

Uluslararası Katılımlı

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

9-12 Nisan 2025
Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya



Akciğer Kanserinde Güncel Yaklaşımlar: Akciğer Kanserinde Moleküler Analizler

DR. HALİDE NUR ÜRER

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Sunum Akışı

- Rutin pratik uygulama
- İmmünoterapi hedefleri
- Likid biyopsi
- Yeni ufuklar: Yeni biyobelirteçler, yöntemler

A decade of hope in thoracic oncology
From successes to new challenges



Akciğer Küçük hücreli Dışı Karsinomda Moleküler Biyobelirteç Test Rehberleri



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Non-Small Cell Lung Cancer

Version 3.2025 — January 14, 2025



Akciğer Kanseri Moleküler Biyobelirteçler

KİME TEST YAPILMALI ?

- **Tümör Evresi:**
 - İleri evre (evre IIIb ve IV),
 - Metastatik veya nüks etmiş akciğer kanseri
 - Kurumsal politikalara bağlı olarak erken evre hastaların refleks testler
- Evre IB-IIIA akciğer küçük hücreli dışı karsinom (NSCLC)

Akciğer Kanseri Moleküler Biyobelirteçler

HANGİ TANIDA YAPILMALI ?

Histolojik alt tipler

- Adenokarsinomlar,
- Büyük hücreli karsinom,
- Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu sınıflanmayan tip (NSCLC-NOS)
- Skvamöz hücreli karsinom

Akciğer Kanseri Moleküler Biyobelirteçler

Mandatory and highly recommended molecular biomarkers			Emerging molecular biomarkers			Exploratory and potential molecular biomarkers		
MANDATORY ESCAT I	ALK	Fusion Mutation as a mechanism of resistance	Predictive biomarkers for TARGETED THERAPY ESCAT III	BRAC1 BRAC2	Mutation	Predictive biomarkers for TARGETED THERAPY	TP53 RB1	Mutation
	BRAF	V600E mutation		FGFR	Fusion Mutation		RBM10	Mutation
	EGFR	Common mutation: Del19, L858R Uncommon mutation: G719X, L861Q, S7681 T790M mutation		HER2, HER3 B7-H3 CEACAM5 MET, TROP2	Protein expression		AKT CTNNB1 JAK2/3	Mutation
	MET	Mutation exon 14 skipping		PI3KA	Mutation		NRAS	Mutation
	NTRK	Fusion		NRG1	Fusion		HRAS	Mutation
	RET	Fusion	Predictive biomarkers for IMMUNO THERAPY	KEAP1	Mutation	Predictive biomarkers for IMMUNO THERAPY	High TCR clonality	
	ROS1	Fusion Mutation as a mechanism of resistance		MTAP	Protein expression		High CD8 density	
Highly RECOMMENDED ESCAT II	EGFR	Exon 20 Insertion		NOTCH	Mutation		High dNLR/LIPI	
	HER2	Mutations		STK11	Mutation		Adequate microbiota	
	KRAS	G12C mutation		SMARCA4	Mutation		Gut and tumor	
	MET	Amplification		TMB	Mutations		DNA, metabolites, products	

GEN: EGFR

Sürücü Gen Değişimi	Endikasyonlar	Sonuç Yorumu	Analiz Yöntemleri
Ekzon 18–21 (Ekzon 19 delesyonları, Ekzon 21’de p.L858R nokta mutasyonu)	EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedavi	EGFR hedefli TKI'lara (örneğin, afatinib, erlotinib, osimertinib) yanıtlılık	NGS (Yeni Nesil Dizileme), PCR tabanlı testler
Ekzon 20 in frame insersiyon veya duplikasyonlar S768I, L861Q, ve G719X	EGFR hedefli TKI'larla tedavi	Geleneksel EGFR TKI primer direnç; ekzon 20 insersiyonuna özü TKI'lara yanıt	
T790M	Primer ve sekonder direnç	Genellikle üçüncü nesil TKI'lar etkili	

GEN: ALK

Sürücü Gen Değişimi	Endikasyonlar	Sonuç Yorumu	Analiz Yöntemleri
En sık EML4 partneriyle gen yeniden düzenleme	Hedefe yönelik inhibitörlerle tedavi	ALK TKI (alektinib, brigatinib, lorlatinib, seritinib, krizotinib) yanıtı öngörür	FISH, IHC, NGS, RT-PCR

GEN: ROS-1

Sürücü Gen Değişimi	Endikasyonlar	Sonuç Yorumu	Analiz Yöntemleri
En sık CD74, SLC34A2, CCDC6, FIG partneriyle gen yeniden düzenleme	Hedefe yönelik inhibitörlerle tedavi	ROS-1 TKI (ceritinib, Crizotinib) yanıtı öngörür	FISH, IHC, NGS, RT-PCR

GEN: BRAF, MET, KRAS

Sürücü Gen Değişimi	Endikasyonlar	Sonuç Yorumu	Analiz Yöntemleri
BRAF V600E nokta mutasyonu	Hedefli inhibitör tedavi	BRAF/MEK inhibitörleri (dabrafenib-trametinib, vemurafenib)	NGS, Sanger sekanslama, PCR, IHK (Geniş validasyon gerekir)
MET Ekzon 14 skipping Amplifikasyon	Hedefli inhibitör tedavi	MET TKI inhibitörleri	NGS
	Klinik çalışmalar	Capmatinib, tepotinib, crizotinib olası yanıt	FISH, NGS
KRAS G12C nokta mutasyonu Kodon 12, 13, 61, 146	Hedefli inhibitör tedavi	Sotorasib'e (KRAS G12C) yanıtı; Non G12C değişimleri kötü prognoz	NGS, PCR

GEN: RET, ERBB2 (HER2), NTRK1/2/3

Sürücü Gen Değişimi	Endikasyonlar	Sonuç Yorumu	Analiz Yöntemleri
RET Gen yeniden düzenleme KIF5B, NCOA4, CCDC6	Hedefli inhibitör tedavi	RET TKIs (selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib, vandetanib)	FISH, RT-PCR, NGS
ERBB2 (HER2) , Ekzon 20 insersiyon /duplikasyon, kodon S310, amplifikasyon	Hedefli inhibitör tedavi	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (alternative ado-trastuzumab emtansine)	NGS, PCR

Sınırlı Örneklerde Moleküler Analiz



İlk Biyopsi Sonuçlarına Göre Test Stratejisi

DURUM	YAPILACAKLAR
Adenokarsinom (yeterli doku)	- PD-L1 İHK - NGS panel testi (bireysel testler yerine önerilir)
Adenokarsinom (sınırlı doku)	- Sınırlılık değerlendirmeli (PCR, NGS) - ctDNA testi (pozitifse bilgi verici) - Moleküler öncelikli tekrar biyopsi
EGFR TKI sonrası progresyon	- T790M, MET, ERBB2/Her-2 testleri - ctDNA testi, gerekirse tekrar doku biyopsisi
İmmünoterapi sonrası progresyon	- Biyopsiler hâlâ deneysel kabul ediliyor

Sınırlı Örneklerde Moleküler Analiz

Örnek çok küçükse (Minimum 100 hücre)

- ALK gen yeniden düzenlemeleri
- ROS1 gen yeniden düzenlemeleri
- RET gen yeniden düzenlemeleri
- NTRK 1/2/3 füzyonu
- MET amplifikasyonu için



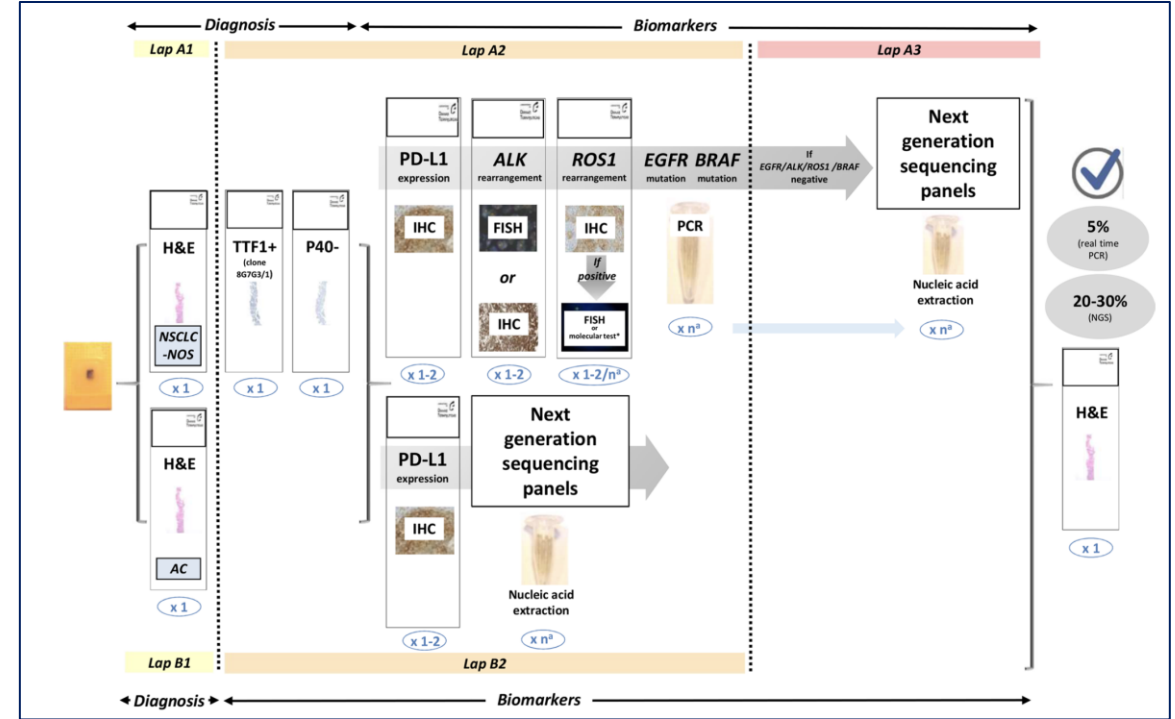
FISH testi

Sınırlı Örneklerde Moleküler Analiz



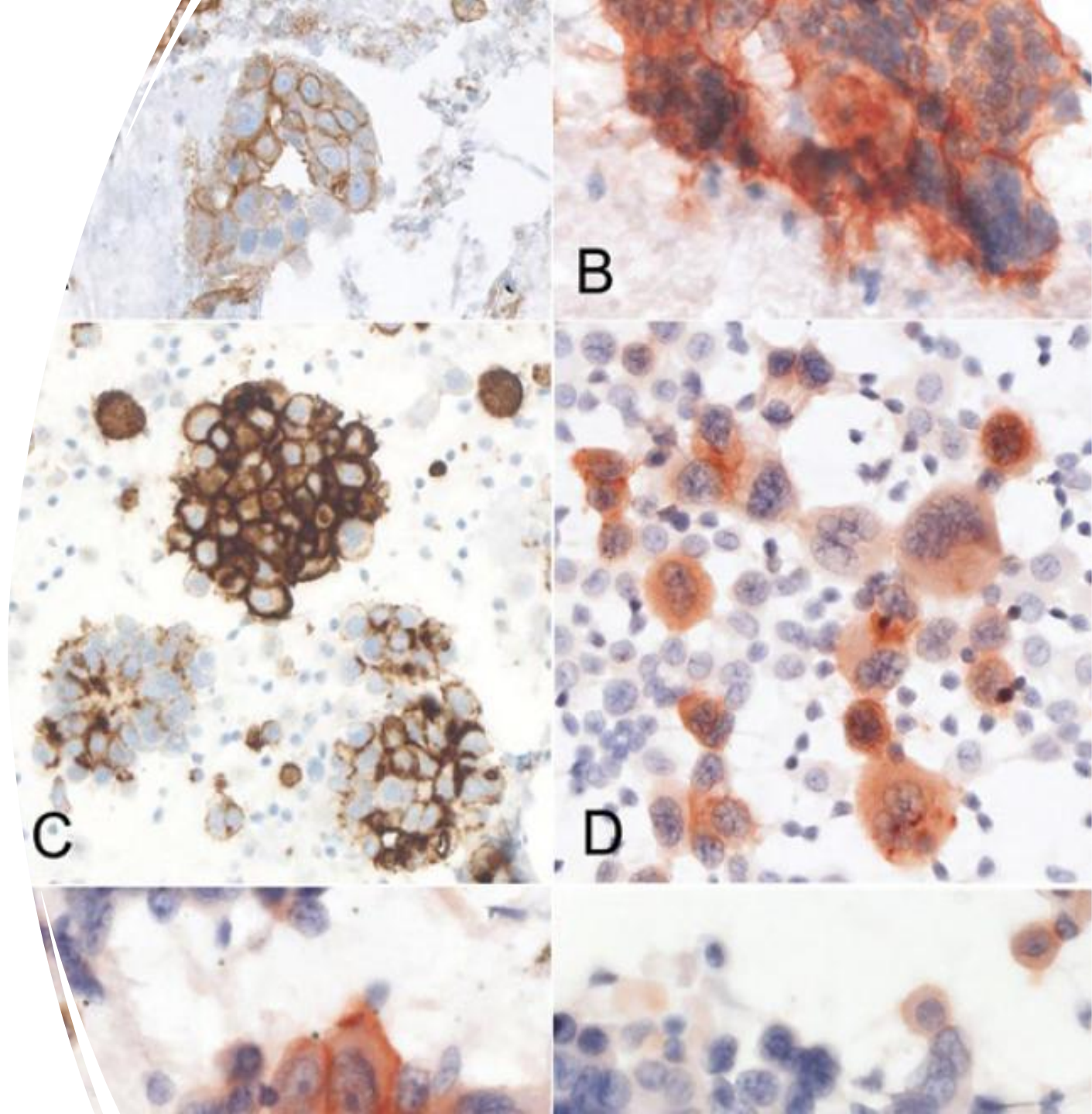
Doku Koruyucu Stratejiler

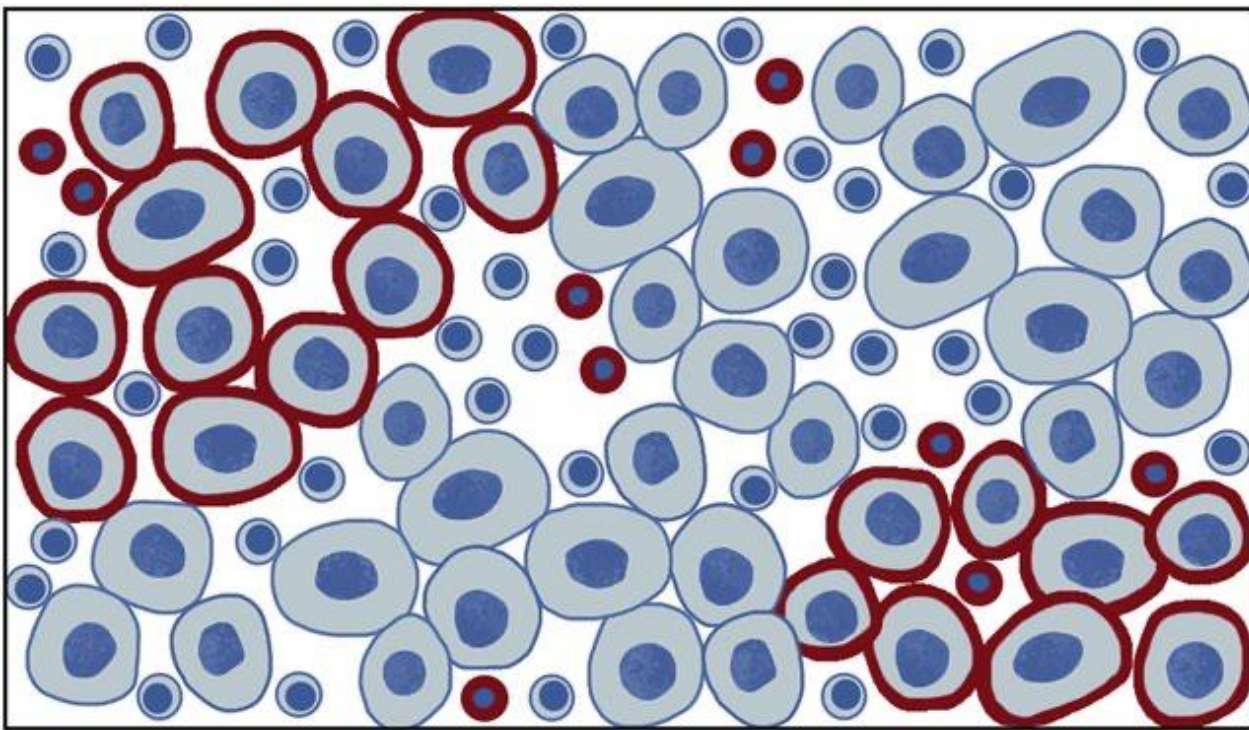
- Minimum İHK (sadece TTF-1 ve p40)
- FISH ve moleküler testlerde tek batın kesit protokolleri uygulanmalı
- Moleküler öncelikli vakalar için özel doku koruma teknikleri kullanılmalı
- Alternatif kaynak olarak İA ve tru-cut çift örnekleri (yayma, HB) yapılmalı



İmmünoterapi Hedefleri

- **İnflame tümör:** PD-L1, PD-L2, TILs, inflamasyon gen imzası
- **Tümör antijenleri :** Tümör mutasyon yükü, mikrosatellit instabilite
- **İmmün supresyon:** T hücre aktivasyon süpresyonu, Tregs, LAG-3
- **Konak çevre:** germline mutasyonlar, mikrobiyata





$$\text{TPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive tumor cells}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

$$\text{IC}_{\text{area}} = \frac{\text{area occupied by PD-L1+ IC}}{\text{total tumour area}}$$

PD-L1 assessment: key variables to take into account

Type of cell to be considered

- Only tumor cells (TC)
- Only immune cells (IC)
- Both (e.g. CPS)

Modality of the scoring calculation

- Enumeration of positive cells (e.g. CPS)
- Area occupied by positive ICs (e.g. IC by SP142)
- Percentage of positive viable TC (TPS)

Cut-off value

- ≥ 1 , ≥ 10 , ≥ 20 , > 50

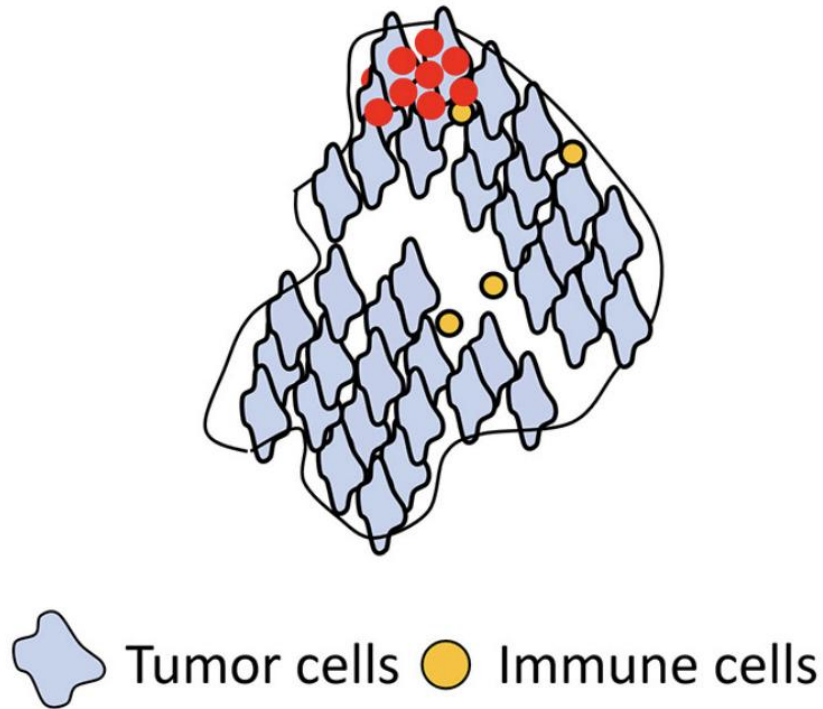
Primary antibody clones

- SP142, SP263, 28-8
and 22C3

Platforms used for the assay

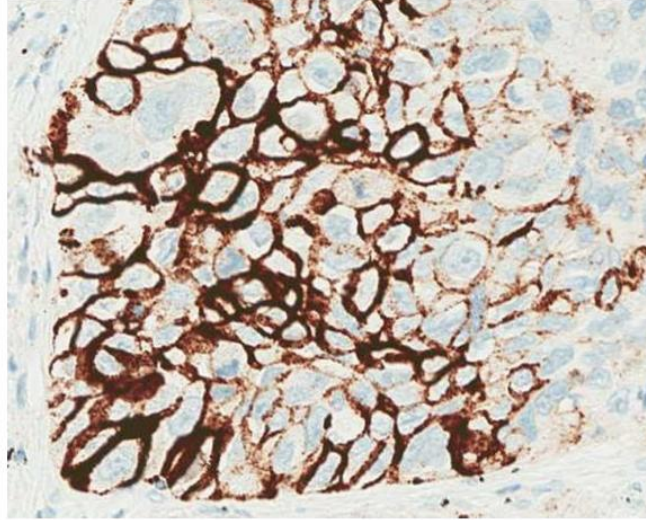
- Ventana, Dako

Poor concordance for
scoring IC stained with any
assay*

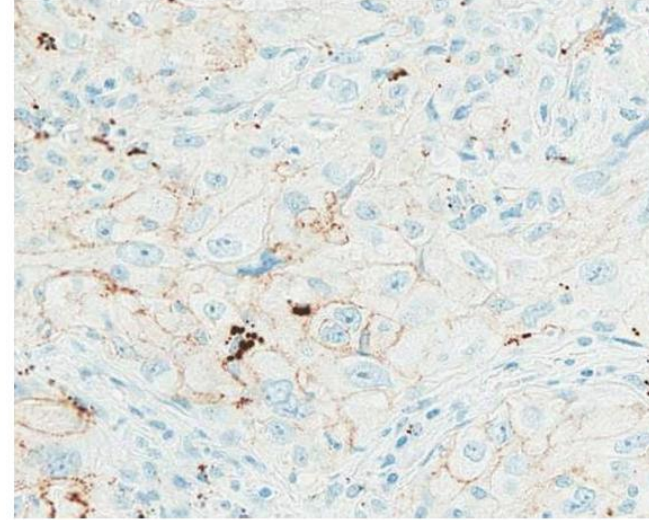


Değerlendirme Güçlüğü

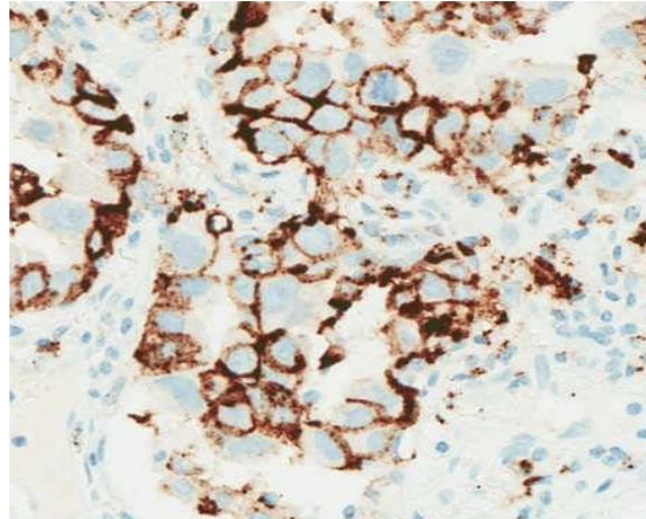
Moderate to strong circumferential



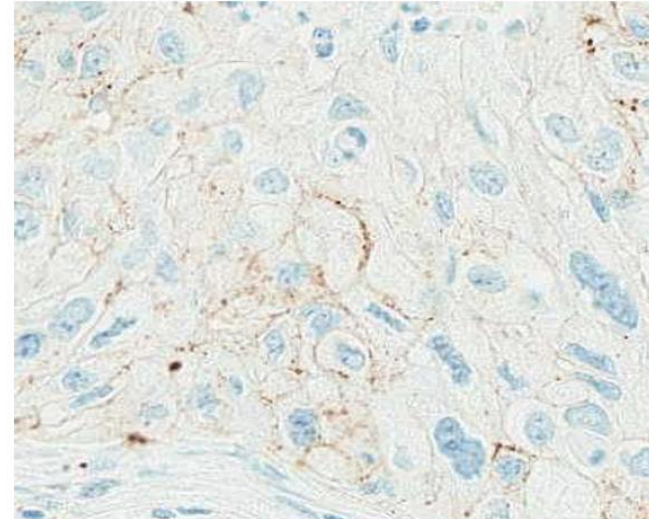
Weak circumferential



Basolateral



Granular membrane



Likid Biyopsi

Dolaşımdaki Tümör DNA'sı (ctDNA)

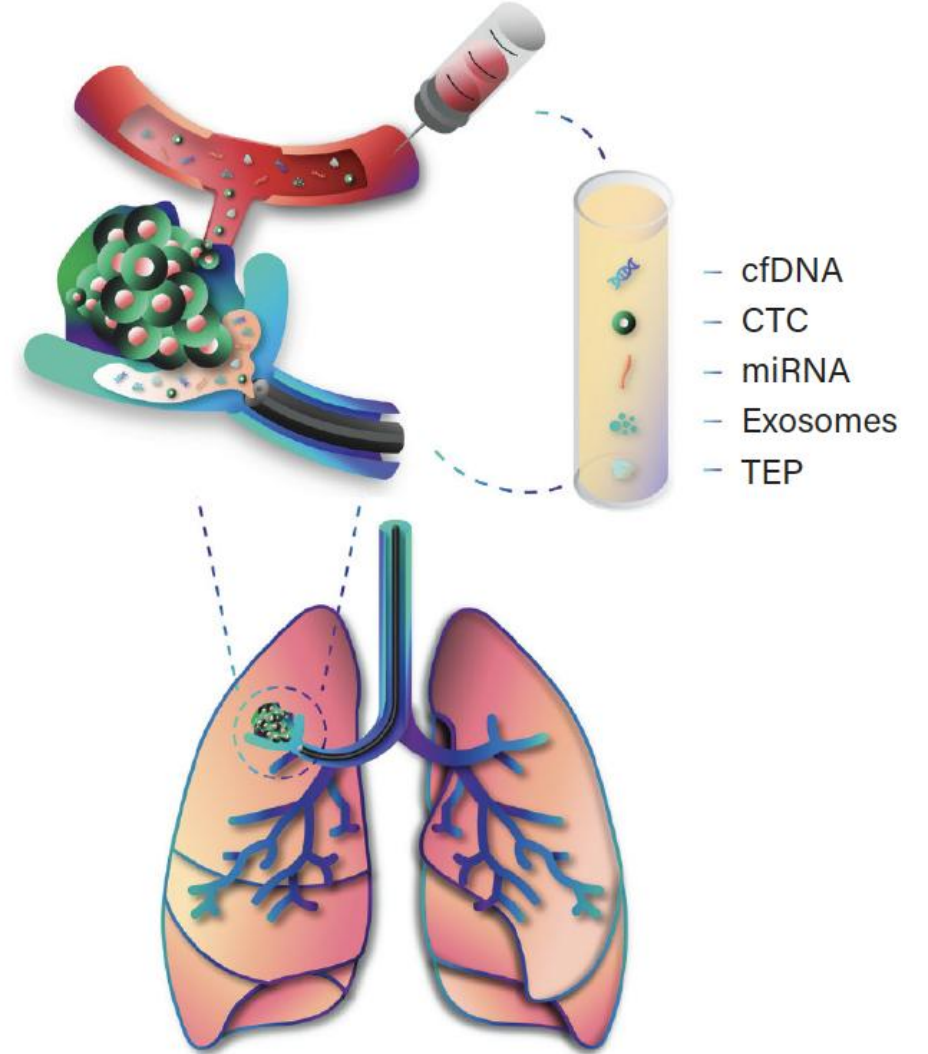
Tümör genotip değişimleri

Histolojik doku tanısının yerine kullanılmaz;

İleri/metastatik hastalıklarda rutin önerilmez

ctDNA + doku testleri yüksek özgüllüęe sahip

Standart uygulama rehberi yok



ctDNA testi etkileyen sınırlamalar

Düşük tümör fraksiyonu/ctDNA

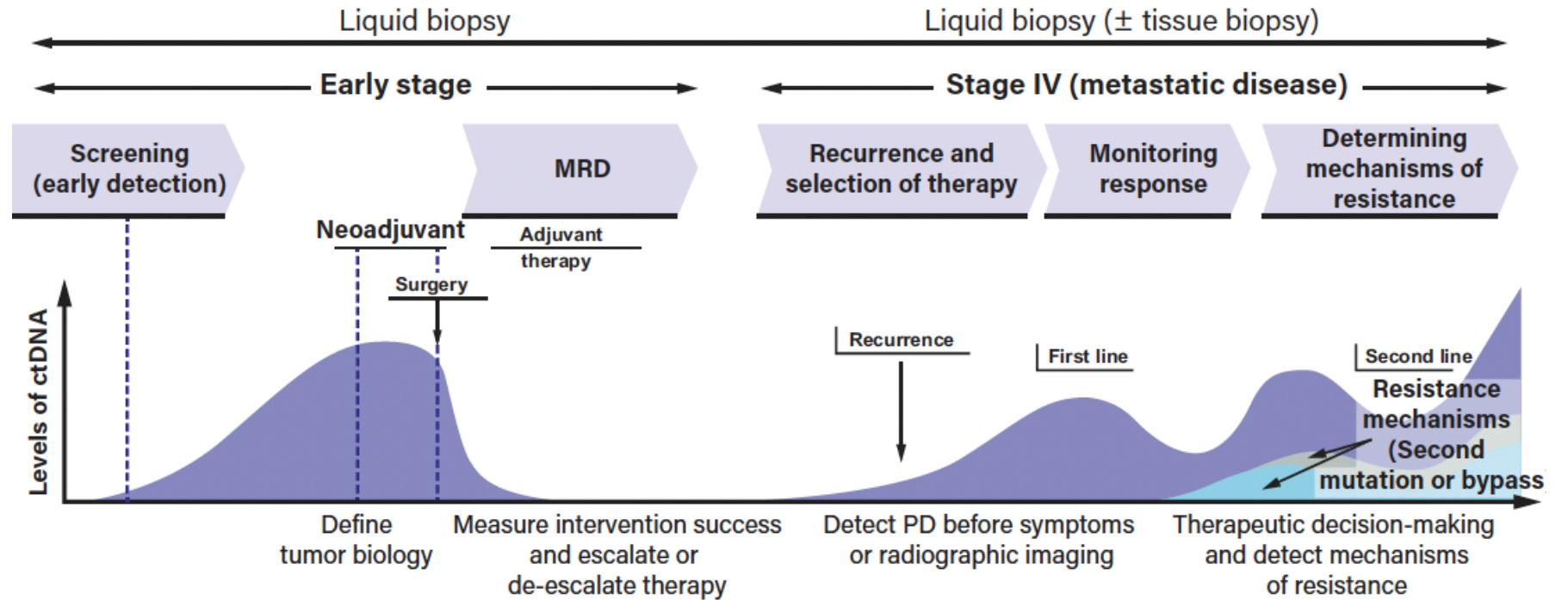
Hedef lezyon dışı değişimler (klonal hematopoez [CHIP] veya KT sonrası kemik iliği klonları) Örnek: KRAS ve TP53 mutasyonları

Füzyonları veya genomik değişimleri tespit etme kapasitesi sınırlı

Germline

Testler:

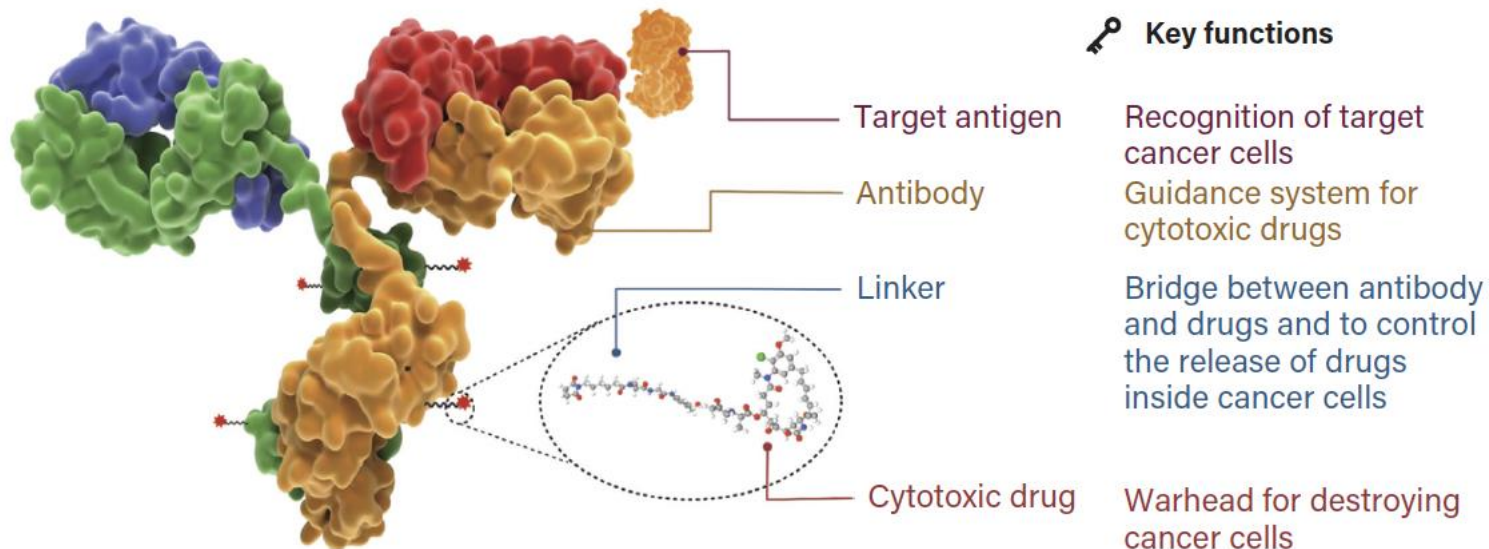
Somatik testlerde kalıtsal bir şüphede faydalı



Yeni Ufuklar: Biyobelirteçler

- **Antikor-ilaç konjugatları (antibody-drug conjugates-ADCs)**

- Antijeni hedefleyen insanlaştırılmış monoklonal antikor,
- Sitotoksik ilaç
- Sitotoksik aianı antikora bağlanan kovalent bağlayıcı (linker)



Proteinler

EGFR, HER2, HER3,
MET, TROP2, CEACAM5,
DLL3, mesothelin, and
PTK7

Figure 17-1. Structure and characteristics of antibody-drug conjugates (Source: Fu et al.³)

Onkojenik Mutasyonları Hedefleyen Yeni Ajanlar

➤ **KRAS non-G12C ve PIK3CA çalışmaları**

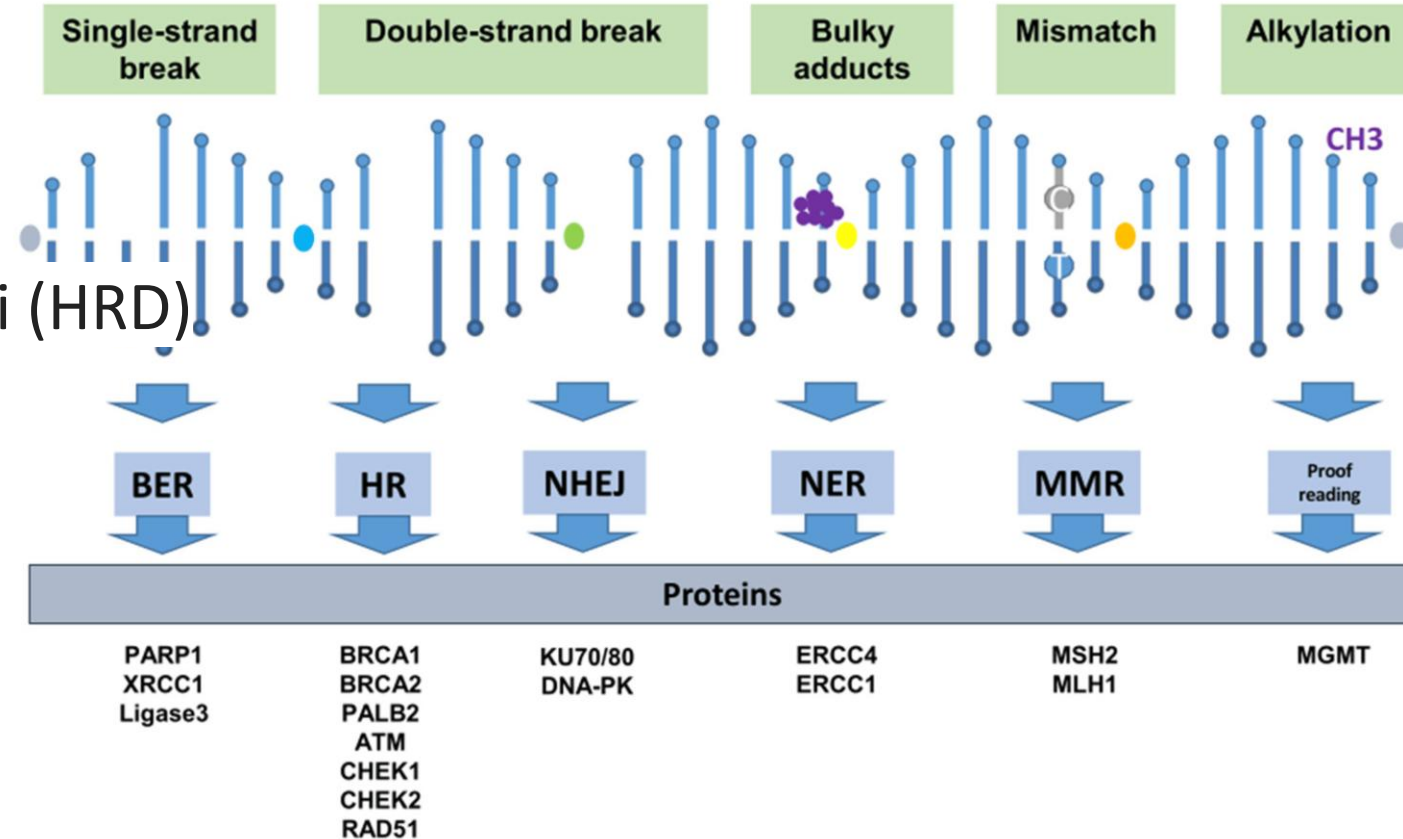
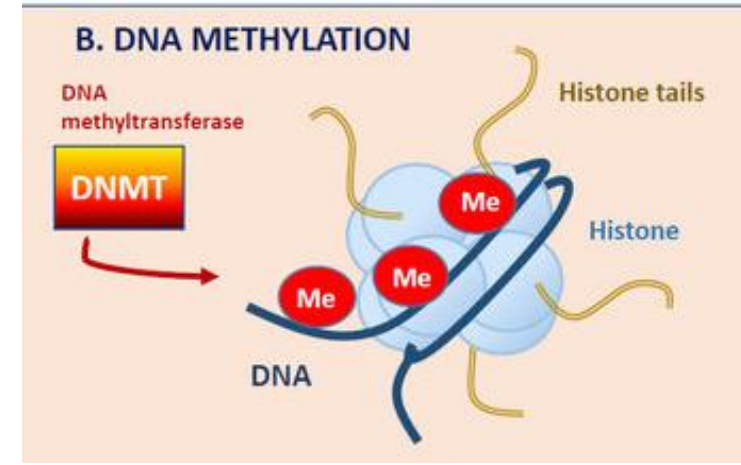
- 1) Doğrudan mutasyona uğramış proteini hedefleyen küçük moleküllü inhibitörler
- 2) **MEK, AKT, mTOR, SOS1 ve SHP2** gibi aşağı akım aktivasyon sinyallerini modülasyonu
- 3) **STK11 ve KEAP1** birlikteliği

➤ **Yeni immünohistimulatör tedavi**

LAG3, TIM3, TIGIT, NKG2A, and CD73.27

Diğer Biyobelirteçler

- Tümör mutasyon yükü
- Metilasyon imzası
- Kanser mutasyon imzaları
- Mikrosatellit instabilitesi-MSI
- Homolog rekombinasyon eksikliği (HRD)
 - BRCA1/2 mutasyon analizi
 - HRD skoru
- Tüm ekzom dizilimi (WES)
- Tüm genom dizilimi (WGS)

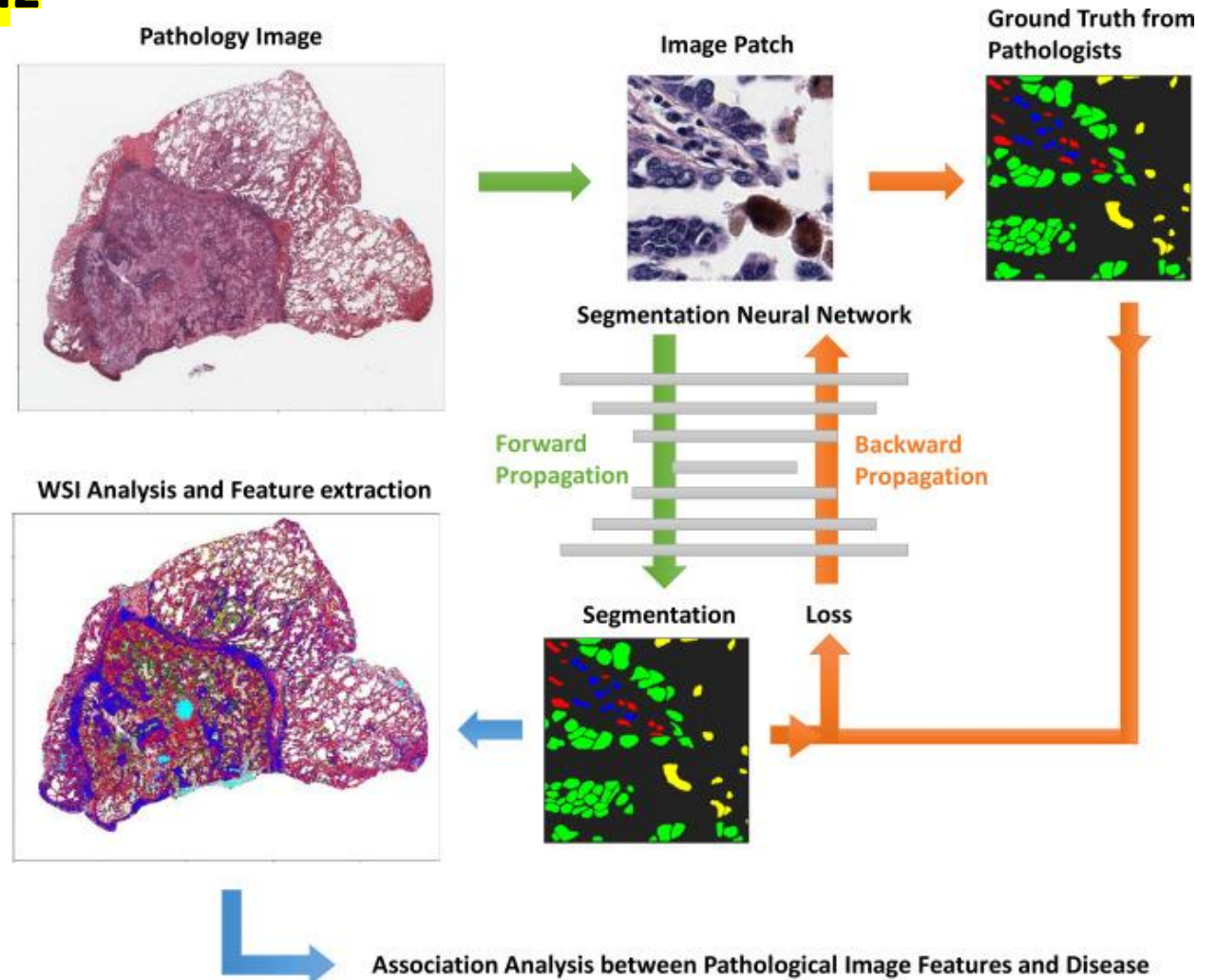
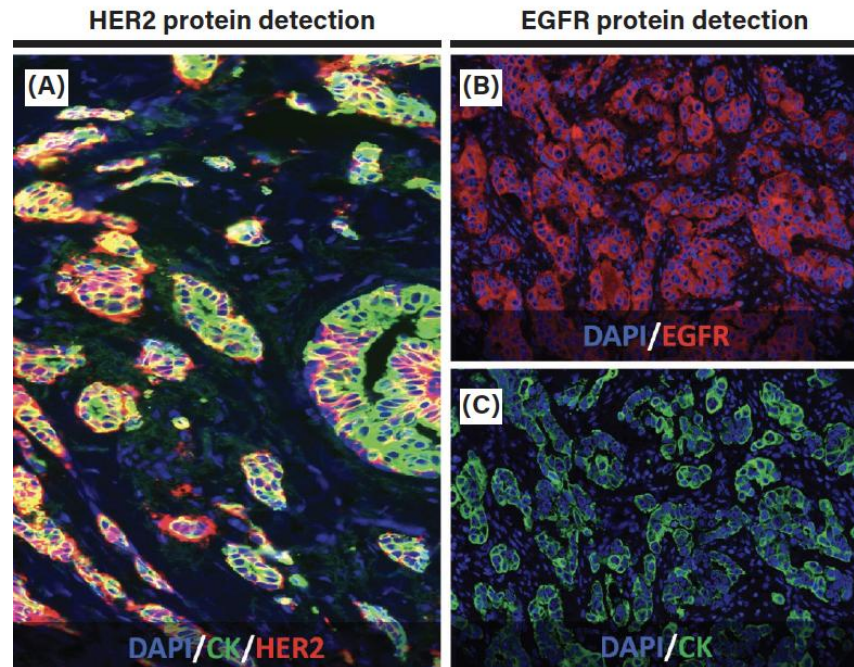


Kantitatif ve Spatial Moleküler Analiz

Mikroarray yöntemli FISH+ISH analizi

Transkritomik analiz

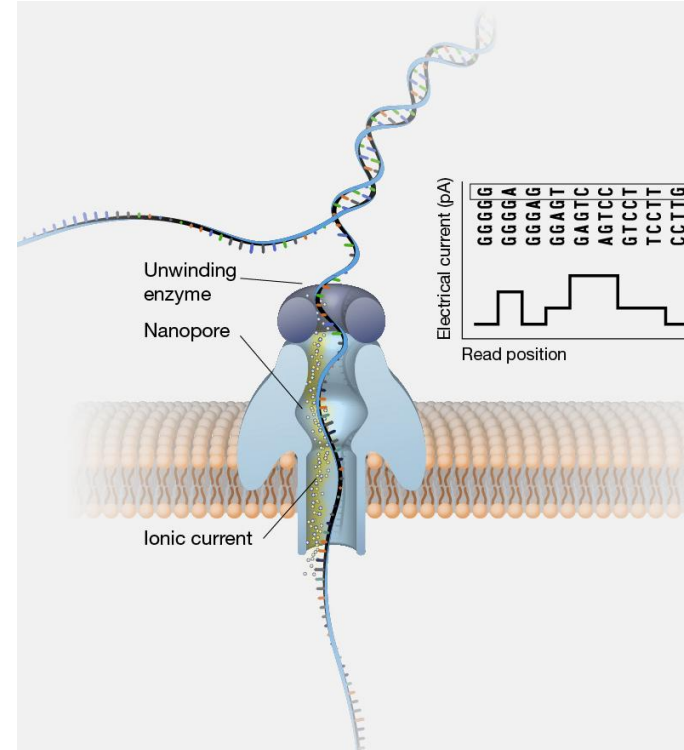
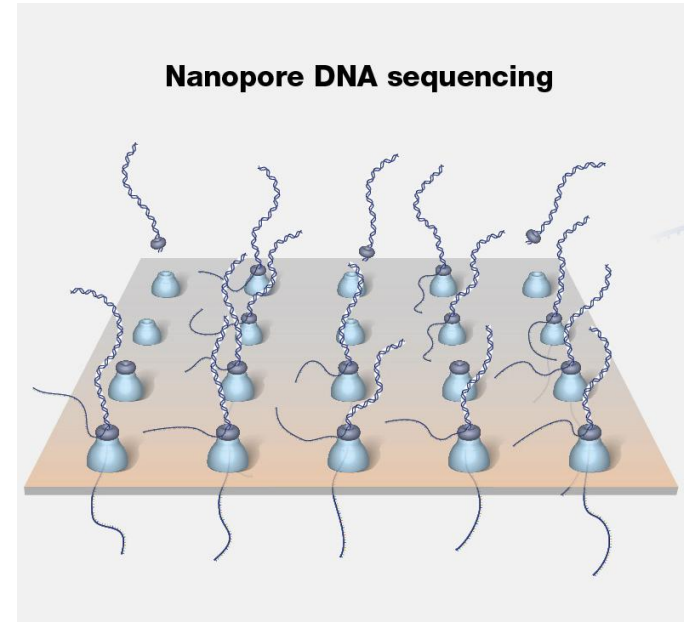
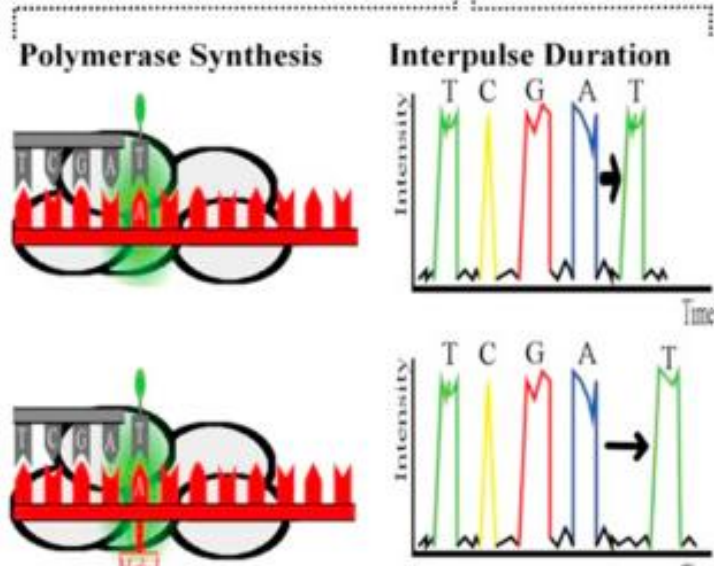
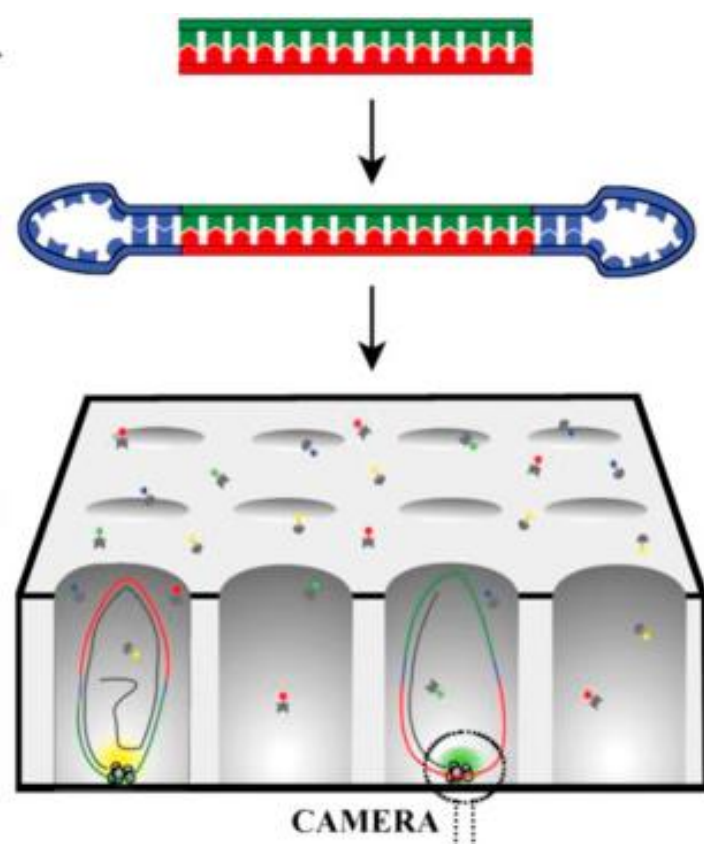
Dijital patolojide segmentasyon



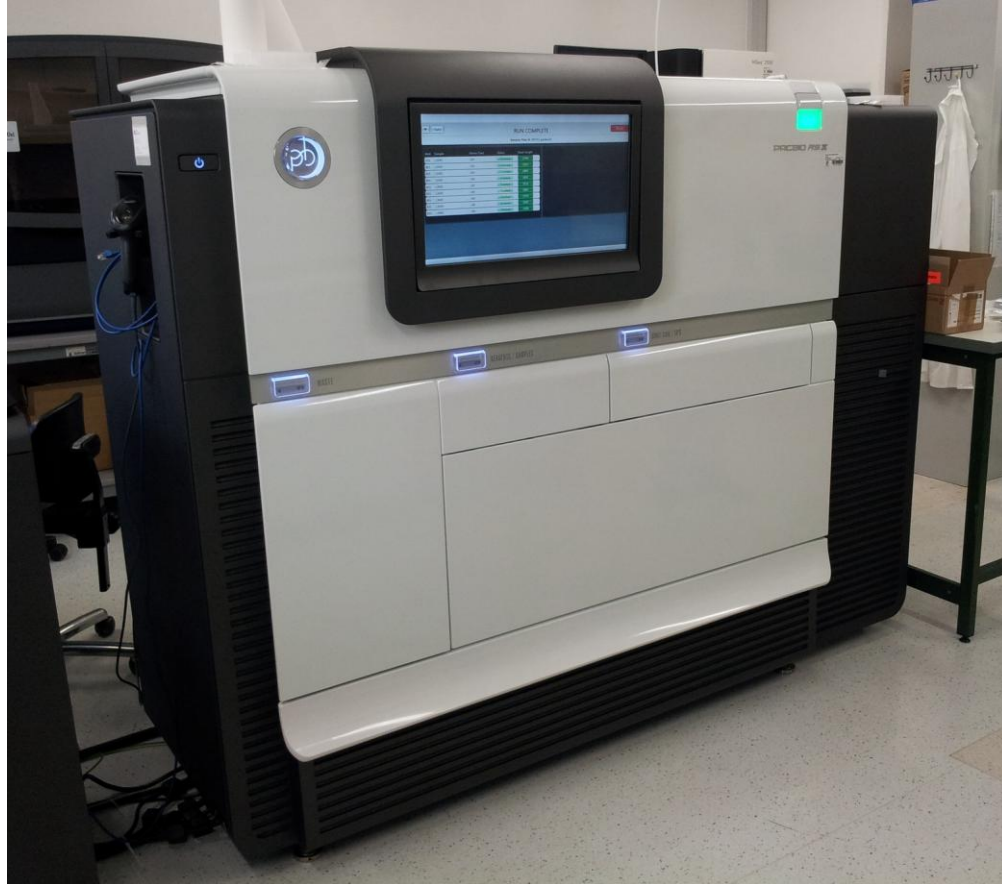
Nanopore ve SMRT Dizileme

- Nanopor: DNA iplikçiklerini bir zar içine yerleştirilmiş nano gözeneklerden geçirir ve nükleotidlerin elektrik akımındaki değişiklikleri ölçer

- SMRT: DNA polimeraz ile bireysel polimeraz şablon komplekslerini izole eden sıfır modlu dalga kılavuzlarını (ZMW'ler) kullanır



SMRT dizileme



Nanogözenek dizileme



Teşekkürler

nururer@gmail.com

