

Akciğer Kanserinde Sıvı (Liquid Biopsy): Günümüz ve Gelecek

Dr. Altuğ Koç

Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir

Dr. Tuncay Göksel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada yer alan akciğer kanseri, ülkemizde de yılda yaklaşık 30.000 yeni olgu ile kanser sıralamasında ilk sırada karşımıza çıkmaktadır. Olguların büyük çoğunluğu erkek (%90) olup, ortalama 60 yaşında tanı almış hastalardır; hastalarımızın önemli bir bölümü (%47) tanı anında metastatik evrededir.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini "Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)" oluşturmaktadır. İleri evre KHDAK olguları için, kişiye özel (precision medicine), hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Tümörde araştırılan hedefler *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET* ve *KRAS* genlerine ait mutasyonlardır. Güncel sistemik tedavi yaklaşımında, tedavi öncesi tümör histolojisi ve PD-L1 ekspresyonunun araştırılmasının yanında "sürücü (driver) mutasyonlar"ın da araştırılması gerekmektedir. Ve bu mutasyonlar tümör dokusunda mevcutsa, ilgili mutasyonu hedefleyen ajanın kullanılması önerilmektedir.

Sürücüler ve Yolcular (Driver and Passenger Mutations)

Sürücü (driver) mutasyonlar hücre büyümesi ve hayatta kalmasından sorumludurlar ve bazı tipik özellikleri aşağıda sunulmuştur:

- "Germline (kanseri olmayan) genomda" bulunmazlar.
- Genelde kanserli dokuda 1 çeşit sürücü mutasyon bulunur.
- Transformatiftirler; sağlıklı dokunun kanser dokusuna dönüşümünü sağlarlar.
- "Oncogene-addicted biology"; kanser hücresi yaşayabilmek için "driver"dan gelecek uyarıya ihtiyaç duyar, bu nedenle iyi bir tedavi hedefidirler.

Sıvı Biyopsi

Sıvı biyopsi hastanın tümör hücrelerinden kaynaklanan ve plazmasında:

1. Serbest halde bulunan cfDNA (cell free; cf)
2. Eksozom (exosome) ve
3. Dolaşımda olan tümör hücrelerinin (circulating tumor cell; CTC) araştırılmasını ifade etmektedir.

cfDNA kanser gelişiminin erken dönemlerinden itibaren apoptotik ve nekrotik kanser hücrelerinden salınır. Kolay ulaşılabilir olması nedeniyle, sıvı biyopsi yaklaşımları içerisinde günümüzde en sık tercih edilen yaklaşımdır.

TRACERx Çalışması: Kanserın Evrimi

Yakın zamanda İngiltere’de yapılan ve devam etmekte olan bir çalışmanın ilk verileri sunulmuştur: 100 erken evre KHDAK olgusundan, sistemik tedavi öncesi, 327 tümör doku örneği alınarak, dokulara tüm ekzom çalışması yapılmıştır. Çalışmada tümör genotipinin evrimi ortaya konulmuş, karşılaşılan genetik değişiklikler klonal (tüm tümör hücrelerinde görülen) ve subklonal (tümör hücrelerinin bir kısmında görülen) mutasyonlar olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmanın en çarpıcı sonuçlarından biri: Aynı bireyde, farklı tümör odaklarından örnek almak yerine tek bir odaktan biyopsi yapılarak inceleme yapılmış olsaydı “subklonal değişimlerin %76’sının klonal olarak görüleceği” tespiti olmuştur [Jamal-Hanjani M et al.; TRACERx Consortium. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2109-2121. PMID: 28445112.]. Bu bulgu tümör genotipindeki değişimlerin monitarizasyonunun tedavi stratejisini belirlemede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Tümör genotipini monitörizetmenin en uygun yolu sıvı biyopsi yaklaşımıdır.

Gelecek

Yeni nesil genetik cihazlarının, plazmada düşük oranda görülen mutasyonları gösterebilme kabiliyeti sıvı biyopsi yaklaşımlarının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Günümüzde solid doku biyopsisinin duyarlılığı likit biyopsiye göre daha yüksek olmasına rağmen, likit biyopsinin invaziv olmayışı, biyopsi uygulanamayan hastalarda ve tümör genotipindeki değişikliklerin güncel durumunun izlenmesinde avantaj sağlamaktadır. Yeni yaklaşımların duyarlılığının artmasıyla, tümör genotipinin belirlenmesinde sıvı biyopsinin, gelecekte doku biyopsisinin yerini alması ve KHDAK tedavi stratejilerini kökten değiştirmesi beklenmektedir. Antibiyogram sonucuna göre ilaç tercihi bulunulmasına benzer bir tedavi modelinin onkoloji alanında da hayata geçtiği görülmektedir.