

Bölüm 7

AKCİĞER KANSERİNDE LİKİD BİOPSİNİN YERİ

Aydın DEMİRAY¹

GİRİŞ

İnsan kanında serbest dolaşan nükleik asit varlığı ilk kez 1948 yılında Mandel ve Metais tarafından tanımlanmıştır ⁽¹⁾. Daha sonra cell-free DNA (cfDNA) olarak isimlendirilmiştir. cfDNA 1977 yılında Leon ve arkadaşları tarafından kanserli hastalarda rapor edilmiştir ⁽²⁾. cfDNA 1 ml plazmada 1-10 ng arasında değişen konsantrasyona sahiptir ⁽³⁾. Ayrıca cfDNA sadece kanserli hastalarda değil, diğer fizyolojik durumlarda, akut travma, beyin enfarktüsü, egzersiz, nakil ve enfeksiyon gibi klinik senaryolarda da artırılabilirdiği rapor edilmiştir ⁽⁴⁻⁸⁾. 1997 yılında ise Lo ve arkadaşları hamile kadınlardan fetal DNA izole ederek cinsiyet tayini, monogenik bozuklukların belirlenmesi ve Down sendromu (trizomi 21) gibi aneuploidiler için invazif olmayan prenatal testlerin (NIPT) dahil olmak üzere doğum öncesi tıpta birçok cfDNA uygulamasına yol açmıştır. NIPT 2007 yılında klinik uygulamaya geçmiştir ⁽⁹⁾.

1989'da Stroun ve arkadaşları, kanserli hastaların plazmasındaki en azından bazı cfDNA'nın kanser hücrelerinden kaynaklandığını bildirdi ⁽¹⁰⁾. 1991 yılında Sidransky ve arkadaşları İnvaziv mesane kanserli hastaların idrar sedimentlerinden (hücre pelletleri) DNA'nın TP53'te mutasyonlar taşıdığını ve bunun *likid biopsi* uygulamalarında genomik analiz yöntemlerinin kullanımına zemin hazırladığını göstermiştir ⁽¹¹⁾. Kolorektal, pankreas veya akciğer kanserli hastaların dışkı veya balgam örneklerinde KRAS mutasyonları bulundu. 1994 yılında, pankreas kanserli hastaların plazma cfDNA'sında allel spesifik primerlere sahip PCR ile ilk kez KRAS mutasyonları tespit edildiği bildirildi. Her hasta için, plazmada bulunan KRAS mutasyonu, hastanın tümöründe bulunan ile aynıydı, böylece plazmadaki mutant DNA fragmanlarının tümör kökenli olduğunu doğrulandı. CfDNA'daki

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ademiray@pau.edu.tr

ctDNA'yı tespit etti ⁽¹³⁾. Değişiklikleri olan hastaların% 71.4'ünde FDA onaylı bir ilaç tarafından uygulanabilen en az bir mutasyon vardı. Bu panel, ileriye dönük bir klinik çalışmada farklı metastatik kanser türlerine sahip hastaları hedeflenmiş tedavilerle eşleştirmenin uygulanabilirliğini test etmek için kullanılmaktadır. 2016 Kişiselleştirilmiş Terapi Toplantısı toplantısında sunulan bir başka çalışmada, 34 genli bir panel, KHDAK'li 174 hastanın% 79'unda mutasyonları tanımladı ve bu, 28 hastanın (% 17) ctDNA moleküler profillemesi temelinde kişiselleştirilmiş tedavi almalarına izin verdi ⁽¹³⁾. Kişiselleştirilmiş terapi seçimi zorluklar sunar: mutasyonlar hastalarda ctDNA kullanılarak başarılı bir şekilde tespit edilse bile, etkili bir moleküler hedefli ajan bulunmayabilir. Bununla birlikte, 2016 Kişiselleştirilmiş Terapi Toplantısı için 2016 Moleküler Analiz'de sunulan ileriye dönük bir klinik denemeden elde edilen veriler genomik analize dayalı tedavilerin seçilmesinin, iyi tasarlanmış eylem hedefleri olan hastalar (onaylı ilaçların olduğu hastalar) bile olsa, kanserli hastalar için sonuçları iyileştirebileceğini göstermiştir.

SONUÇ

KHDAK hastalarında hedefe yönelik tek ajan tedavileri için tümör mutasyon profili çok önemlidir. Bu neden ile biopsi ile elde edilen parafine gömülü tümör dokularından mutasyon analizi geleneksel yöntem olarak kalmaktadır. Tümör heterojenitesi, tümör mutasyon yükü ve progresyonlar göz önüne alındığında tümör mutasyonlarının değişim gösterdiği rapor edilmiştir. Bu nedenle hem non-inzaziv hem de güvenilirliği yüksek testler önem arz etmektedir. cfDNA, ctDNA ile başlayan süreçte, CTC ve ekzozomal kaynaklı DNA ve RNA'lar daha belirleyici olacağı öngörülmektedir. FISH ve IHC ile dokudan kaynaklı testlerin yerine CTC ve ekzomal RNA'ların alacağı düşünülmektedir. DNA mutasyon profili tespiti için ctDNA izolasyonları ve YND tekniği şu an rutin olarak en iyi imkanı vermektedir. Yakın gelecekte CTC ile elde edilecek hücreler ile harvest edilen hücreler kişiye özgü immünoterapinin önünü açabilecektir.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, Likid Biopsi, Hedefe Yönelik Tedavi

KAYNAKLAR

1. Mandel, P & Métais, P Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme. CR Seances Soc. Biol. Fil. 1948;142: 241–243
2. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM & Yaros MJ Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977;37:646–650
3. Mouliere, F et al High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. PLoS ONE 2011;6:e23418
4. Rodrigues Filho EM et al. Elevated cell-free plasma DNA level as an independent predictor of mortality in patients with severe traumatic brain injury. J. Neurotrauma 2014;31: 1639–1646

5. Tsai NW et al. The value of serial plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in patients with acute ischemic stroke. *Clin. Chim. Acta* 2011;412:476–479
6. Breitbach S, Sterzing B, Magallanes C, Tug S & Simon P. Direct measurement of cell free DNA from serially collected capillary plasma during incremental exercise. *J. Appl. Physiol.* 2014;117:119–130
7. De Vlaminck, I et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci. Transl Med.* 2014;6:241-247
8. De Vlaminck I et al. Noninvasive monitoring of infection and rejection after lung transplantation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2015;112;:13336–13341
9. Lo Y M D et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 350, 485–487 1997
10. Stroun M et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989;46:318–322
11. Sidransky D et al. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* 1991;252:706–709
12. Sorenson GD et al. Soluble normal and mutated DNA-sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1994;3:67–71
13. Jonathan C M Wan, Charles Massie, Javier Garcia-Corbacho, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer* 2017;1:1-16
14. Vogelstein B & Kinzler KW. Digital PCR. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1999;96:9236–9241
15. Luis A Diaz and Alberto Bardelli. Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:579-587
16. Pasquale Pisapia Umberto Malapelle Giancarlo Troncone Liquid Biopsy and Lung Cancer. *Acta Cytologica.* 2018;1:1-8
17. Véronique Hofman Simon Heeke, Charles-Hugo Marquette, Marius Ilié and Paul Hofman Circulating Tumor Cell Detection in Lung Cancer: But to What End? *Cancers.* 2019;11:1-14
18. Jillian Wilhelmina Paulina Bracht Clara Mayo-de-las-Casas Jordi Berenguer Niki Karachaliou Rafael Rosell The Present and Future of Liquid Biopsies in Non-Small Cell Lung Cancer: Combining Four Biosources for Diagnosis, Prognosis, Prediction and Disease Monitoring. *Lung Cancer.* 2018;20:70-80
19. Christos Masaoutis, Chrysovalantou Mihailidou, Gerasimos Tsourouflis, Stamatios Theocharis. Exosomes in lung cancer diagnosis and treatment. From the translating research into future clinical practice. *Biochimie.* 2018;151:27-36
20. Mona Mlika, Chadli Dziri, Mohamed Majdi Zorgati, Mehdi Ben Khelil and Faouzi Mezni. Liquid Biopsy as Surrogate to Tissue in Lung Cancer for Molecular Profiling: A Meta-Analysis. *Current Respiratory Medicine Reviews.* 2018;14:48-60