

23. BÖLÜM

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIPTA KANSERE YENİLİKÇİ YAKLAŞIM: LİKİT BİYOPSİ

Çağrı DOĞAN¹
Mustafa DOĞAN²

GİRİŞ

Bir pozitif bilim olarak modern tıpta ilerlemeler; hastalığın etkenlerin izlenip kayıt altına alınması ve hastalığı/etkilerinin giderilmesine yönelik çalışmalar/tedaviler üzerine inşa edilmiştir. Bu bağlamda hastalık hakkında bilgi elde etmek amacıyla kullanılan yöntemler genel olarak invaziv olmayan yöntemler (öykü alma, fizik muayene, radyolojik incelemeler gibi) ve invaziv yöntemler (doku biyopsisi, amniyosentez gibi) olarak ikiye ayrılmaktadır. İnvaziv olmayan yöntemler hastalıklar hakkında önemli bilgiler sağlamakta olup sıklıkla kullanılmaktadır. Ama kanser gibi somatik mutasyonlardan kaynaklanan ve hasta dokunun morfolojik, biyokimyasal, immünohistokimyasal ve genetik özelliklerinin tedaviye yön verdiği durumlarda invaziv yöntemler altın standart olarak görülmektedir (1).

KANSER VE DOKU BİYOPSİSİ

Onkolojide en sık kullanılan invaziv yöntem olan doku biyopsisi tümörün evresi histopatolojik tipi, immün-histokimyasal özellikleri ve genetik yapısı gibi çok değerli bilgiler sunmaktadır. Bu sayede tedavinin tipine (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi), ve süresine karar verilmekte ve hasta takibi yapılmaktadır. Öte yandan sağladığı birçok faydanın yanında doku biyopsisinin biyopsi prosedürlerine (işlem nedenli komplikasyonlar, tekrarlı biyopsinin zorluğu, bazı hastalarda lezyona ulaşılamaması) teknik kısıtlılıkları (tümörü anlık yapısını yansıtması, biyopsi materyalin her zaman yeterli olmaması, metastatik lezyon-

¹ Dr. Öğr. Gör., Ordu Üniversitesi Tıbbi Genetik AD., mdgencagri@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Genetik AD., mustafadogan81@yahoo.com

mör hücreleri periferik kanda 1-10 hücre/ml (normal kan hücreleri milyon/ml miktarında bulunur) gibi az miktarında bulunurlar ve analiz edilebilmeleri için bu hücrelerin normal kan hücrelerinden ayrıştırılıp zenginleştirilmeleri gerekmektedir(41). Bu ayrıştırma işlemi hücrelerin fiziksel yöntemler (mikrofiltrasyon, hidrodinamik zorlama, akustik ayırma, dielektroforezis, CTC embolisi) ve biyokimyasal yöntemler (antikor bazlı, aptamer bazlı) veya her ikisini birden kullanarak yapılmaktadır(42).

Onkoloji alanında yapılan birçok çalışma CTC'nin özellikle belli kanser türlerinde (meme, kolorektal, akciğer, prostat gibi) prognostik belirteç olarak kullanılabileceği göstermektedir (18). Metastatik meme kanserli hastalarda ve kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda periferik kanda CTC ≥ 5 adet/7.5ml olan hastaların PFS ve OS azaldığı gösterilmiştir (43, 44). Hepatosellüler karsinomlu hastalarda yapılan çalışmalarda CTC pozitifliğinin kötü prognoz ve ağır seyir ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir (45, 46). Başka bir çalışmada radyolojik olarak metastatik olmayan kolorektal kanser hastalarında CTC $\geq 1/5$ ml pozitifliğinin bile kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (47).

SONUÇ

Genel olarak likit biyopsi invaziv olmayan, tümör heterojenitesi yansıtabilen ve gerçek zamanlı olarak tümörün ilerlemesini, ilaç direncini ve tedavi yanıtını gösterebilen bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Klinikteki kullanımına ek olarak gelişen teknolojiler ile beraber cfDNA ve CTC kanser genetiğinin anlaşılmasında ve yeni hedeflenebilir mutasyonların tespitinde kullanılmakta ve böylece kanser tedavisinin geleceğinin şekillendirmektedir. Bütün fayda ve kolaylıklarının yanında klinikte rutin kullanım için likit biyopsinin klinik validasyonu olmayıp aynı zamanda erken evre kanserlerde olan sensitivite ve spesifitenin düşük olması başlıca dezavantajlarıdır. Dezavantajların giderilmesi için çoklu merkez çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu teknolojilerin üstün ve eksik yönlerini iyi bilinmesi klinik olarak daha etkin kullanılmalarını sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1754-65.
2. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 2004;10(8):789-99.
3. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.

4. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-50.
5. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-40.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
7. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.
8. Forde PM, Rudin CM. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(8):1195-201.
9. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
10. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
12. Garraway LA, Janne PA. Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. *Cancer Discov.* 2012;2(3):214-26.
13. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra24.
14. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell.* 2015;27(1):15-26.
15. Russo M, Siravegna G, Blaszkowsky LS, Corti G, Crisafulli G, Ahronian LG, et al. Tumor Heterogeneity and Lesion-Specific Response to Targeted Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(2):147-53.
16. Goyal L, Saha SK, Liu LY, Siravegna G, Leshchiner I, Ahronian LG, et al. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2017;7(3):252-63.
17. Piotrowska Z, Hazar-Rethinam M, Rizzo C, Nadres B, Van Seventer EE, Shahzade HA, et al. Heterogeneity and Coexistence of T790M and T790 Wild-Type Resistant Subclones Drive Mixed Response to Third-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018.
18. Rolfo C, Castiglia M, Hong D, Alessandro R, Mertens I, Baggerman G, et al. Liquid biopsies in lung cancer: the new ambrosia of researchers. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1846(2):539-46.
19. Ye Q, Ling S, Zheng S, Xu X. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer.* 2019;18(1):114.
20. Adalsteinsson VA, Ha G, Freeman SS, Choudhury AD, Stover DG, Parsons HA, et al. Scalable whole-exome sequencing of cell-free DNA reveals high concordance with metastatic tumors. *Nat Commun.* 2017;8(1):1324.
21. Diehl F, Li M, He Y, Kinzler KW, Vogelstein B, Dressman D. BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions. *Nat Methods.* 2006;3(7):551-9.

22. Forsshew T, Murtaza M, Parkinson C, Gale D, Tsui DW, Kaper F, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med.* 2012;4(136):136ra68.
23. Hindson BJ, Ness KD, Masquelier DA, Belgrader P, Heredia NJ, Makarewicz AJ, et al. High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number. *Anal Chem.* 2011;83(22):8604-10.
24. Mandel P, Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1948;142(3-4):241-3.
25. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2008;14(9):985-90.
26. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Analysis of the size distributions of fetal and maternal cell-free DNA by paired-end sequencing. *Clin Chem.* 2010;56(8):1279-86.
27. 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(3):646-50.
28. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(1):67-71.
29. Vasioukhin V, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Stroun M. Point mutations of the N-ras gene in the blood plasma DNA of patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol.* 1994;86(4):774-9.
30. Ren N, Ye QH, Qin LX, Zhang BH, Liu YK, Tang ZY. Circulating DNA level is negatively associated with the long-term survival of hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(24):3911-4.
31. Tokuhisa Y, Iizuka N, Sakaida I, Moribe T, Fujita N, Miura T, et al. Circulating cell-free DNA as a predictive marker for distant metastasis of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2007;97(10):1399-403.
32. Martinez-Ricarte F, Mayor R, Martinez-Saez E, Rubio-Perez C, Pineda E, Cordero E, et al. Molecular Diagnosis of Diffuse Gliomas through Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA from Cerebrospinal Fluid. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2812-9.
33. Juratli TA, Stasik S, Zolal A, Schuster C, Richter S, Daubner D, et al. TERT Promoter Mutation Detection in Cell-Free Tumor-Derived DNA in Patients with IDH Wild-Type Glioblastomas: A Pilot Prospective Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5282-91.
34. Liao W, Yang H, Xu H, Wang Y, Ge P, Ren J, et al. Noninvasive detection of tumor-associated mutations from circulating cell-free DNA in hepatocellular carcinoma patients by targeted deep sequencing. *Oncotarget.* 2016;7(26):40481-90.
35. Ren N, Qin LX, Tu H, Liu YK, Zhang BH, Tang ZY. The prognostic value of circulating plasma DNA level and its allelic imbalance on chromosome 8p in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132(6):399-407.
36. Fan ZC, Yan J, Liu GD, Tan XY, Weng XF, Wu WZ, et al. Real-time monitoring of rare circulating hepatocellular carcinoma cells in an orthotopic model by in vivo flow cytometry assesses resection on metastasis. *Cancer Res.* 2012;72(10):2683-91.
37. Wong IH, Zhang J, Lai PB, Lau WY, Lo YM. Quantitative analysis of tumor-derived methylated p16INK4a sequences in plasma, serum, and blood cells of hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):1047-52.
38. Ashworth TR. A Case of Cancer in Which Cells Similar to Those in the Tumours Were Seen in the Blood after Death. *The Medical Journal of Australia.* 1869;14:146-7.
39. Vanharanta S, Massague J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell.* 2013;24(4):410-21.
40. De Craene B, Bex G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):97-110.
41. Alix-Panabieres C, Pantel K. Challenges in circulating tumour cell research. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(9):623-31.

42. Alix-Panabieres C, Pantel K. Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. *Clin Chem*. 2013;59(1):110-8.
43. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(8):781-91.
44. Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Jia X, et al. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1348-55.
45. Yu JJ, Xiao W, Dong SL, Liang HF, Zhang ZW, Zhang BX, et al. Effect of surgical liver resection on circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):835.
46. Kelley RK, Magbanua MJ, Butler TM, Collisson EA, Hwang J, Sidiropoulos N, et al. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: a pilot study of detection, enumeration, and next-generation sequencing in cases and controls. *BMC Cancer*. 2015;15:206.
47. Bork U, Rahbari NN, Scholch S, Reissfelder C, Kahlert C, Buchler MW, et al. Circulating tumour cells and outcome in non-metastatic colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1306-13.