

Akciğer kanserinde prediktif biyobelirteçler



Prediktif biyobelirteç, kanser doktorlarının bazı kanserler için en etkili tedavileri seçmesine yardımcı olmak için kullanılacak kanser hücrelerinin mikroskopik bir özelliğidir.

Aslında günlük hayatımızda da buna benzer bir bilgiyi kullanıyoruz. Bazı seçimler yaparken biyolojik yapımızdaki görünür benzerlikler ve farklılıklardan (belirteçler) yararlanırız. Örneğin, açık tenli ve kızıl saçlı bir kişi, aynı süre boyunca güneşe maruz kaldığında koyu tenli birine kıyasla daha fazla güneş yanığı riski altında olacaktır. Açık ten, güneş yanığı riski için bir prediktif belirteç sayılabilir ve gözle görebileceğimiz bir özelliktir. İnsanlar bu bilgiyi kullanarak (gözlemlenebilir açık ten) güneş yanığından kaçınabilir.

İnsanların bunun gibi birçok farkları var. Akciğer kanseri hücrelerinin de farklılıkları vardır. Bu farklılıklardan bazıları mikroskopla görülebilir. Bu gözlemlenebilir farklılıklar bir tümör türünü (veya akciğer kanseri türünü) diğerinden ayırmak için on yıllar boyunca sahip olduğumuz tek şeydi. Her ne kadar daha iyi tedaviler sunmamıza yardımcı olmuş olsalar da, bu çok hassas bir yaklaşım değildi ve tedavilerin kişiselleştirilmesine, yani her hastaya kendisi için mümkün olan en iyi tedaviyi uygulama hedefimizi elde etmemize olanak sağlamıyordu. Neyse ki artık durum farklı, zira şimdi daha küçük farklılıkları bile tespit edilme imkanımız var.

Aşağıdaki dört başlıca etken sayesinde bilgi birikimimiz özellikle son 15 yılda ciddi ölçüde arttı:

• İlk olarak, sıradan bir mikroskop altında tümör hücreleri aynı görünebilir. Bununla birlikte, bazı tümör hücrelerinde artık bu hücrelerin büyümesine ve çoğalmasına neden olabileceğini bildiğimiz çok küçük molekülleri bile tespit edebiliyoruz.

Bu moleküller proteinlerdir. Vücutta önemli bir rol oynayan, hücreler içindeki işin çoğunu yerine getiren ve vücudun doku ve organlarının yapısı, işlevi ve düzenlenmesi için gerekli olan proteinler.

• Bir sonraki büyük ilerleme ise, bu kansere yol açan proteinlerin yalnızca DNA'sında da (tüm hücrelerin yapı taşları) değişiklikler gösteren hücrelerde mevcut olduğunu öğrenmek oldu. DNA, vücuda tüm proteinlerini nasıl üreteceğini söyleyen benzersiz, tekrarlanabilir diziler veya kodlardan oluşur. Aslında bir tür yemek tarifi kitabına benzer. Vücudumuzun hücrelerin içindeki doku ve makineleri oluşturabilmesi veya bunlardan yıprananları değiştirebilmesi için bu kodlara ihtiyaç duyarız.

Bir DNA kodu, nedenlerini henüz tam olarak bilemediğimiz bir şekilde değişirse yapı taşları farklı bir sırayla birbirine bağlanabilir ve hücreler anormal proteinler oluşturmaya başlayabilir. Hücreleri oluşturmak ve çoğaltmak için DNA kodlarının günden güne, yıldan yıla kopyalanması zaten kendi başına karmaşık bir süreçtir ve kimi zaman, özellikle de belirli etkenlere maruz kalınması veya diğer tetikleyiciler nedeniyle süreçte hata meydana gelir.

• Kanser hücresi DNA'sındaki bu önemli değişikliklerin bazılarını tanımlayabilen, biyobelirteçler olarak adlandırılan testler geliştirildi ve bu testler artık klinik bakımda rutin olarak kullanılabilir.

• Son önemli adım ise, bu DNA değişikliklerinin yarattığı anormal proteinlere odaklanan bir dizi yeni ilaç tedavisinin geliştirilmesiydi. Kodu öğrendikten sonra kişiye en uygun tedaviyi sunabiliriz.

• Tümör hücresi DNA'sındaki değişikliklere mutasyon denir. Bu mutasyonlar biyobelirteçlerdir zira bir tür akciğer kanseri tümör hücresini diğerinden ayırt etmemize yardımcı olurlar.

• Daha da önemlisi, bunlar kanser ekibinizin tümörün nasıl davranacağını ve en uygun tedaviyi belirlemesine yardımcı olmaları nedeniyle prediktif biyobelirteçlerdir.

• Tümörlerdeki DNA kodu, normal vücut dokularındaki DNA koduna kıyasla çok daha az stabildir. Tedavi sırasında, bazen tümör DNA'sında daha fazla değişiklik meydana gelebilir.

Bu durumda, kanser ekibiniz mevcut tedavinizin hâlâ en uygun tedavi olup olmadığını veya artık başka bir tedavinin daha faydalı olup olmayacağını belirlemek için DNA'yı yeniden test etmek amacıyla başka bir tümör dokusu örneği (biyopsi) almayı düşünebilir.

Akciğer kanserinin birçok türü vardır. İki ana tür, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) şeklindedir. En yaygın olarak görülen tip KHDAK'dır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KHDAK şu 3 türe ayrılabilir:

- **Adenokarsinom.** Kadınlarda biraz daha yaygındır, ayrıca 45 yaş altındaki kişiler arasında en yaygın akciğer kanseri türüdür ve tüm KHDAK vakalarının yaklaşık %50'sinde görülür. Akciğerin dış kısımlarında daha sık görülür ve mukus üreten ve kronik öksürüğe yol açabilen belirli bir hücre türünden gelişir.
- **Büyük hücreli karsinom.** Bu akciğer kanseri türü oldukça hızlı büyüme eğilimindedir ve genellikle daha büyük hava geçitlerinde ortaya çıkar. Daha erken evrede akciğer dışına yayılma eğilimindedir.
- **Skuamöz hücreli karsinom.** Birleşik Krallık'taki en yaygın primer akciğer kanseri türüdür ve genellikle daha büyük, daha merkezi hava yollarında oluşur.

Biyobelirteçler	Tahmini frekans tahmini sıklığı
EGFR duyarlılaştırıcı	%15
EGFR diğer	%2
KRAS	%25
ALK	%7
HER2	%2
BRAF V600E	%2
BRAF diğer	%1
ROS1	%2
RET	%2
NTRK1	%0-5
MET	%3
MAP2K1	%0-5
PIK3CA	%1
NRAS	%0-5
>1 mutasyon	%3
Bilinmeyen	%31

Referans: Hirsch F, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*. Vol 388. 3 Eylül 2016

Yeni KHDAK biyobelirteçleri ortaya çıkmaya devam ediyor olsa da, şu anda en yaygın biyobelirteçler aşağıdakilerdir:

EGFR

EGFR geni, hücrelerin yüzeyinde bulunan ve büyümelerine ve bölünmelerine yardımcı olan bir protein üretir. Bazı KHDAK hücrelerinde bu proteinden çok fazla bulunur, bu da normalden daha hızlı büyümelerine neden olur. Bu mutasyon türü, Asya kökenli kişilerde, kadınlarda ve hiç sigara içmeyenlerde daha yaygındır.

ALK füzyonları

Bu mutasyon, iki gen (EML4 ve ALK gibi) kaynaştığında ve ALK onkojeninin aktivitesi arttığında ortaya çıkar. Çoğunlukla gençlerde (genellikle 55 yaş ve altı) ve hiç sigara içmeyenlerde bulunur.

MET

MET geninin hiç sigara içmeyenlerden ziyade halihazırda veya geçmişte sigara içen kişilerde meydana gelen birkaç farklı türü vardır.

RET

RET füzyonları, iki farklı genin parçalarının bir araya gelerek bir füzyon geni oluşturmasıyla meydana gelir. Füzyon genleri ve bunlardan gelen füzyon proteini bazı kanser türlerinin gelişmesine yol açabilir. Bu gen mutasyonu ebeveyniden çocuğa geçer. Bu genin bulunduğu kişilerin yakın akrabaları, bu gene sahip olup olmadıklarını belirlemek için test edilebilir.

ROS1

ALK füzyonlarına benzer şekilde ROS1 füzyonları, ROS1 geni ve ikinci bir gen parçalanıp birleştiğinde oluşur.

KRAS

KRAS gen mutasyonu genellikle sigara içen kişilerde görülür.

NTRK

NTRK füzyonları, NTRK geninin bir parçası ve başka bir genin bir parçası kaynaştığında veya birleştiğinde oluşur ve hücre büyümesine ve kansere neden olur. NTRK gen füzyonu görülme olasılığı en yüksek olan tek bir hasta tipi yoktur.

BRAF

Bu mutasyon, kimyasal sinyallerin hücrelere girmesine yardımcı olan bir protein oluşturmak için gerekli talimatları sağlar. Bir kanser tümöründe, bu sinyal hücrelerin bölünmesine ve kanserin büyümesine neden olabilir. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha yaygındır ve halihazırda veya eskiden sigara içenleri etkileme eğilimindedir.

PD-L1

Vücudun bağışıklık sisteminin görevlerinden biri, kanser hücreleri gibi hasarlı hücreleri yok etmektir. Bununla birlikte, kanser hücreleri bazen bağışıklık sistemini normal hücreler olduklarını ve kendilerine saldırılmaması gerektiğini düşündürecek şekilde kandırmanın yollarını bulabilir. Bu durum büyümelerini ve yayılmalarını sağlar. Bunun gerçekleşmesinin bir yolu kontrol noktası proteinleri olarak adlandırılan proteinlerden geçer.

PD-L1, normal doku yüzeyinde ve sağlıklı hücrelerde bulunur ve bazı kanserler kendi PD-L1'lerini yaparak kendilerini gizlerler. Bu durumda söz konusu hücreler kontrol noktaları tarafından tespit edilmez ve dolayısıyla bağışıklık sistemi tarafından yok edilmez. Kanser hücreleri tespit edilmedikleri için yavaşlamadan veya durmadan büyümeye devam edebilir.

İmmüno-onkoloji (IO) olarak da anılan immünoterapi, KHDAK'ya yönelik bir tedavi türü olup, bağışıklık sistemini yeniden aktive ederek anormal kanser hücrelerini tanımasına ve bunlara saldırmasına yardımcı olur.

Prediktif biyobelirteç	Tahmini frekans KHDAK adenokarsinomu
PD - L1 ekspresyon seviyeleri	%33:>%50 tümör oranı skoru (TPS) %30:%1-49 TPS %37: <%1 TPS

Referans: *The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe.* Yazar: Keith M Kerr ve ark.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Küçük hücreli akciğer kanseri

Bu akciğer kanseri türü, kütleli yumrular oluşturan ve genellikle daha büyük hava yollarında başlayan küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. Hücre çok hızlı bir şekilde çoğalıp büyür ve lenf düğümlerine ve/veya vücuttaki diğer organlara yayılabilir.

KHAK'da henüz tedavi planlamasına rehberlik edecek biyobelirteçler bulunmamaktadır, ancak bu alandaki araştırmalar ilerledikçe bu durum değişebilir.

Hangi akciğer kanseri biyobelirtecine sahip olduğunuzun tespit edilmesi neden faydalı olur?

Sürekli olarak yeni ilaç tedavileri geliştirilmekte ve akciğer kanseri hastaları için gelecekte yeni klinik çalışmaların ve tedavi seçeneklerinin ortaya çıkacağı beklenmektedir.

Her ilaç sadece geliştirildiği gen mutasyonuna karşı etkili olacaktır. Sağlık uzmanınız, size en uygun tedavi konusunda tavsiyede bulunacaktır.

Biyobelirteçleri tespit etmek için yapılan testler birbirinden büyük ölçüde farklıdır ve test yönergeleri bir ülkeden diğerine ve hatta belki de bir hastaneden diğerine farklılık gösterebilir.

Bazı ülkelerde, KHDAK olan hastaların tümörlerinin gen mutasyonları için test edilmesi rutin bir uygulamadır. Bu testler sayesinde, doktorlar belirli bir ilacın veya hatta yeni ilaçlara ilişkin bir klinik çalışmanın söz konusu hasta için işe yarayıp yaramayacağını öğrenme imkanına kavuşur. Sağlık uzmanınızdan, hedefli bir tedavi ilacına veya bir klinik çalışmaya uygun olup olmadığınızı belirlemek üzere bilinen mutasyonların tümü için test yapmasını istemeniz önemle tavsiye edilir.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Akciğer kanserinde prediktif biyobelirteçler.

© Global Lung Cancer Coalition
www.lungcancercoalition.org

Bu bilgilendirme broşürü Global Lung Cancer Coalition (GLCC) sekreterliği tarafından hazırlanmış ve akciğer kanseri uzmanları tarafından gözden geçirilmiştir. Ülkenizde sunulan destek ve bilgi hizmetleri hakkında daha fazla bilgi için şu adresi ziyaret edin: www.lungcancercoalition.org Sürüm 1.0 – Mart 2022.