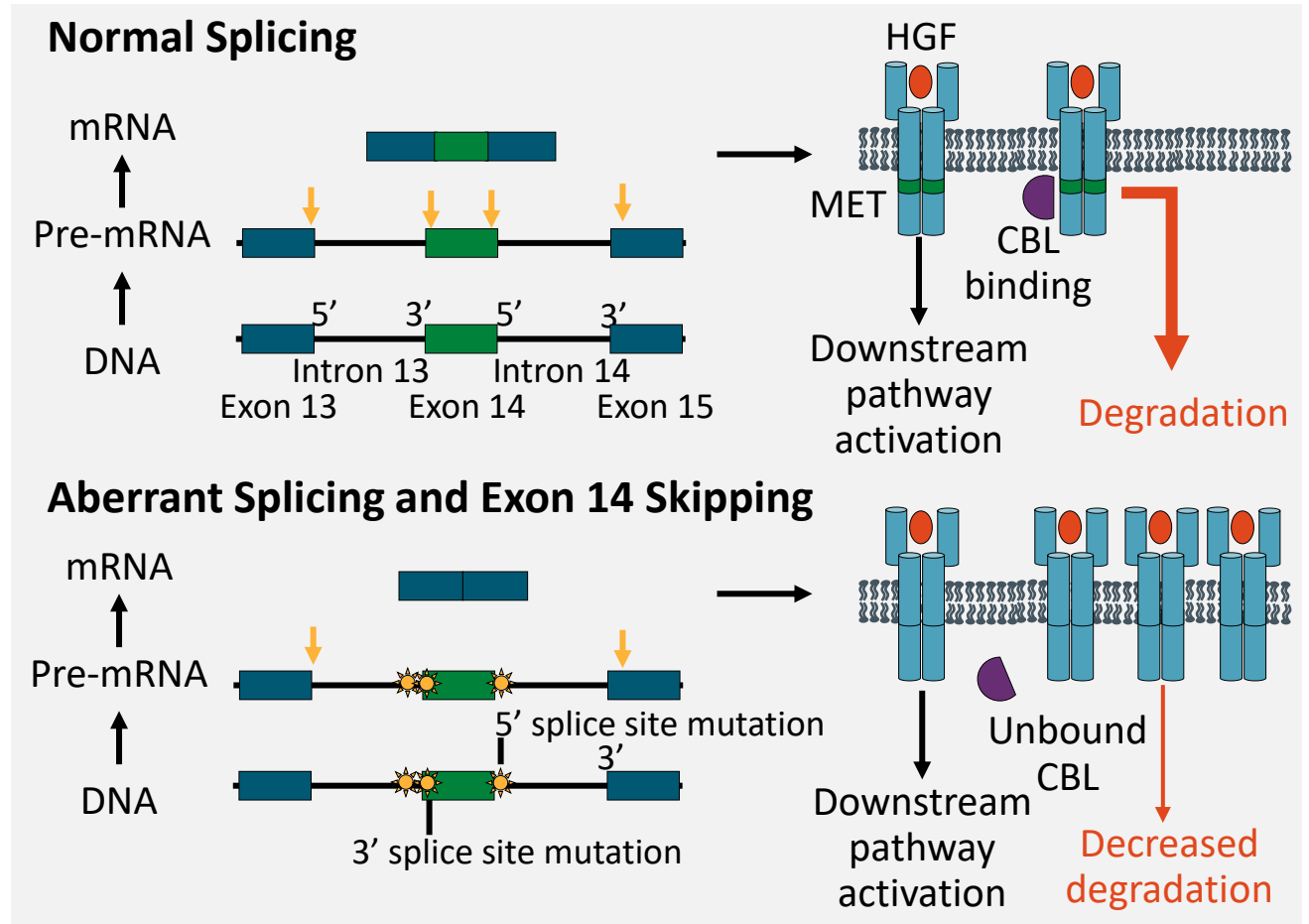


- DoR: 10.4 ay Entrektinib (n = 31); 35.2 ay Larotrektinib (n = 44)

KHDAK'de cMET Reseptör Tirozin Kinaz ve *MET* Exon 14 Skipping Mutasyonları

- Embriyogenez ve yara iyileşmesinde rol oynar
- Kanserde, METexon14 atlama mutasyonları, juxtamembran alanının çerçeve içi silinmesine neden olarak artan stabilite ve yapısal kinaz aktivasyonu ile sonuçlanır
- Skuamöz olmayan KHDAK'nin %3 ila %4'ü Sarkomatoid kanserlerin %20 ila %30'unda görülebilir.
- METex14 atlama mutasyonlarının çoğu DNA NGS ile tespit edilebilir, ancak RNA NGS daha hassastır.

MET: Normal Splicing vs Aberrant Splicing and Exon 14 Skipping

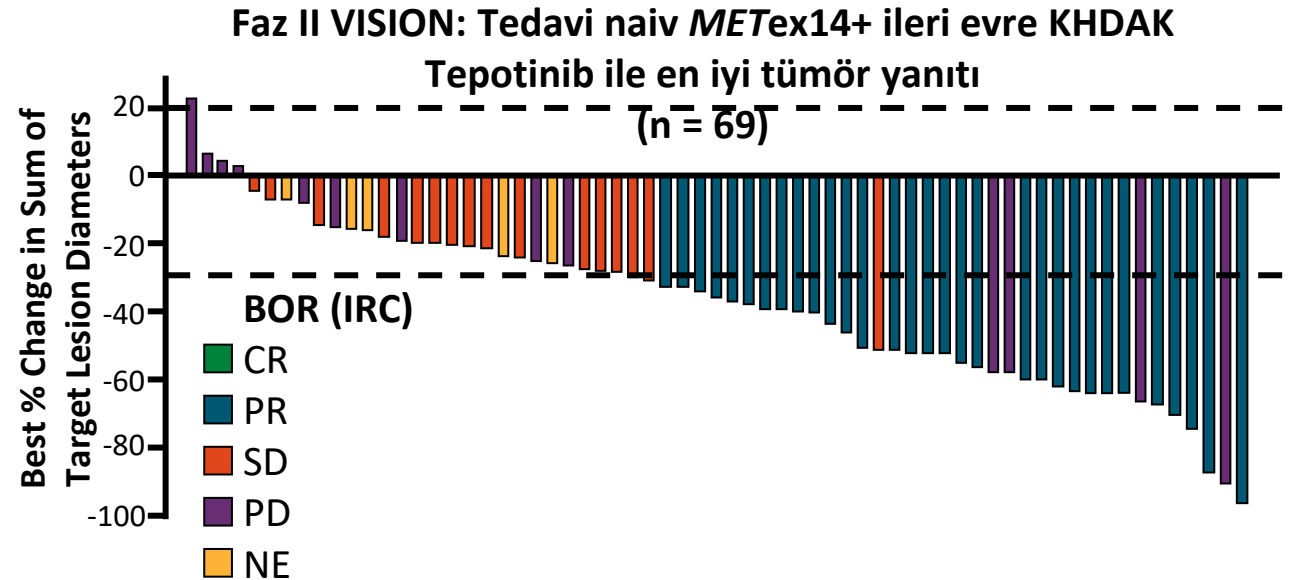
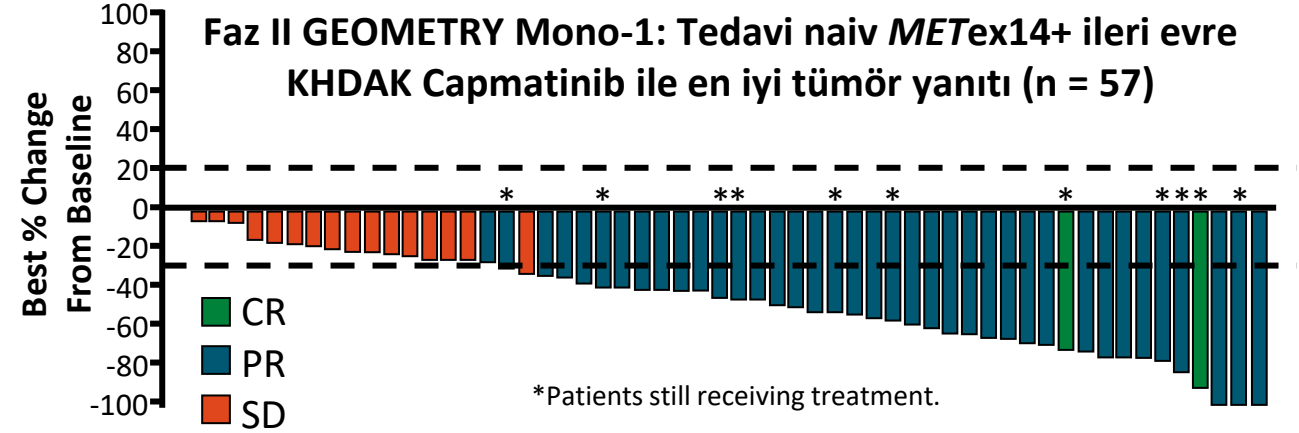


Capmatinib ve Tepotinib: *MET*ex14-mutant ileri Evre KHDAK'de onaylı selektif MET inhibitörleri

Nonskuamöz KHDAK 'de %3-4; Sarkomatoid kanserlerde 20%- 30%

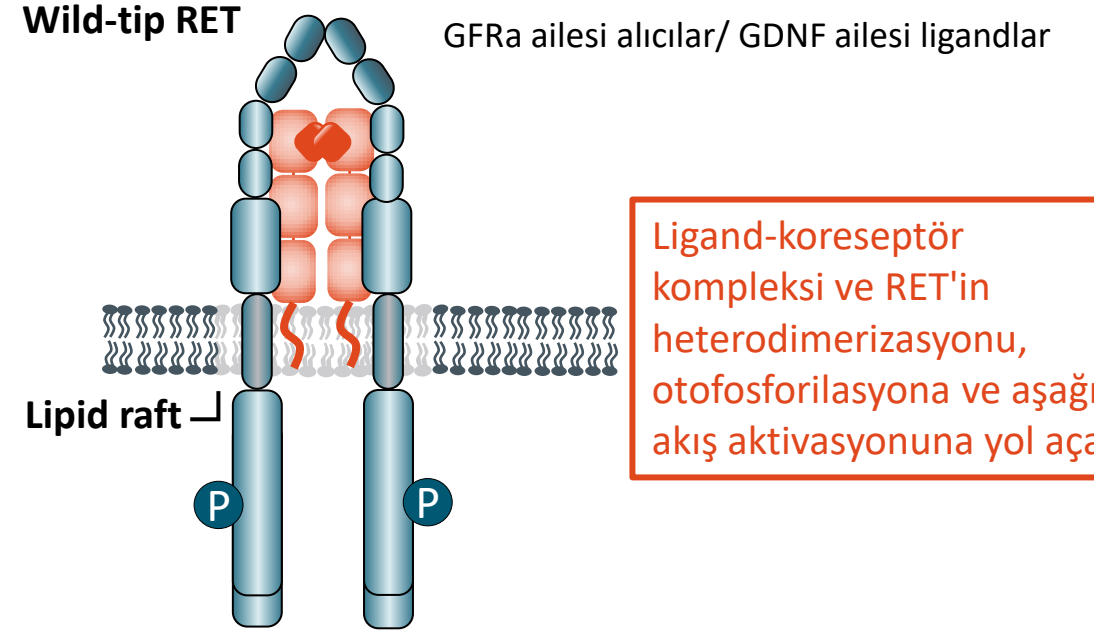
Cevap	Platin bazlı tedavi almış hasta	Tedavi naiv hasta
Capmatinib	(n = 100)	(n = 60)
▪ ORR, %	44.0	66.7
▪ Median DoR, ay	9.7	12.6
▪ Median PFS, ay	5.5	12.3
Tepotinib	(n = 83)	(n = 69)
▪ ORR, %	44.6	44.9
▪ Median DoR, ay	11.1	10.8
▪ Median PFS, ay	10.9	8.5
▪ FDA approvals for metastatic <i>MET</i> ex14+ NSCLC		
– Capmatinib: Mayıs 2020		
– Tepotinib:Şubat 2021		

Capmatinib PI. Le. Clin Cancer Res. 2022;28:1117. Paik. NEJM. 2020;383:931.
Tepotinib PI. Wolf. ASCO 2021. Abstr 9020. Wolf. ELCC 2022. Abstr 26P.

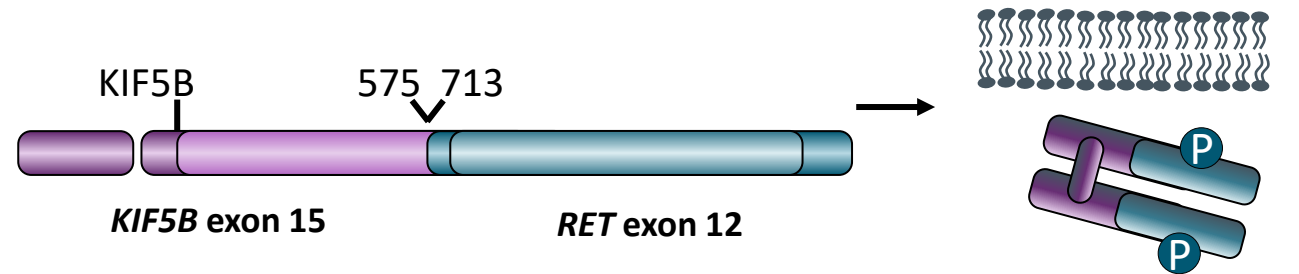


KHDAK'de RET Reseptör Tirozin Kinaz ve *RET* Füzyon

- Nöronal ve genitoüriner sistemin gelişmesinde görev alır
- Kanserde, RET gen yeniden düzenlemeleri, yapısal olarak aktif RET kinaz alanına sahip kimerik, sitozolik proteinlere yol açar.
- Skuamöz olmayan KHDAK'nin %1 ila %2'si Papiller tiroid karsinomunun %10 ila %20'si
- RET füzyonlarının çoğu DNA NGS tarafından tespit edilebilir, ancak RNA NGS ile ölçüm daha hassastır



Akciğer Adenokarsinomunda En Yaygın RET Translokasyonu: KIF5B-RET

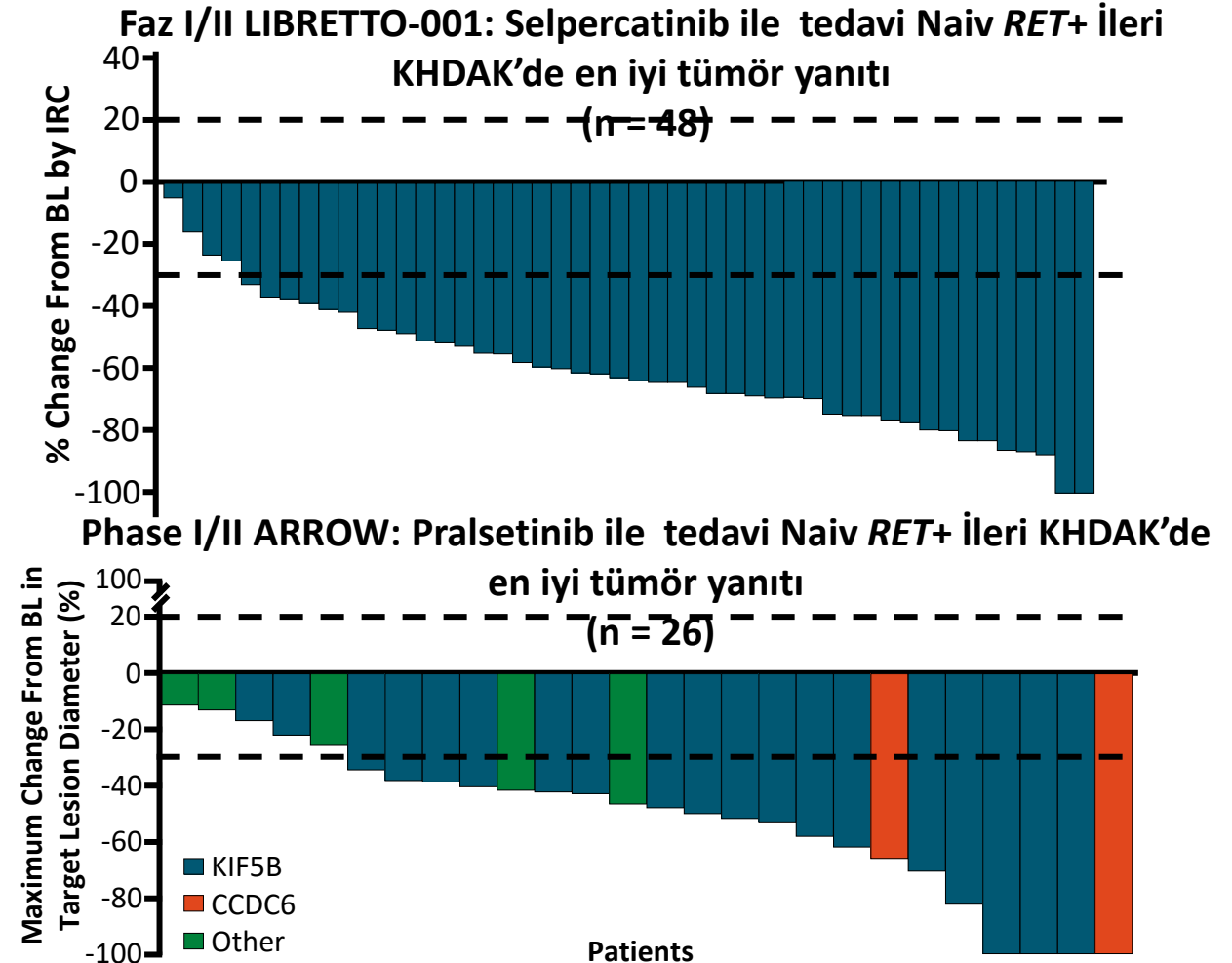


Selpercatinib ve Pralsetinib: *RET* Fusion–Pozitif İleri evre KHDAK’de Selektif *RET* İnhibitörleri

- Nonskuamöz KHDAK’de %1-2 oranında görülür

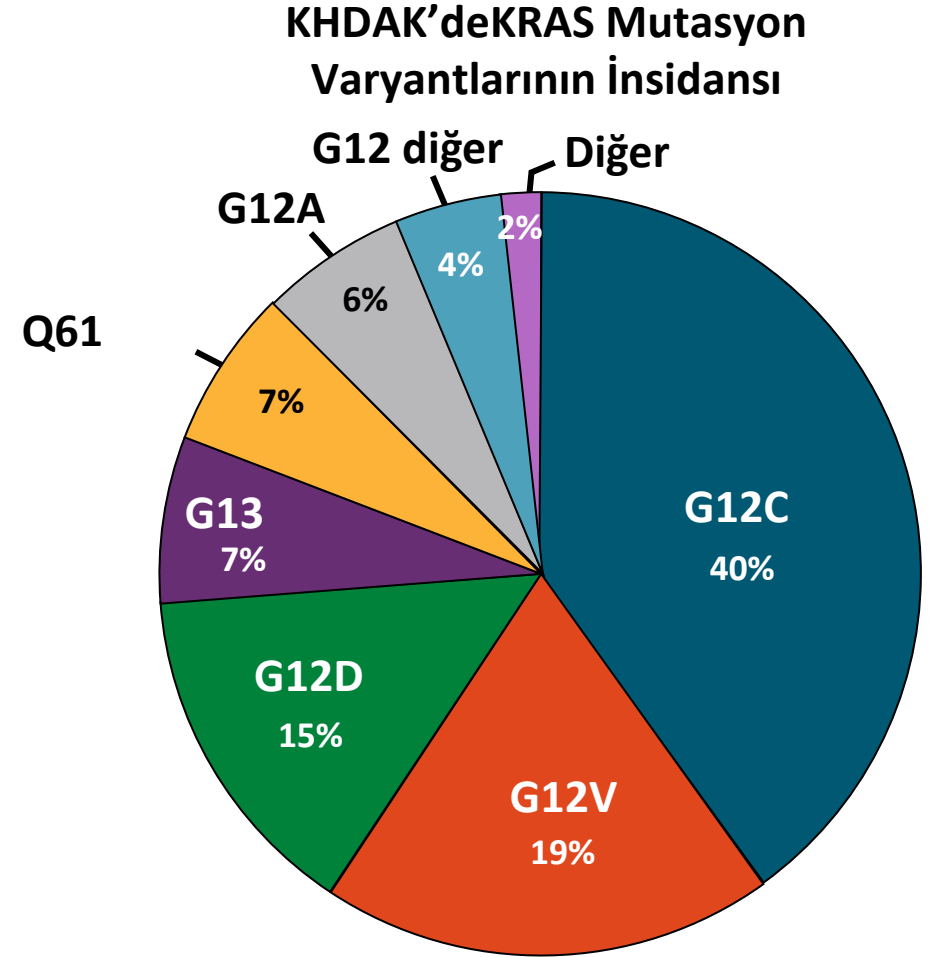
Cevap	Daha önce platin bazlı tedavi almış	Tedavi naiv
Selpercatinib	(n = 247)	(n = 69)
■ ORR, %	61.1	84.1
■ Median DoR, ay	28.6	20.2
■ Median PFS, ay	24.9	22.0
Pralsetinib	(n = 87)	(n = 27)
■ ORR, %	61	70
■ Median DoR, ay	NR	9.0
■ Median PFS, ay	17.1	9.1

- FDA approvals for metastatic *RET*+ NSCLC
 - Selpercatinib: Mayıs 2020
 - Pralsetinib: Eylül 2020

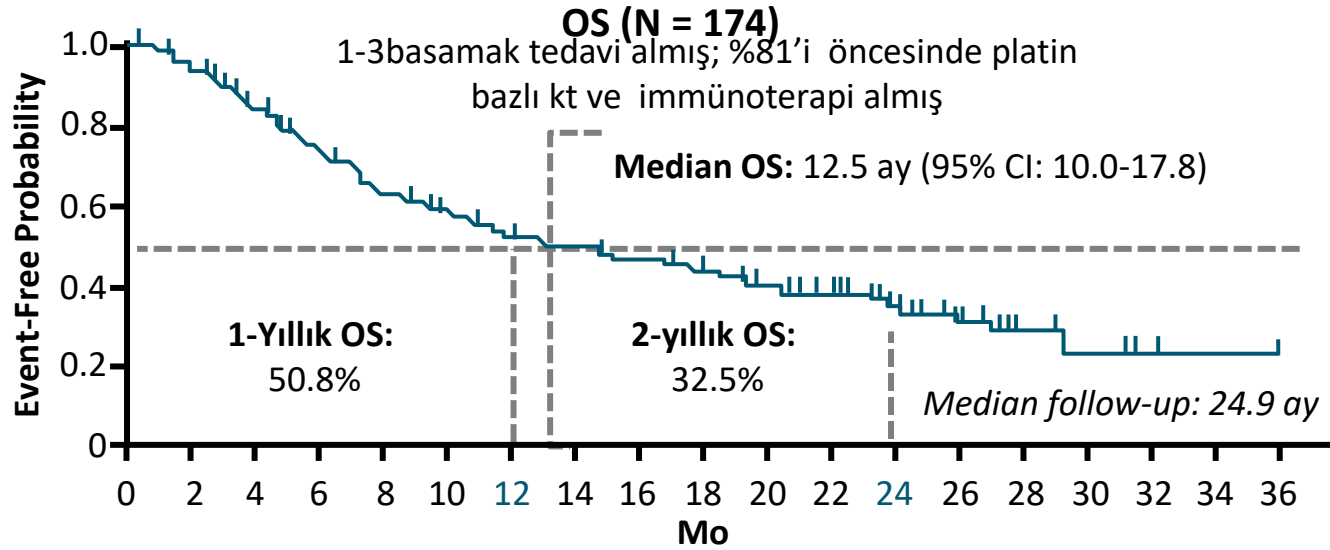


İleri evre KHDAK'de *KRAS* Mutasyonları

- KHDAK'de en yaygın onkojenik driver mutasyonlardır
- Nonskuamöz'de %37
Skuamözde %4 görülür.
- Spesifik mutasyonlarda belirgin heterojenite ve komutasyonlar vardır
- ***KRAS* G12C** en yaygın varyant
- Genel olarak *KRAS* mutasyonlarının %40'ını oluşturur; Adenokarsinomda ~%15 insidans
- ***KRAS* mutasyonlarının bir kısmı hedeflenebilir.**



Faz II CodeBreaK100 Çalışması: Daha önce tedavi edilmiş ileri evre *KRAS* G12C Mutant KHDAK'de Sotorasib



Sonuçlar	Sotorasib 960 mg QD (N = 174)
Onaylanmış ORR, % (95% CI)*	40.7 (33.3-48.4)
DCR, % (95% CI)	83.7 (77.3-88.9)
Median DoR, ay (95% CI)	12.3 (7.1-15.0)
Median PFS, ay (95% CI)	6.3 (5.3-8.2)

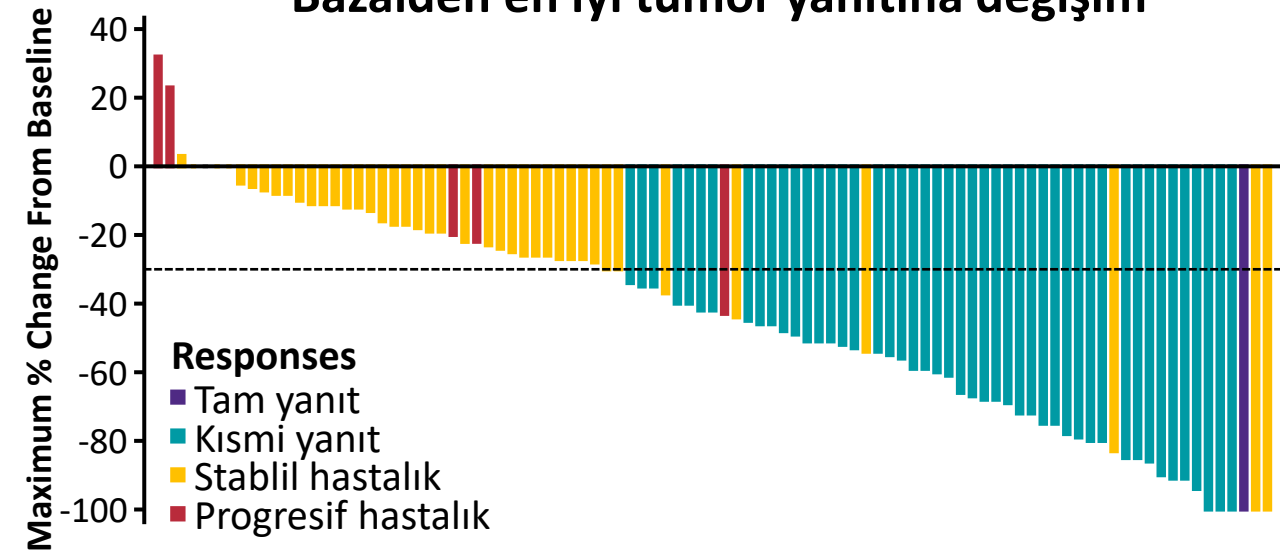
TRAEs, %	Sotorasib 960 mg QD (N = 174)
Herhangibir derece	70
▪ 1 Yıldan sonra başlayan	24
Grade 3/4	21*
TRAE in >10% of patients	
▪ Diare	31
▪ Karacieğr enzim yüksekliği	18
▪ Bulantı	16
▪ Halsizlik	12

- Tedavi ilişkili ölümcül yan etki yok

- FDA, önceden ≥ 1 sistemik tedavi almış, lokal olarak ileri veya metastatik *KRAS* G12C mutasyonlu KHDAK tedavisi için Mayıs 2021'de onayladı

KRYSTAL-1: Daha önce tedavi edilmiş ileri evre *KRAS* G12C Mutant KHDAK'de Adagrasib

Bazalden en iyi tümör yanıtına değişim



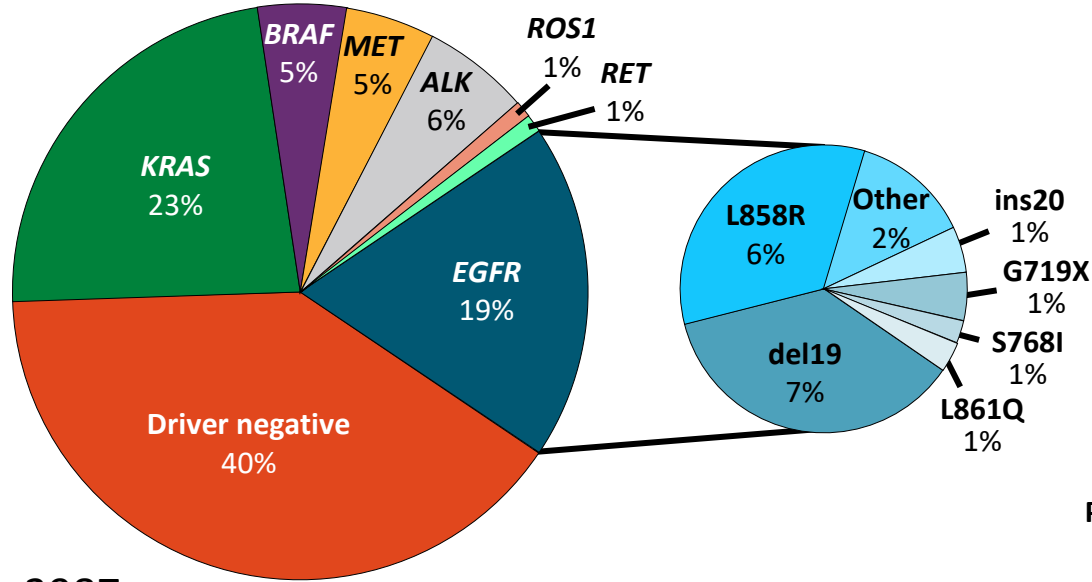
Sonuç	Faz II Kohort (n = 112)
ORR, n (%)	48 (42.9)
DCR, n (%)	89 (79.5)
Median PFS, ay (95% CI)	6.5 (4.7-8.4)
Median OS, ay (95% CI)	12.6 (9.2-19.2)

Yan etkiler, n (%)	Tüm kohort (N = 116)	
	Any Grade	Grade ≥3
Any	116 (100)	95 (81.9)
▪ Diyare	82 (70.7)	1 (0.9)
▪ Bulantı	81 (69.8)	5 (4.3)
▪ Halsizlik	69 (59.5)	8 (6.9)
▪ Kusma	66 (56.9)	1 (0.9)
▪ Dispne	41 (35.3)	12 (10.3)
▪ Kreatinin artışı	40 (34.5)	1 (0.9)
▪ Hiponatremi	27 (23.3)	10 (8.6)
▪ Pnömoni	18 (15.5)	14 (12.1)

- 2 adet grade 5 tedavi ilişkili yan etki (pulmoner hemoraji, kalp yetmezliği)
- Tedavi kesilme oranı: 6.9%
- Doz azaltım oranı: 51.7%

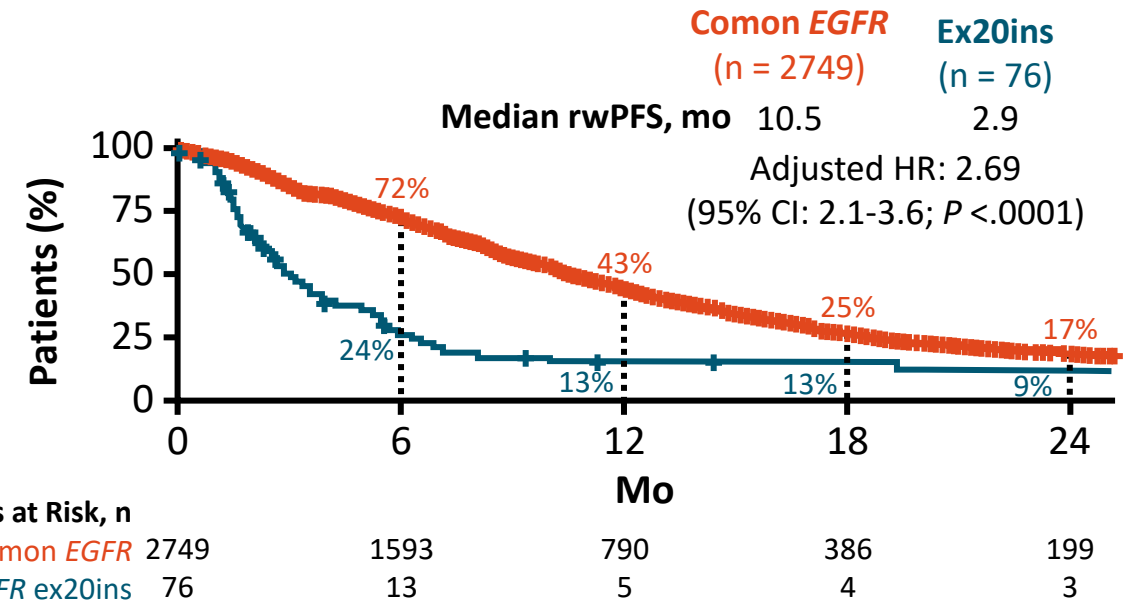
İleri Evre KHDAK'de *EGFR* Exon 20 İnsersiyonları

İleri evre KHDAK'de *EGFR* Exon 20 insersiyon Sıklığı



Gerçek yaşam verisi olarak PFS *EGFR* Ex20ins+ vs *EGFR* L858R/Ex19del+

Birinci basamakta *EGFR* TKI Tedavisi alan (n = 2825)*



*Stratified by line of therapy.

- *EGFR* ekzon 20 insersiyonları KHDAK'de hedeflenebilir biyobelirteçlerin %1 'ini *EGFR* mutasyonlarının %10 unu oluşturur.

Önceden Tedavi Edilmiş EGFR Ex20ins+ İleri Evre KHDAK için Yakın Zamanda Onaylanmış İkinci Basamak Tedavi

Amivantamab

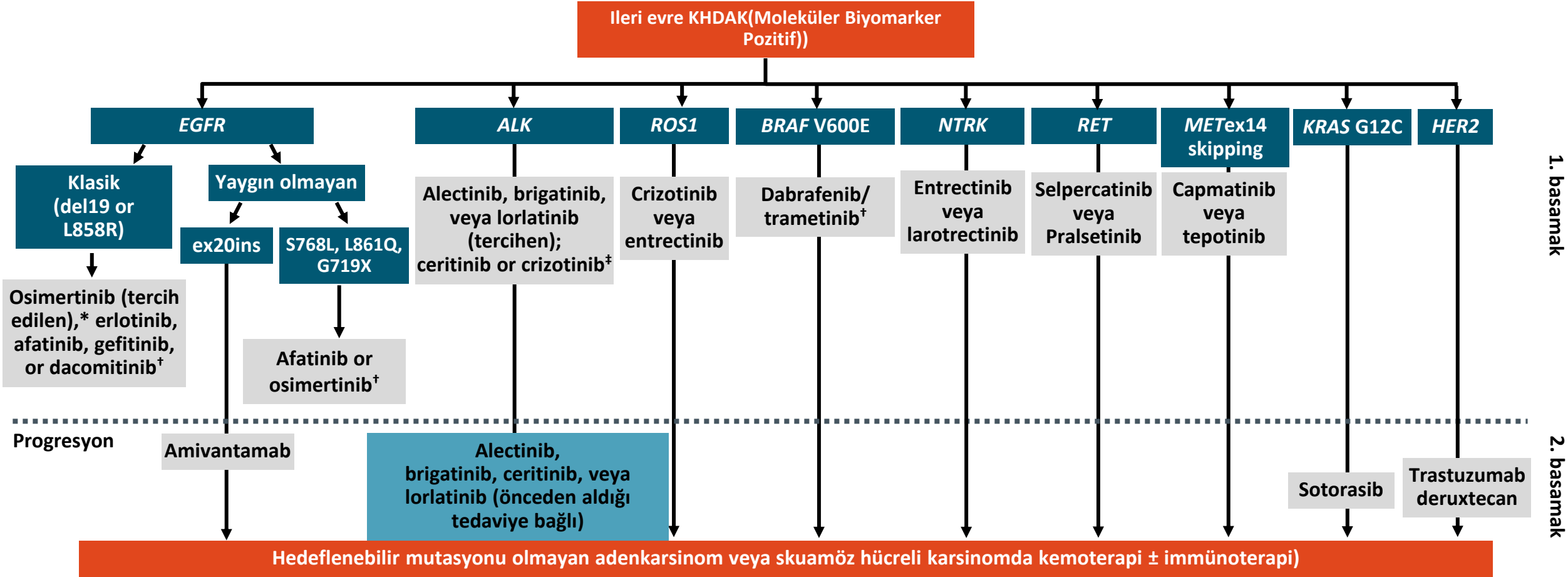
MoA	<ul style="list-style-type: none">Tamamen humanize, bispesifik IgG1 Ab, EGFR mutasyonlarını ve MET mutasyonlarını/amplifikasyonlarını hedef alır. Reseptör degrade ederek, immün hücre yönlendirir, ligand bağlanmasını inhibe eder.
-----	--

Uygulama	IV
----------	----

Etkinlik	(CHRYSALIS: N = 81; platinli tedavi sonrası)
<ul style="list-style-type: none">ORR, %	40
<ul style="list-style-type: none">mDoR, ay	11.1
<ul style="list-style-type: none">mPFS, ay	8.3
<ul style="list-style-type: none">mOS, ay	22.8

- Platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerleyen ileri evre EGFR ex20ins mutasyonları olan KHDAK tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

Moleküler Biyobelirteç–Pozitif İleri evre KHDAK Tedavi Algoritması

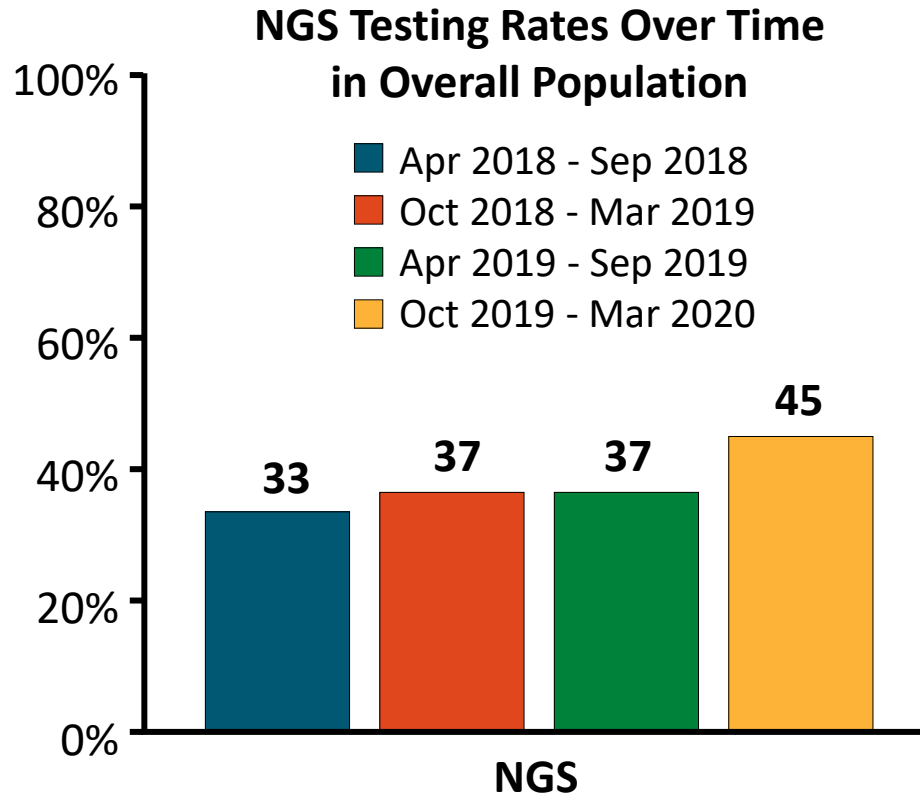


*Osimertinib also approved as second-line therapy for *EGFR* T790M–positive disease after an earlier-generation *EGFR* TKI. [†]Afatinib, dacomitinib, erlotinib (alone or in combination with ramucirumab), gefitinib, and osimertinib approved for *EGFR* exon19del, exon 21 L858R; afatinib for *EGFR* G719X, S768I, L861Q. Osimertinib also a preferred option for *EGFR* G719X, S768I, L861Q per NCCN guidelines. [‡]Or as second-line after CT.

Afatinib PI. Alectinib PI. Amivantamab PI. Capmatinib PI. Ceritinib PI. Crizotinib PI. Dabrafenib PI. Dacomitinib PI. Entrectinib PI. Erlotinib PI. Gefitinib PI. Lorlatinib PI. Larotrectinib PI. Mobocertinib PI. Osimertinib PI. Pralsetinib PI. Selpercatinib PI. Sotorasib PI. Trametinib PI. Trastuzumab deruxtecane PI. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: NSCLC. v.3.2022.

Önerilen testlerde nasılız?

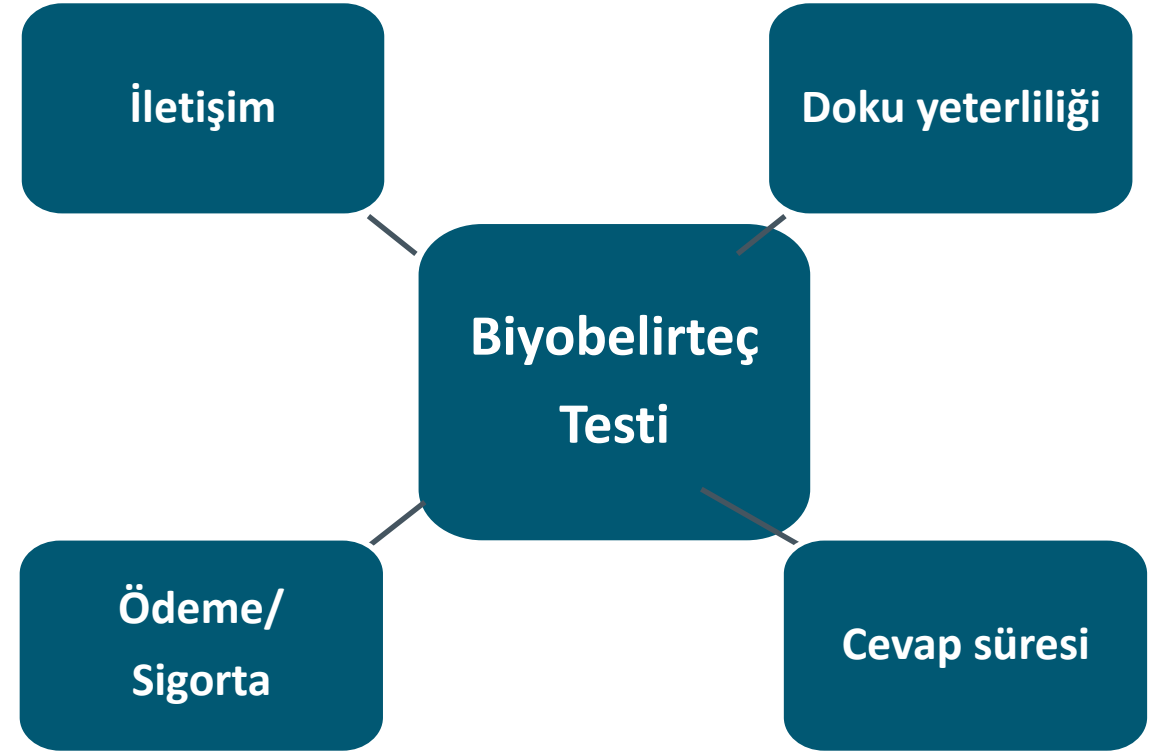
- Metastatik KHDAK'de biyobelirteçlerde MYLUNG konsorsiyum çalışmasında%75 l adenokarsinom olan N = 3474 hastada (2018-2020)



Biomarker, %	Overall (N = 3474)	Nonsquamous (n = 2820)
<i>EGFR</i>	70	76
<i>ALK</i>	70	76
<i>ROS1</i>	68	73
<i>BRAF</i>	55	59
PD-L1	83	83
Beş biyomarker'dan herhangi biri	90	91
Hepsi	46	49
NGS	37	39

Evrensel Biyobelirteç Testinin Önündeki Engeller

- Küçük biyopsilerde yeterli doku yok - %25'e kadar yeterli tümör yok
- Geri dönüş süresi yeterince hızlı değil - önerilen <14 takvim/ biyopsiden itibaren 10 iş günü
- Zayıf iletişim—refleks testinin olmaması, biyopsi ve tedavi için farklı alanlar
- Kim ödeyecek?



HER2-Pozitif KHDAK nedir?

- *HER2* mutasyonları: %2.6, Hiç sigara içmemişlerde daha yaygın(%71)¹
 - n = 920 *HER2* mutasyonları test edilmiş
- *HER2* overexpression (2+/3+): KHDAKların %23 ünde
 - Yüksek (3+) eksresyon:%4
 - *HER2* gen amplifikasyon: %22²
 - Yüksek amplifikasyon: ~%7 Hedeflenebilir
 - Pan-HER TKIs etkinliği
 - EGFR wild tip toksisitesi ile aynı

Özellikleri ¹	<i>HER2+</i> Kohort (n = 24)	<i>HER2-</i> Kohort (n = 896)
Erkek/kadın, n (%)	10 (41.7)/ 14 (58.3)	364 (40.6)/ 532 (59.4)
Ortalama yaş, yıl (aralık)	62 (37-73)	61 (18-88)
Tanı anında evre, n (%)		
▪ I-III A	4 (16.7)	230 (25.7)
▪ III B	3 (12.5)	66 (7.4)
▪ IV	17 (70.8)	578 (64.5)
▪ Bilinmiyor	--	21 (2.3)
Sigara kullanımı, n (%)		
▪ Hiç	17 (70.8)	288 (32.1)
▪ Bıraktı	6 (25)	539 (60.2)
▪ İçiyor	1 (4.2)	65 (7.3)
▪ Bilinmiyor	--	4 (0.4)

KHDAK'de HER2 Exon 20 İnsersiyonlarını Hedefleyen FDA Onaylı ve Araştırılan Ajanlar

İlaç	MoA	N	ORR, %	Median PFS, Mo
Poziotinib ¹	TKI	90	27.8	5.5
T-DM1 ²	HER2-hedefli ADC	18	44.0	5.0
HER2 mutasyon–pozitif hastalıkta T-DXd^{3*}	HER2-hedefli ADC	91	55.0[†]	8.2
T-DXd HER2 overekspresyonunda ⁴	HER2-hedefli ADC	49	24.5	5.4
Tarloxotinib ⁵	Hipoksi ile aktiflenen pan-HER TKI	9	44.0	NR

*Received accelerated FDA approval on August 11, 2022; [†]Median duration of response: 9.3 mo.

1. Le. JCO. 2022;40:710. 2. Li. JCO. 2018;36:2532. 3. Li. NEJM 2022;386:241.

4. Nakagawa. ESMO 2021. Abstr OA04.05. 5. Liu. ESMO 2020; Abstr LBA61.

Diğer Ortaya Çıkan Terapötik Hedefler

- NRG1 füzyonları: HER3 için ligand—kimerik onkoprotein, HER3'ü bağlar ve HER2/HER3 heterodimerlerinin oluşumuyla sonuçlanır, bu da onkojenik sinyalleşme ve büyümenin aktivasyonuna yol açar
- TAPUR çalışmasında Afatinib hafif bir fayda gösterdi
- HER3'e yönelik antikor seribantumab (CRESTONE) ve HER2/HER3 bispesifik antikor zenocutuzumab'ı (NCT02912949) araştıran devam eden çalışmalar
- TROP2 aşırı ekspresyonu: KHDAK'de negatif prognostik faktör
- Klinik çalışmalarda araştırılan datopotamab deruxtecan (TROPION-Lung04) dahil olmak üzere ADC'ler
- FGFR değişiklikleri: translokasyonları, amplifikasyonları ve nokta mutasyonlarını içerir
- Tedaviler, TKI'leri ve daha yakın zamanda aprutumab ixadotin ve FGF tuzaklayıcı monoklonal antikorları içerir.

KHDAK'de Biyobelirteç Bazlı Tedavilerin Devam Eden Faz II/III Çalışmaları

Çalışma adı (NCT#)	Hedef	Ajan	Faz	Durum
MARIPOSA (NCT04487080)	<i>EGFR</i> ex19del or ex21 L858R	Lazertinib ± amivantamab or osimertinib	III	1. Basamakta lokal ileri veya metastatik KHDAK
TROPION-LUNG01 (NCT04656652)	TROP2	Datopotamab deruxtecan vs docetaxel	III	Tedavi almış lokal ileri veya metastatik KHDAK
LIBRETTO-431 (NCT04194944)	<i>RET</i>	Selpercatinib vs pemetrexed ± pembrolizumab	III	1. Basamakta lokal ileri veya metastatik KHDAK
SAFFRON (NCT05261399)	<i>MET</i>	Savolitinib + osimertinib vs chemo	III	Tedavi almış ve osimertinib altında progrese lokal ileri veya metastatik KHDAK
HERTHENA-Lung01 (NCT04619004)	HER3	Patritumab deruxtecan	II	Tedavi almış lokal ileri veya metastatik KHDAK
NAVIGATE (NCT02576431)	<i>NTRK</i>	Larotrectinib	II	Solid tümörler

Sonuç:

- Oldukça etkili hedefe yönelik tedaviler (ve immünoterapi ile etkinlik eksikliği) nedeniyle, skuamöz olmayan KHDAK'li tüm hastalar için tanı anında EGFR/ALK/ROS1/BRAF/NTRK/METex14/RET'teki değişikliklerin test edilmesi zorunludur.
- Yeni ve son onay: KRAS G12C ve EGFR ekson 20 insersiyon mutasyonları
- Yeni ilerlemiş KHDAK teşhisi konan tüm hastalar için, hem gerekli hem de yeni ortaya çıkan biyobelirteçler için NGS ile kapsamlı testler yapılması şiddetle tavsiye edilir.
- PD-L1 testi, ilk karar verme için hala önemlidir, ancak hekimler, NGS testi sonuçları alınmadan önce tedavi etmemelidir.

- Sonuç olarak, PD-L1 test sonuçları, hedeflenebilir gen mutasyonlarına sahip tümörlerde ikinci plandadır.
- Test oranları ideal olmaktan uzaktır ve tıbbi onkolog ile patolog arasındaki işbirliği kritiktir ve bu nedenle her hasta için en iyi test stratejisi tasarlanmalıdır.



MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

PD-L1 ≥50% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS

Preferred

- Pembrolizumab (category 1)^{51,52}
- (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{53,54}
- Atezolizumab^e (category 1)⁵⁵
- Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵⁶
- Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁷

Other Recommended

- Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,f} + atezolizumab^e (category 1)⁵⁸
- Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab^{e,59}
- Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁷
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁶¹
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B)⁶¹

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶²

Squamous Cell Carcinoma

Preferred

- Pembrolizumab (category 1)^{51,52}
- Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁶³
- Atezolizumab^e (category 1)⁵⁵
- Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵⁶
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁷

Other Recommended

- Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁶⁰
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁶¹
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine (category 2B)⁶¹

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶²

PD-L1 ≥50% FIRST-LINE THERAPY (PS 3–4)⁹

Best supportive care ([NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}**PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)****Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS**Preferred

- (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{53,54}
- Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁷

Other Recommended

- Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,f} + atezolizumab^e (category 1)⁵⁸
- Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab^{e,59}
- Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁶⁰
- Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶²
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁷
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1)⁶¹
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1)⁶¹

Useful in Certain Circumstances

- Pembrolizumab (category 2B)^{h,51,52}

Squamous Cell CarcinomaPreferred

- Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁶³
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁷

Other Recommended

- Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁶⁰
- Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶²
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel⁶¹
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine⁶¹

Useful in Certain Circumstances

- Pembrolizumab (category 2B)^{h,51,52}

PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 3–4)^gBest supportive care ([NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

EGFR Exon 19 Deletion or Exon 21 L858R

- First-line therapy
 - ▶ Afatinib¹
 - ▶ Erlotinib²
 - ▶ Dacomitinib³
 - ▶ Gefitinib^{4,5}
 - ▶ Osimertinib⁶
 - ▶ Osimertinib + pemetrexed + (cisplatin or carboplatin) (nonsquamous)⁷
 - ▶ Erlotinib + ramucirumab⁸
 - ▶ Erlotinib + bevacizumab^c (nonsquamous)⁹
 - ▶ Amivantamab-vmjw + lazertinib¹⁰
- Subsequent therapy
 - ▶ Osimertinib¹¹
 - ▶ Amivantamab-vmjw + carboplatin + pemetrexed (nonsquamous)¹²

EGFR S768I, L861Q, and/or G719X

- First-line therapy
 - ▶ Afatinib^{1,13}
 - ▶ Erlotinib²
 - ▶ Dacomitinib³
 - ▶ Gefitinib^{4,5}
 - ▶ Osimertinib^{6,14}
- Subsequent therapy
 - ▶ Osimertinib¹¹
 - ▶ Amivantamab-vmjw + carboplatin + pemetrexed (nonsquamous)¹²

EGFR Exon 20 Insertion Mutation

- First-line therapy
 - ▶ Amivantamab-vmjw + carboplatin + pemetrexed (nonsquamous)¹⁵
- Subsequent therapy
 - ▶ Amivantamab-vmjw¹⁶

KRAS G12C Mutation^d

- Subsequent therapy
 - ▶ Sotorasib¹⁷
 - ▶ Adagrasib¹⁸

ALK Rearrangement

- First-line therapy
 - ▶ Alectinib^{19,20}
 - ▶ Brigatinib²¹
 - ▶ Ceritinib²²
 - ▶ Crizotinib^{19,23}
 - ▶ Lorlatinib²⁴
- Subsequent therapy
 - ▶ Alectinib^{25,26}
 - ▶ Brigatinib²⁷
 - ▶ Ceritinib²⁸
 - ▶ Lorlatinib²⁹

ROS1 Rearrangement

- First-line therapy
 - ▶ Ceritinib³⁰
 - ▶ Crizotinib³¹
 - ▶ Entrectinib³²
 - ▶ Repotrectinib³³
- Subsequent therapy
 - ▶ Lorlatinib³⁴
 - ▶ Entrectinib³²
 - ▶ Repotrectinib³³

BRAF V600E Mutation

- First-line therapy
 - ▶ Dabrafenib/trametinib³⁵
 - ▶ Encorafenib/binimetinib³⁶
 - ▶ Dabrafenib³⁷
 - ▶ Vemurafenib
- Subsequent therapy
 - ▶ Dabrafenib/trametinib^{37,38}
 - ▶ Encorafenib/binimetinib³⁶

NTRK1/2/3 Gene Fusion

- First-line/Subsequent therapy
 - ▶ Larotrectinib³⁹
 - ▶ Entrectinib⁴⁰
 - ▶ Repotrectinib⁴¹

MET Exon 14 Skipping Mutation^d

- First-line therapy/Subsequent therapy
 - ▶ Capmatinib⁴²
 - ▶ Crizotinib⁴³
 - ▶ Tepotinib⁴⁴

RET Rearrangement^d

- First-line therapy/Subsequent therapy
 - ▶ Selpercatinib⁴⁵
 - ▶ Pralsetinib⁴⁶
 - ▶ Cabozantinib^{47,48}

ERBB2 (HER2) Mutation^d

- Subsequent therapy
 - ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki⁴⁹
 - ▶ Ado-trastuzumab emtansine⁵⁰

[PD-L1 ≥50% First-line Therapy](#)

[PD-L1 ≥1%–49% First-line Therapy](#)

Teşekkür ederim