



Akciğer kanseri Etyopatogenez

Prof.Dr. E.Handan Zeren
Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
İstanbul





- Dünyada en fazla mortaliteye neden olan kanser AKCİĞER KANSERİ dir;
- 2008 de 1,380,000 ölüm;
- En sık tanı konan majör kanser;
- Olguların çoğu sigaraya bağlı.



- Sigara
- Endüstriyel toksinler – asbest, arsenik, uranyum, nikel, hardal gazı....
- Hava kirliliği – Radon gazı, motorlu araçların yol açtığı kirlilik (benzen, formaldehid, 1,3-butadiene, azot oksidler...)





Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri

- ◆ Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %25 i;
- ◆ Çevresel sigara maruziyeti, hava kirliliği, mesleki karsinojenler, genetik yatkınlık
- ◆ Kadınlarda
- ◆ Etnik köken Doğu Asya
- ◆ Adenokarsinom histolojisi





Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri

- ◆ Genetik mutasyonlarda farklılıklar:
 - ◆ Daha az sayıda K-ras mutasyonları
 - ◆ Daha sıklıkla EGFR mutasyonları
 - ◆ Daha sıklıkla ALK translokasyonları
- ◆ Sigara içen hastalarda az sayıda da olsa bu gruba özel genomik ve transkripsiyonel farklılıklar saptanmış – heterojenite mevcut – klinikopatolojik ve/veya tümör ile ilişkili faktörlerle açıklanabilir
- ◆ Bu çalışmalarda adenokarsinomlar kopya sayısı değişikliklerindeki spesifik paternler, onkojenik mutasyonlar bazında özgün moleküler gruplara ayrılmış. Bir moleküler subgrupta %55-90 oranında hiç sigara içmemiş, %20-40 oranında sigara içen veya bırakmış hastaların yer aldığı ve bu grubun daha iyi prognozlu adenokarsinomların oluşturduğu özgün bir moleküler antiteyi temsil ettiği saptanmış. *

*Karlsson A et al. Genomic and transcriptional alterations in lung adenocarcinoma in relation to smoking history. Clinical Cancer Research 20:4912-4924



Sigara içmeyen AC Ca hastaları ile ilgili bir çalışma*

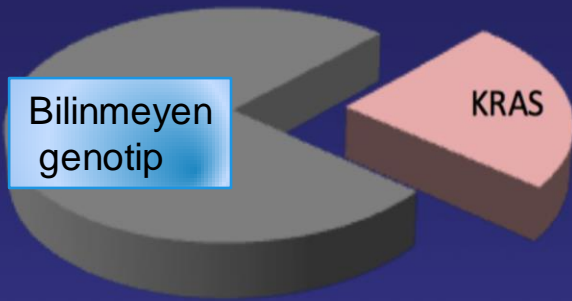
- Tanımlama – yaşam boyu 100 den az sigara içimi
- 384 Fransız hasta
- %13 hastada mesleki karsinojen maruziyeti (%35 erkek; %8 kadın)
- Pasif sigara içimi – ev ortamı - %62 si çocukluk çağında başlıyor ve kadınlarda daha fazla (%64 vs %38)

* Couraud S et al. Eur Respir J 2015; 45: 1403-1414

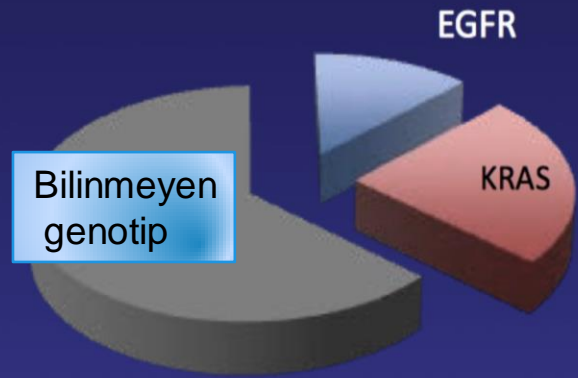


Moleküler genetik

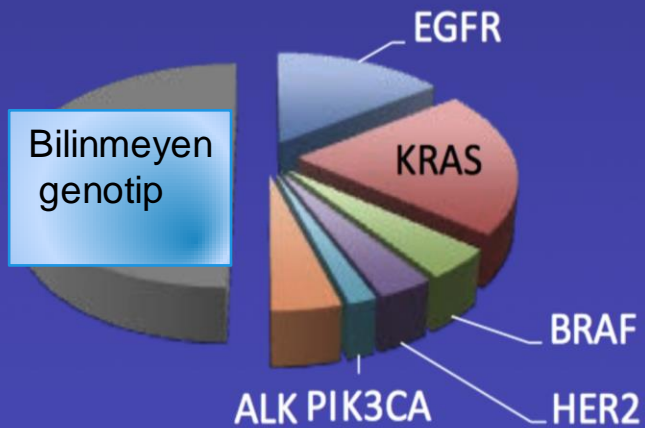
- Yapılan çalışmalar oranlar coğrafik bölgelere ve farklı çalışmalara göre değişmekle birlikte sigara içmeyenlerde yaklaşık %73 oranında hedeflenebilecek moleküler alterasyon göstermektedir:
 - %51 EGFR (Ekzon 19 delesyonu %58, Ekzon 21 mutasyonu %32),
 - %8 ALK,
 - %6 KRAS (KRAS mutasyonunun sigara içicilerdeki oranı çok daha yüksektir),
 - %3 HER2Neu,
 - %3 BRAF,
 - <%1 PI3KCA.



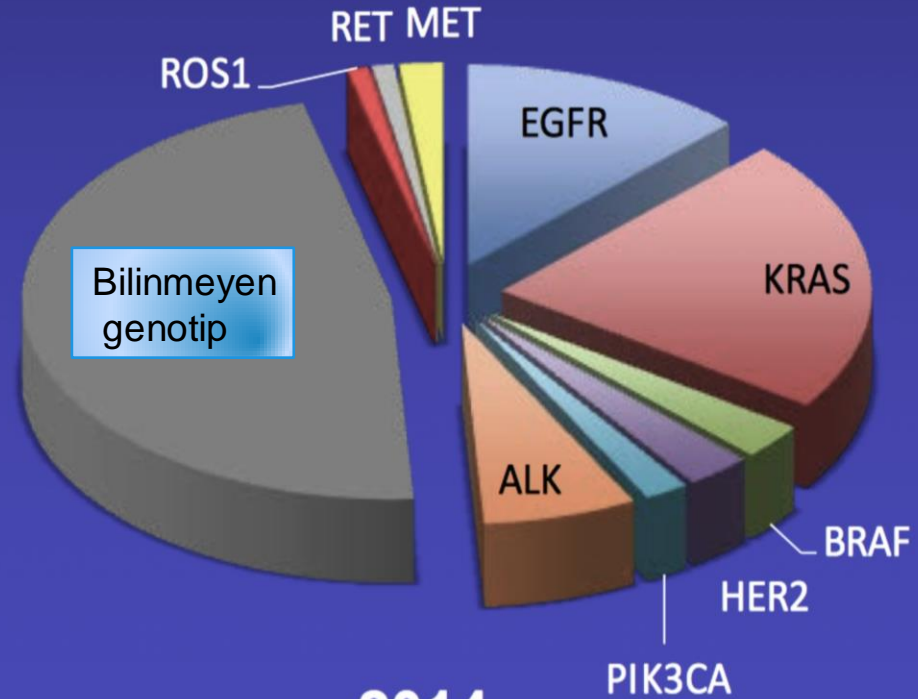
1984 - 2003



2004



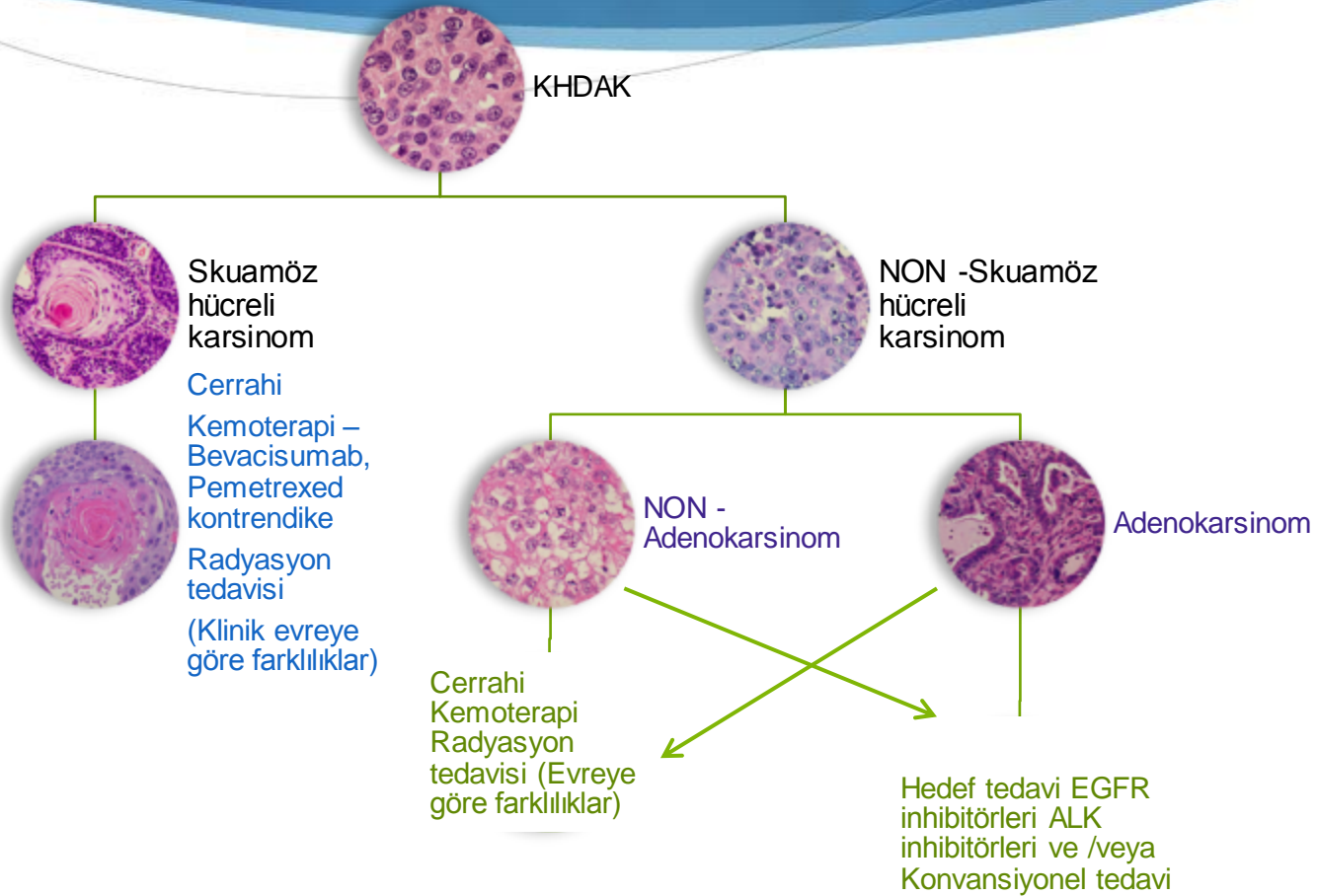
2009



2014

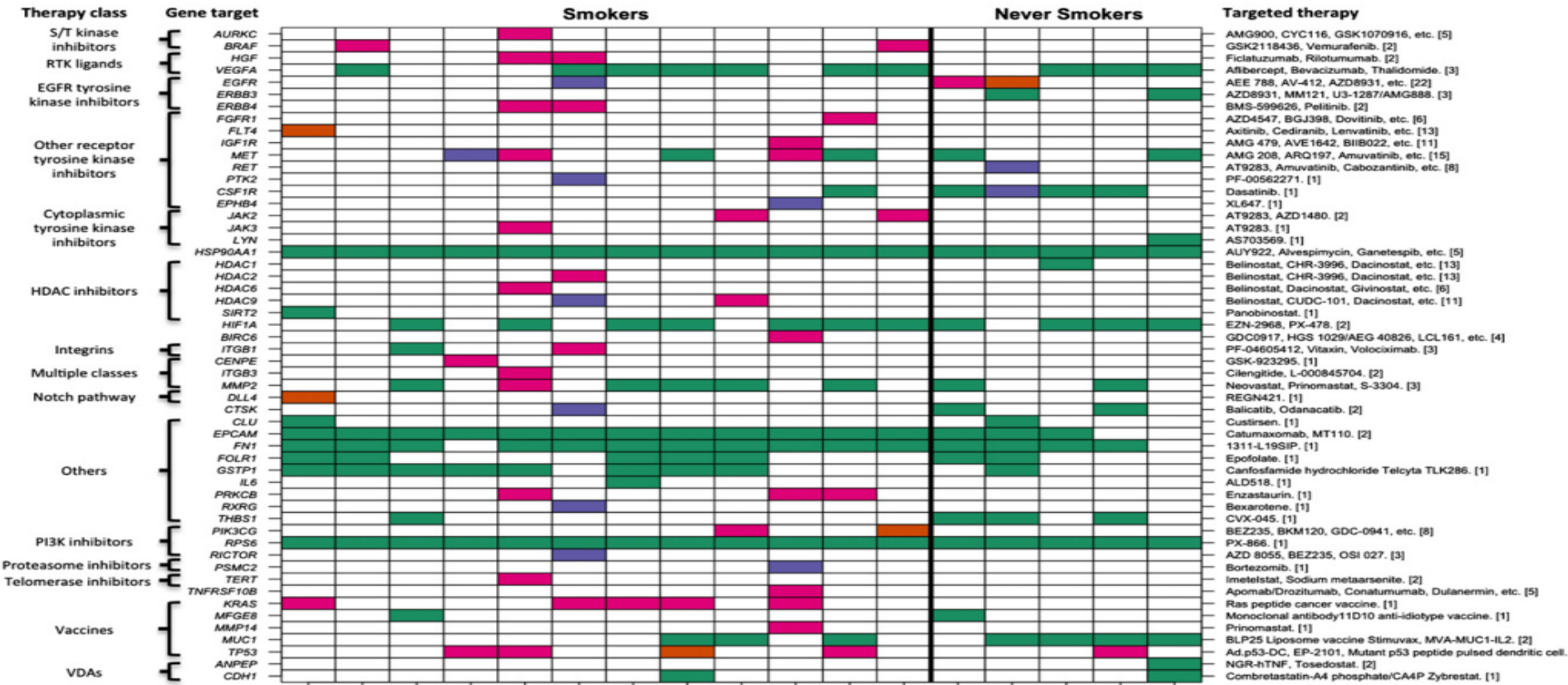


Günümüzde KHDAK de tedavi yönetimi





Panel of 54 genes with potentially druggable alterations





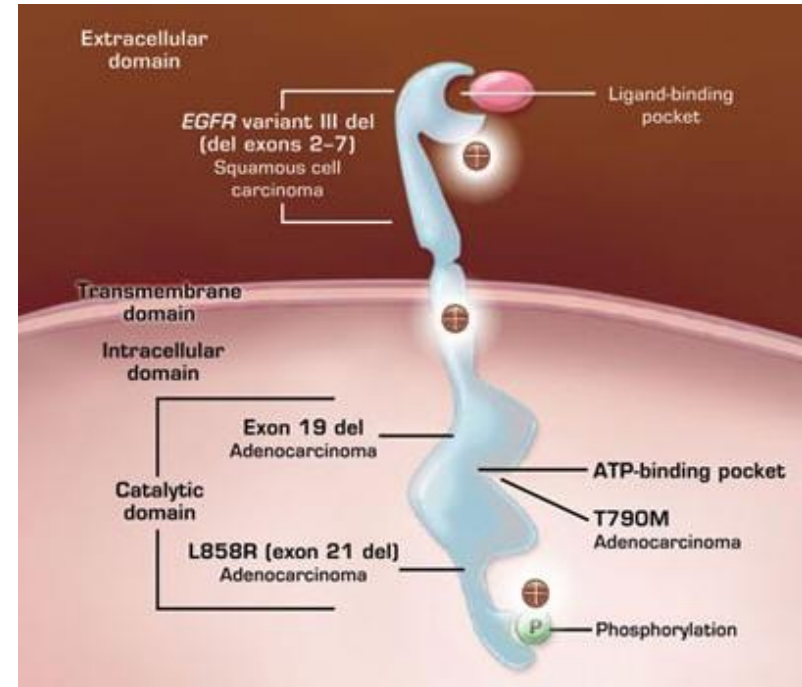
EGFR

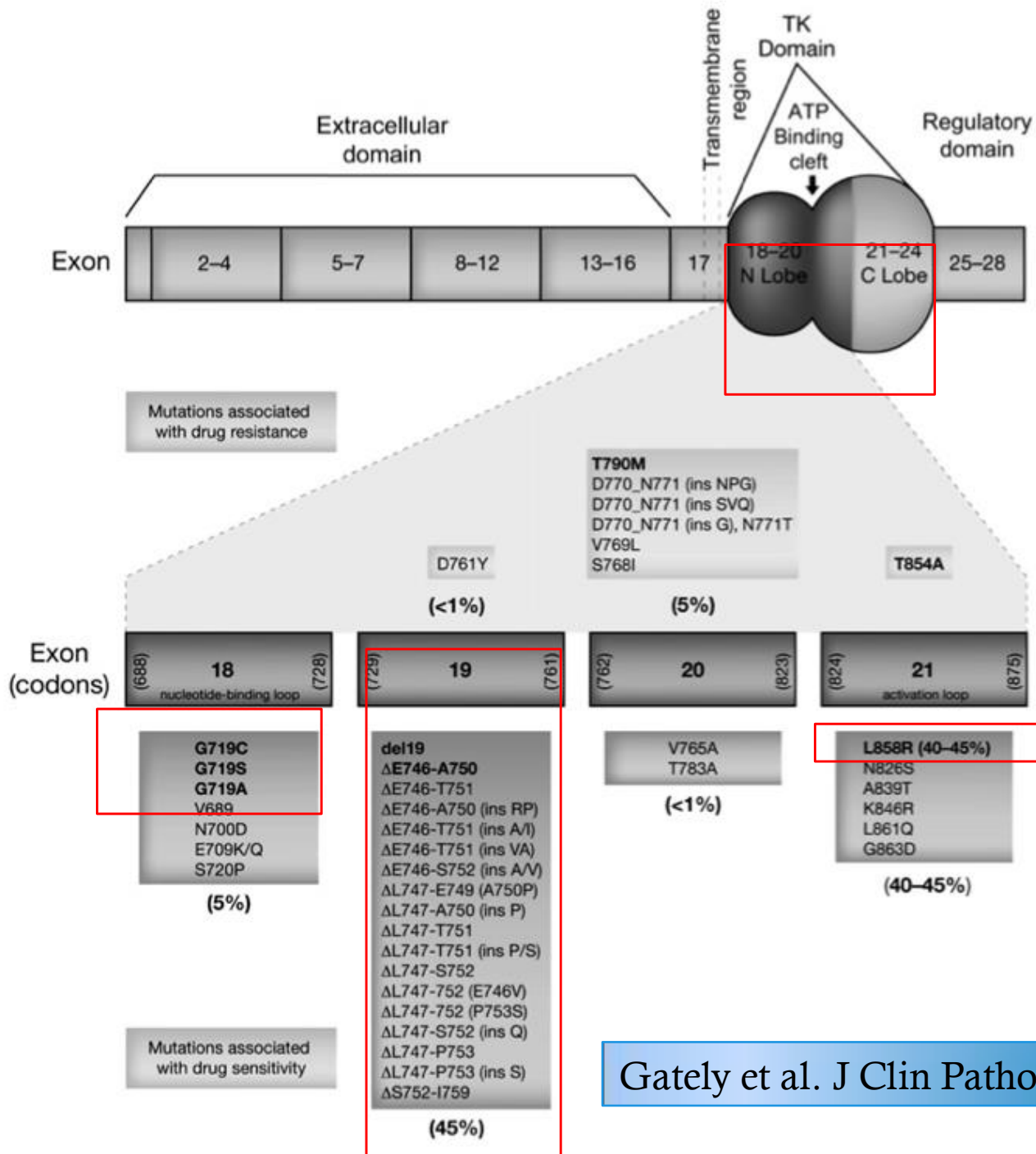
EGFR (Her-1/ErbB1) tirozin kinaz (TK) reseptörü ErbB ailesinin bir üyesidir;

Ekstrasellüler (ligand bağlayıcı), transmembran ve intrasellüler (TK) kısımlardan oluşur;

Aktive EGFR sinyalleri PI3k / AKT ve RAS/RAF/MAPK yolakları boyunca yayılır;

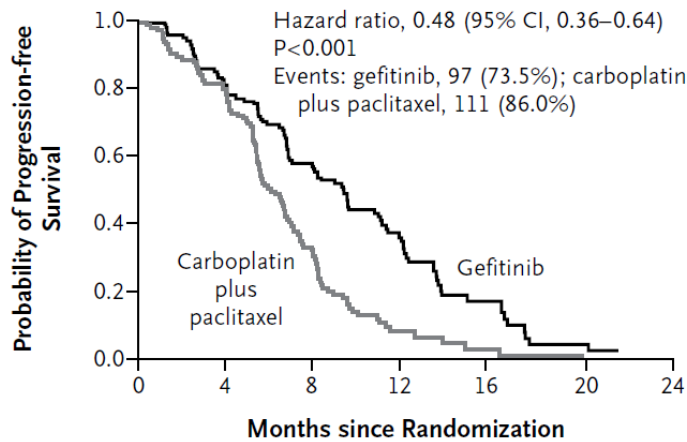
Bu intrasellüler sinyal yolakları apoptosis ve hücre proliferasyonunu regüle eder .





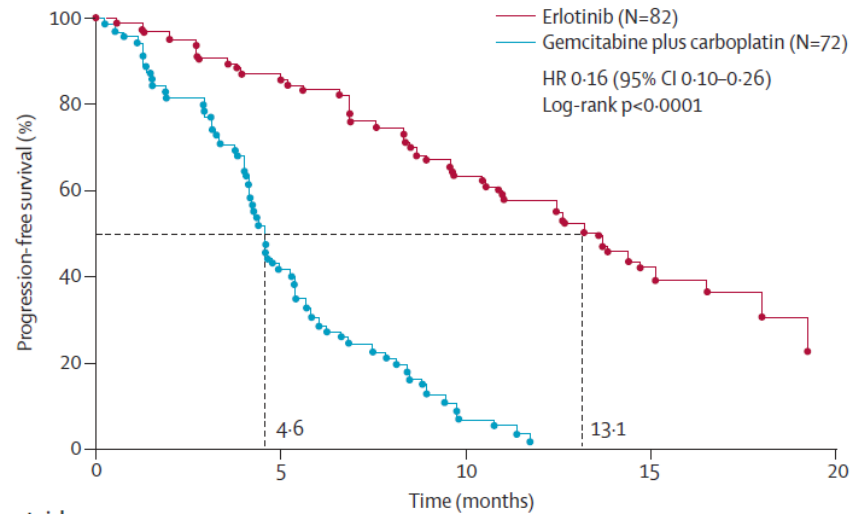


EGFR-Mutation-Positive



No. at Risk

Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

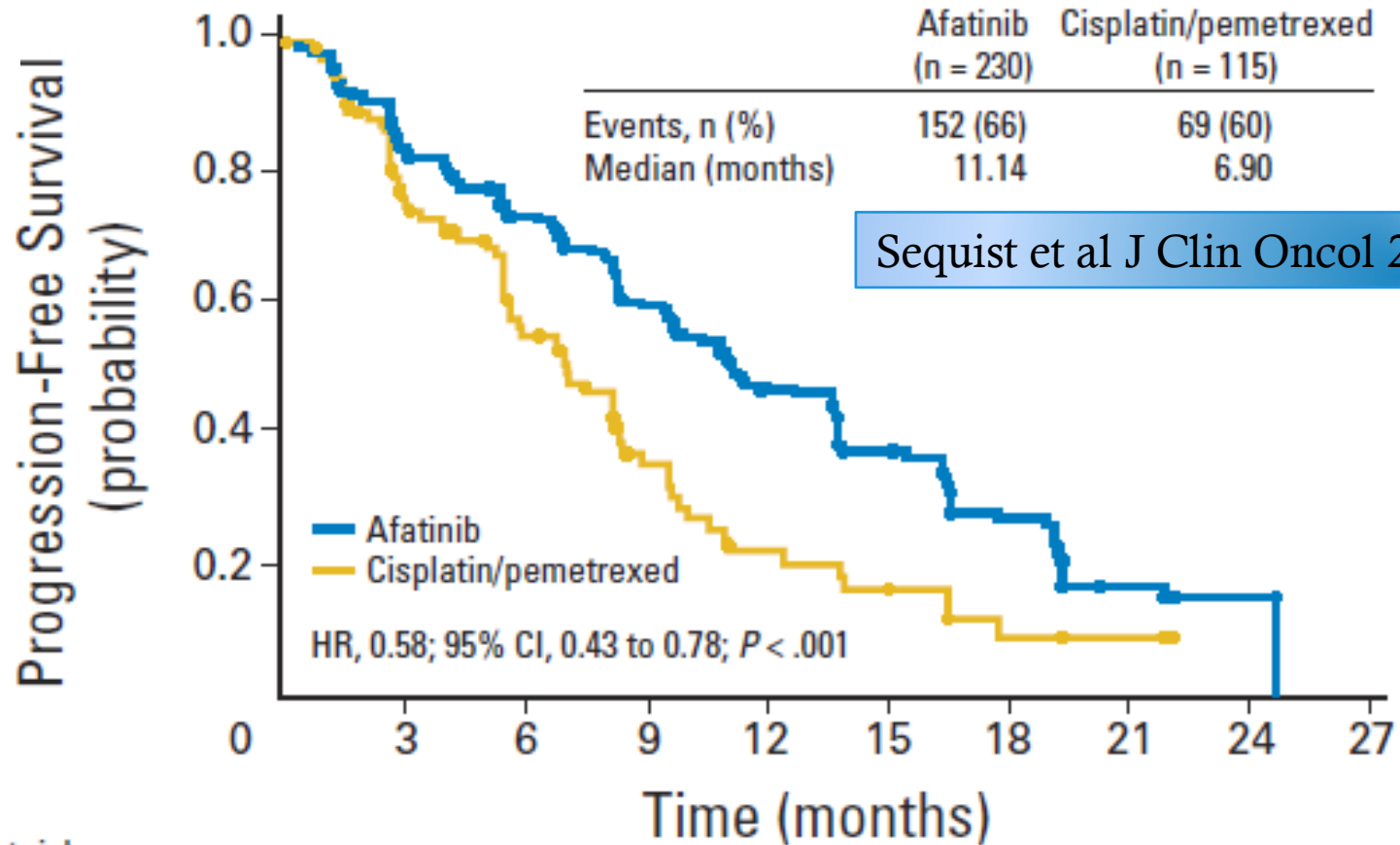


Number at risk

Erlotinib	82	70	51	20	2
Gemcitabine plus carboplatin	72	26	4	0	0

Mok et al. N Engl J Med 2009

Zhou et al. Lancet Oncol 2011



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0
Cisplatin/pemetrexed	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0



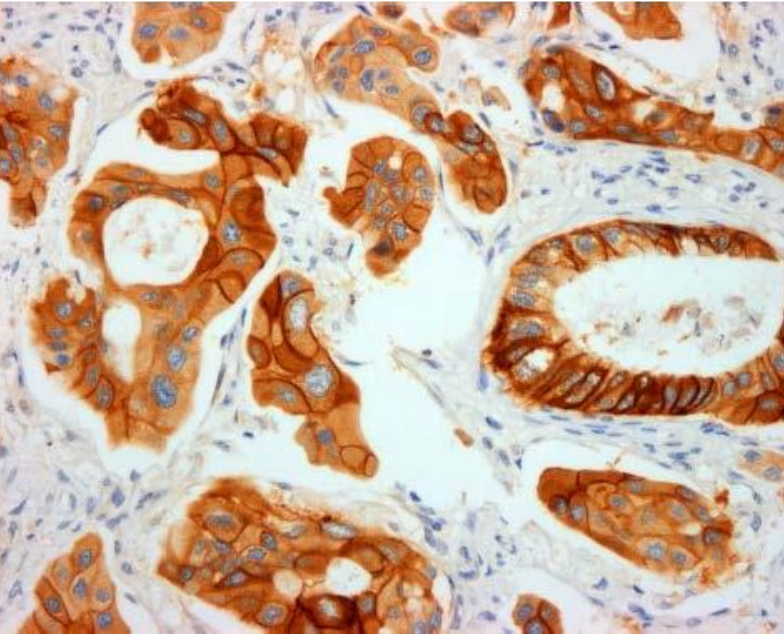
Ajan	Faz	Klinik endikasyon	Deneme
<u>2.Jenerasyon TKİ ler</u>			
Afatinib	II	EGFR mut+TKİ tedavisinde PH	NCT01932229
Afatinib aralıklı yüksek doz	I	T790 mut+TKİ tedavisinde PH	NCT016477113.
<u>3.Jenerasyon TKİ ler</u>			
CO-1686	II	EGFR mut+TKİ tedavisinde PH	NCT02147990
AZD-9291	II	T790 mut+TKİ tedavisinde PH	NCT02094261



Metod	Tarama teknolojisi (tüm EGFR mutasyonları bilinen veya bilinmeyen)	Hedef mutasyonların aranması (bilinen mutasyonlar)
PCR/Sequencing	X	
Pyrosequencing	X	
PCR/HRMA/dHPLC Melt Analysis)	X	
ARMS		X
Allele-specific real time PCR		X
SNaPshot		X
PNA Clamp		X
PCR/Fluorescent RFLP		X



EGFR analizinde İHK



Cooper et al, J Clin Path 2013

- ◆ Mutasyon spesifik antikorlar
 - ◆ L858R (43B2)
 - ◆ Sensitivite %86 Spesif %99
 - ◆ Ex19 E746-A750del (6B6)
 - ◆ Sens %100 Spesif %98
 - ◆ Sens %61 – herhangi bir Ex19del için



Yeni hedeflenebilecek onkojenler

Onkojen	%	Profil	İnhibitörler
Her2 Mutasyon	2,8	Sigara içmeyen Asya kökenli Kadın	Afatinib Neratinib Dacomitinib
BRAF Mutasyon	2-4,9	Sigara içici Beyaz ırk V600E : Sigara içmeyen, Kadın	Vemurafenib GSK2118436
PIK3CA Mutasyon	1,5-2,6	Belirgin profil yok – Skuamöz hücreli karsinom	GDC-0941 XL147



Akciğer kanserinde Tirozin Kinaz yeniden yapılanmaları

Kinaz (lokasyon)	Malignansi	Partner	Partner lokasyonu	Tipi	Sıklık
ALK (2p23)	NSCLC	EML4	2p21	Parasentrik inversiyon	%3-7
ROS1(6q22)	NSCLC	SLC34A2	4p15.2	İnterkromozomal	%1-2
RET(10q11.2)	NSCLC	KIF5B	10p11.22	Perisentrik inversiyon	%1-2
NTRK1(1q21-22)	Akciğer adenoca	MPRIP; CD74	17p11.2 5q32	İnterkromozomal	??

Kinaz (lokasyon)	Malignansi	Partner	Partner lokasyonu	Tipi
FGFR1 (8p12)	Skvamöz hücreli ca-AC	BAG4	8p11.23	İntrakromozoma
FGFR2(10q26)	Skvamöz hücreli ca-AC Akciğer adenoca	KIAA1967 CIT	8p22 12q24	İnterkromozoma
FGFR3(4p16.3)	Skvamöz hücreli ca-AC,baş-boyun	TACC3	4p16.3	İntrakromozoma
AXL(19q13.1)	AC adenoca	MBIP	14q13.3	İnterkromozoma
PDGFRA (4q12)	AC adenoca	SCAF11	12q12	İnterkromozoma

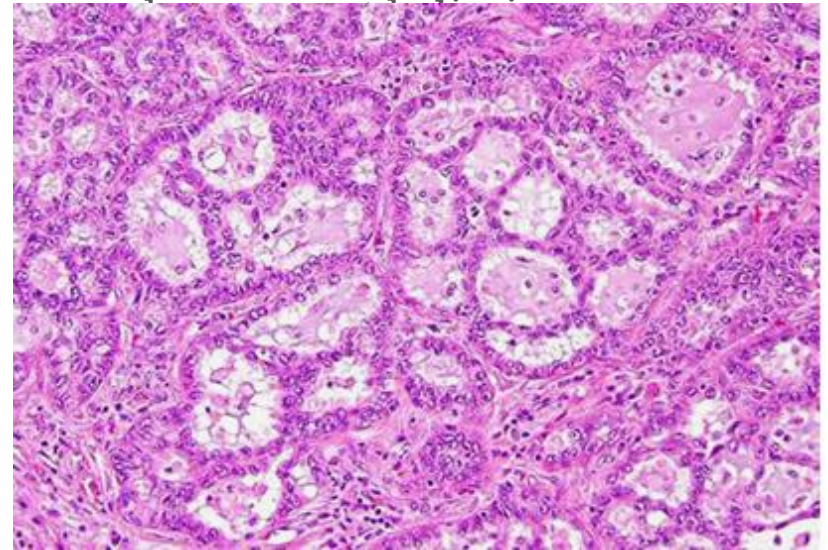
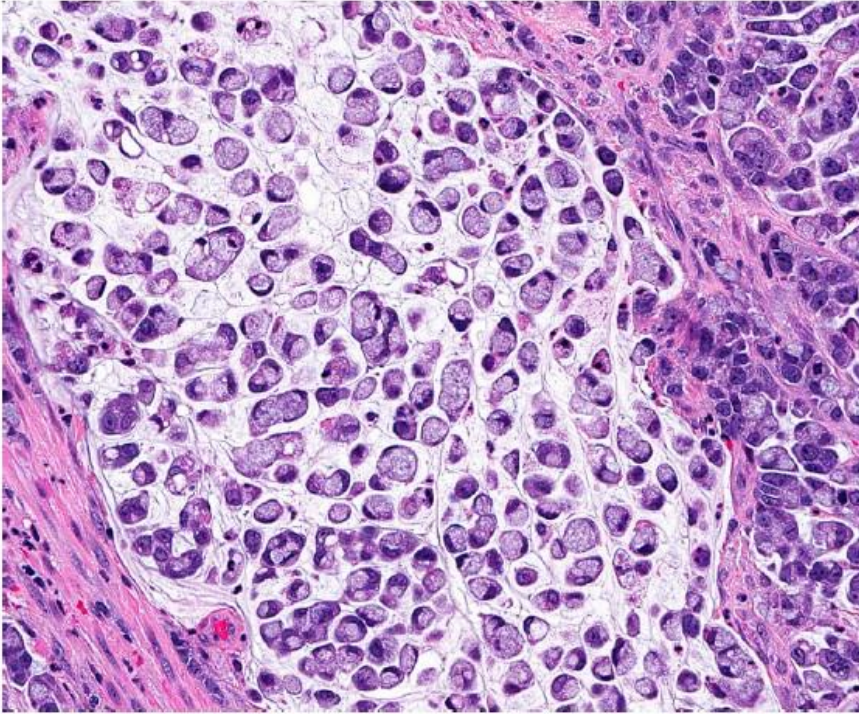


- Tirozin kinaz füzyonları (TKF) MAPK ve PI3K-AKT yolaklarının aberan aktivasyonuna ve kontrol edilemez hücre sel proliferasyon ve yaşamına yol açarlar;
- TKF içeren kanserlerde hücre büyümesi ve yaşamı için bu sinyalin devamlılığı esastır
- Küçük molekül TK inhibitörleri TKF içeren kanserlerde son derece etkilidir



ALK translokasyonu içeren NSCLC

- ◆ Genç yaş
- ◆ Hafif sigara içici veya non-smoker (%65 hiç içme)
- ◆ Serozal membran tutulumu (malign plevral efüzyon %70 olguda)
- ◆ Adenokarsinom histoloji (%94)
 - ◆ Taşlı yüzük hücreli





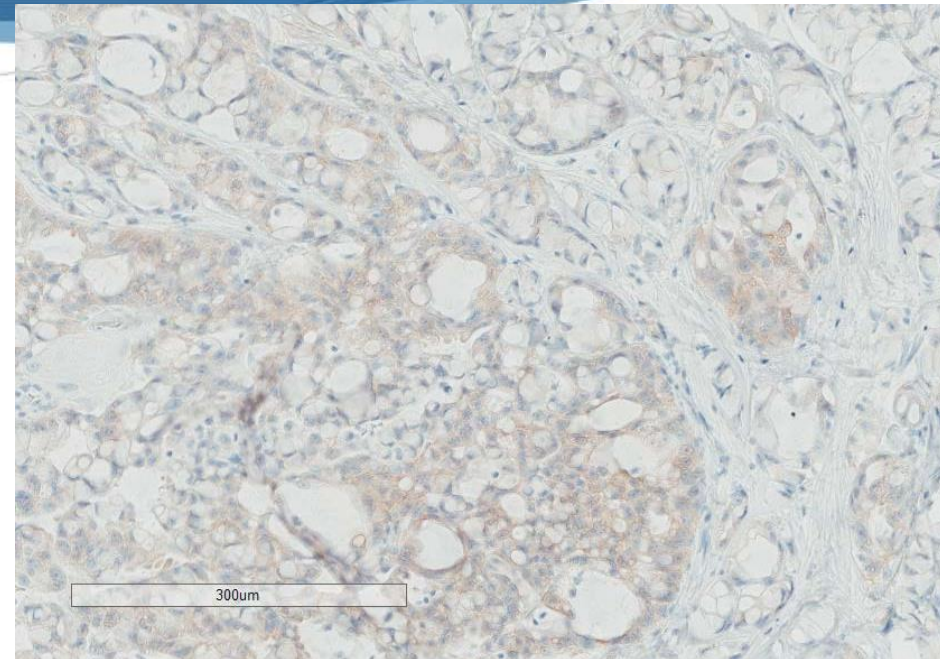
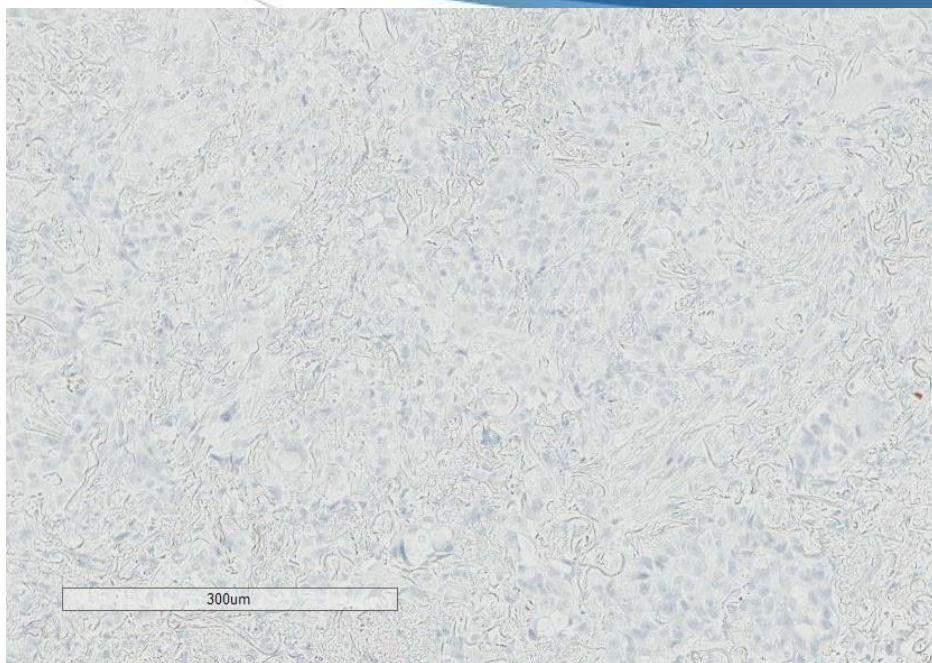
Analiz metodları

- ◆ Break apart FISH; tüm dünyada kabul gören standart referans
- ◆ IHK – bazı ülkelerde Crizotinib tedavisi için onay almıştır
 - ◆ D5F3
 - ◆ 5A4
 - ◆ Ventana Benchmark
- ◆ RT-PCR, anchored multiplex PCR



ALK breakapart -Abbott/Vysis

- ◆ Dezavantajlar
 - ◆ Pahalı
 - ◆ Zaman alıyor
 - ◆ Altyapı gerekli
- ◆ Yaklaşık %10 başarısızlık şansı
 - ◆ Yetersiz fiksasyon
 - ◆ Sellülarite yetersizliği
 - ◆ Hücrelerin korunamaması



ALK IHC (5A4) NEG/ALK FISH POS
Lung primary tumor; USS received from
outside hospital one year after diagnosis.
Actual age of slides unknown,
at least 2 months at time IHC performed.

ALK IHC (5A4) POS/ALK FISH POS:
Patient presents with brain metastases.
Tumor is resected, processed according to
standard lab SOPs.
ALK IHC run on freshly cut slides (1-2 days old).

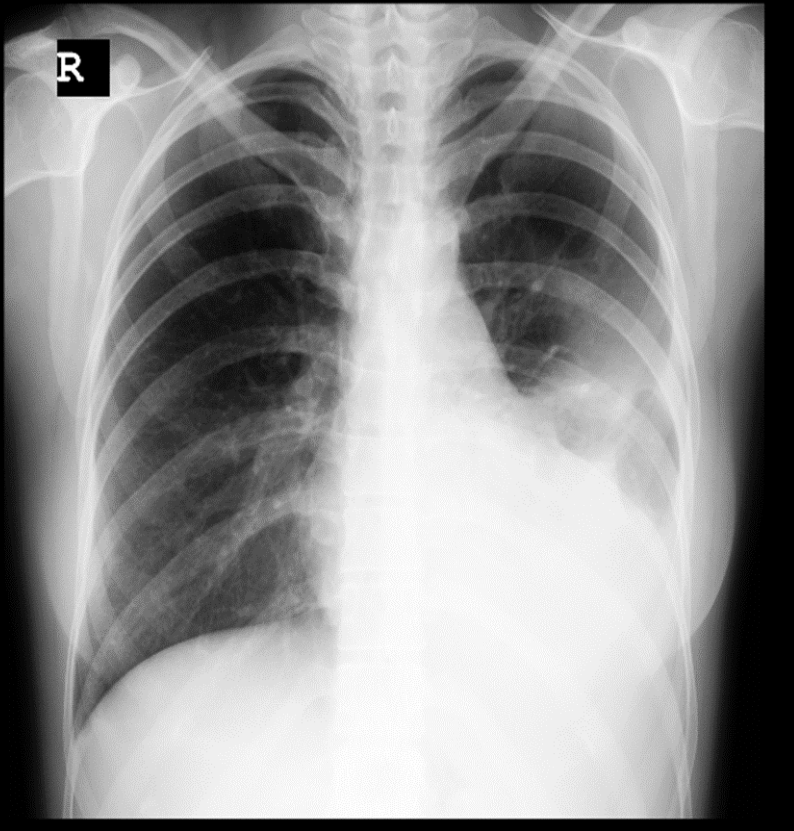


ALK TKIs in the Clinic

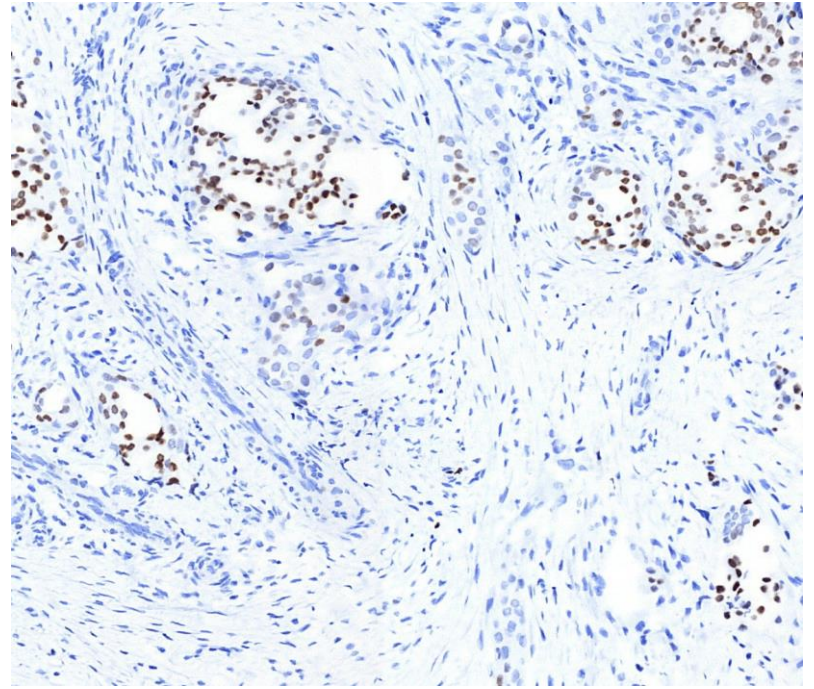
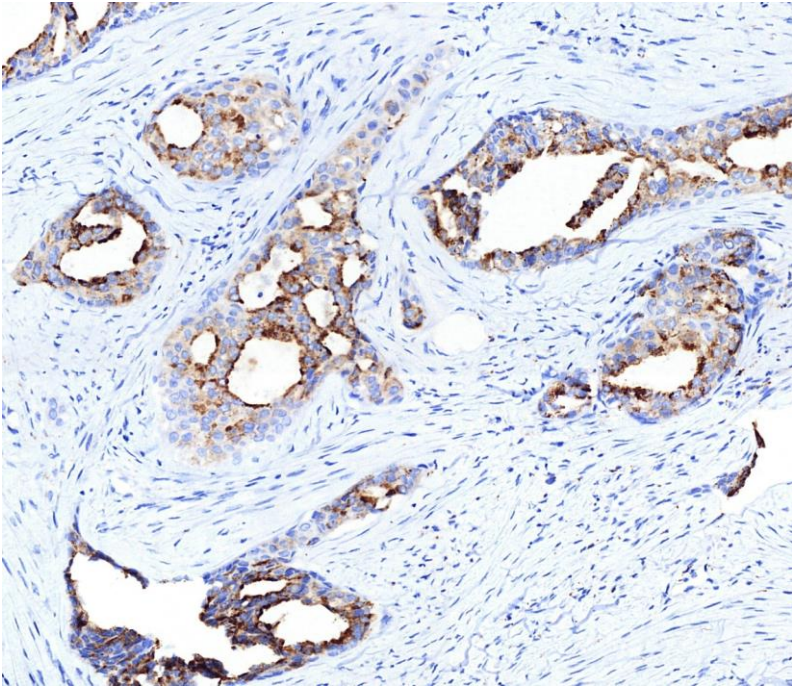
Drug	Company	ROS1 activity?	Status
Crizotinib	Pfizer	Yes	Approved for ALK-positive NSCLC; investigational for ROS1
Ceritinib	Novartis	Yes	Approved for ALK-positive NSCLC with progression on or intolerance to crizotinib
Alectinib	Chugai	No	Investigational in the US Approved in Japan for ALK-positive NSCLC with progression on or intolerance to crizotinib
AP26113	Ariad	Yes	Investigational
ASP3026	Astellas	Yes	Investigational
X-396	Xcovery	Yes	Investigational
TSR-011	Tesaro	Unknown	Investigational



T.K. 29 yaşında kadın hasta



- Aralık 2013 tarihinde plörezi geçiriyor. Tedaviye yanıt vermeyince plevral sıvı sitolojisi ve VATS ile plevral biyopsi alınıyor;
 - Patolojik / sitolojik incelemede sıvıda atipik hücre görünmüyor ve plevra biyopsi sonucu fibröz plörit olarak rapor ediliyor.
- Temmuz 2014'de sırtında bir şişlik farkediliyor ve cilt-ciltaltı yumuşak dokularla birlikte kitle total olarak eksize ediliyor



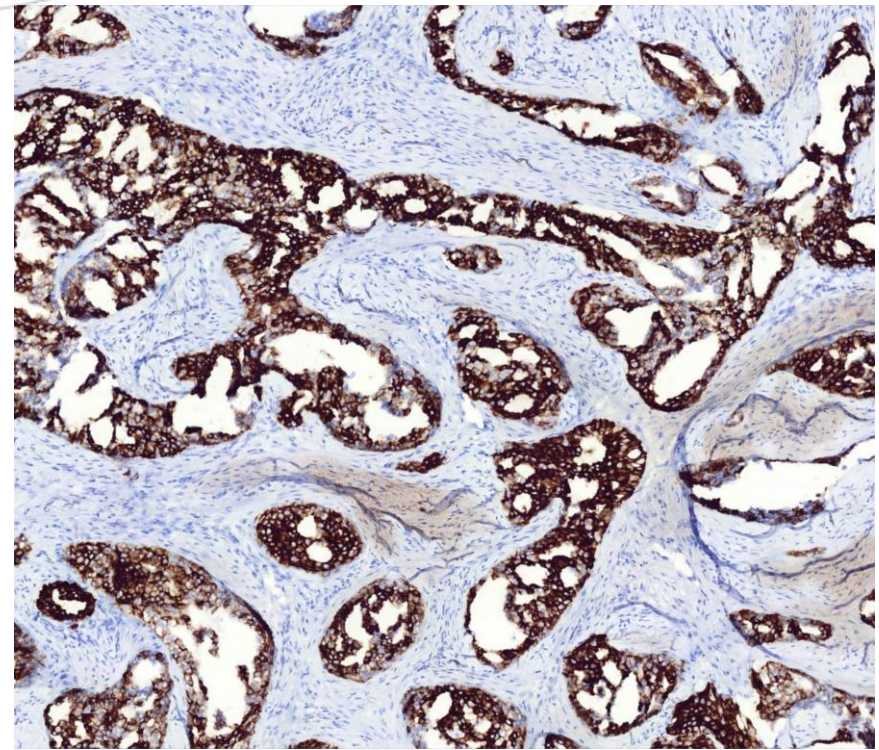
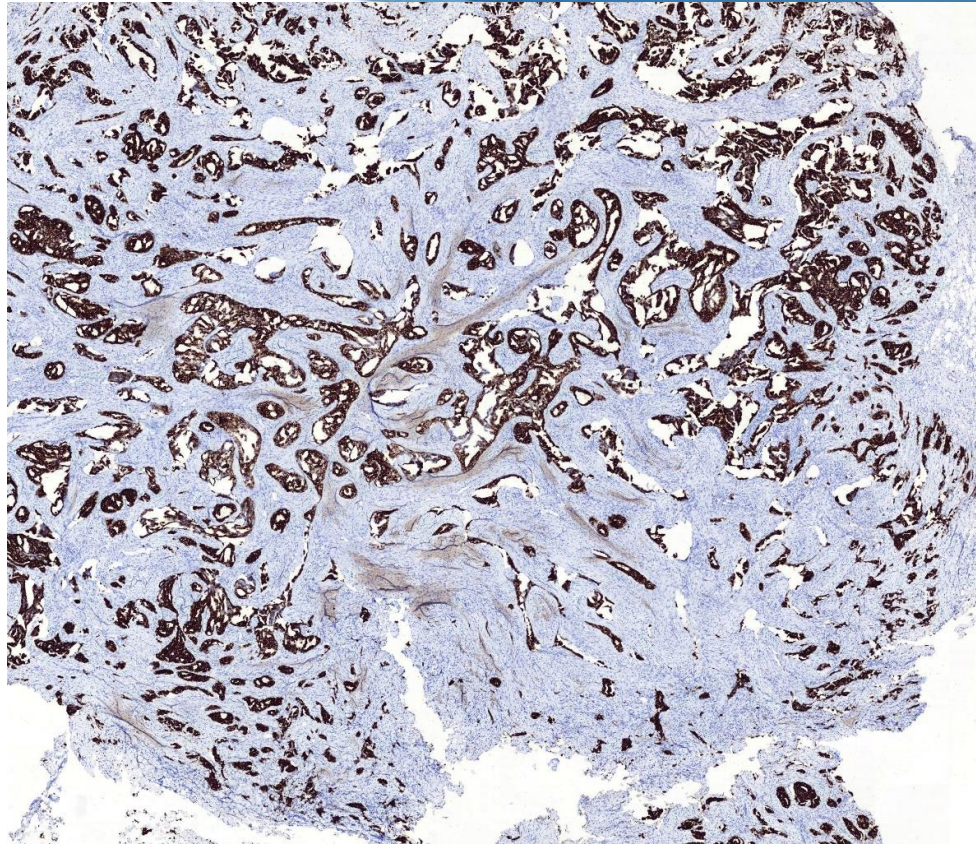
Napsin A ve TTF-1



- Hasta primer tümör nedeniyle araştırılmaya başlıyor ve pet CT çekiliyor:
- Sol akciğer infrahiler bölgede izlenen 2.8x3.2x3.7 cm boyutunda lenf nodu/yumuşak doku kitlesi SUV max değeri 5.92 olan artmış FDG tutulumu
- Sol akciğer alt lob lateral bazal segmentte kostal plevraya oturan, fissür komşuluğundaki 2.1x2.4x2.5 cm boyutlu parankimal lezyonda hipermetabolizma – SUVmax 4.73

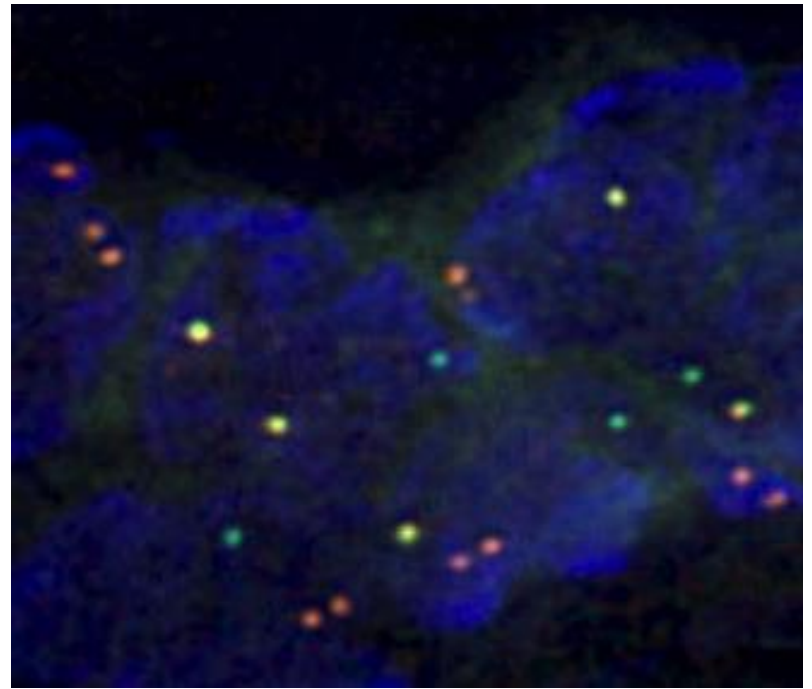
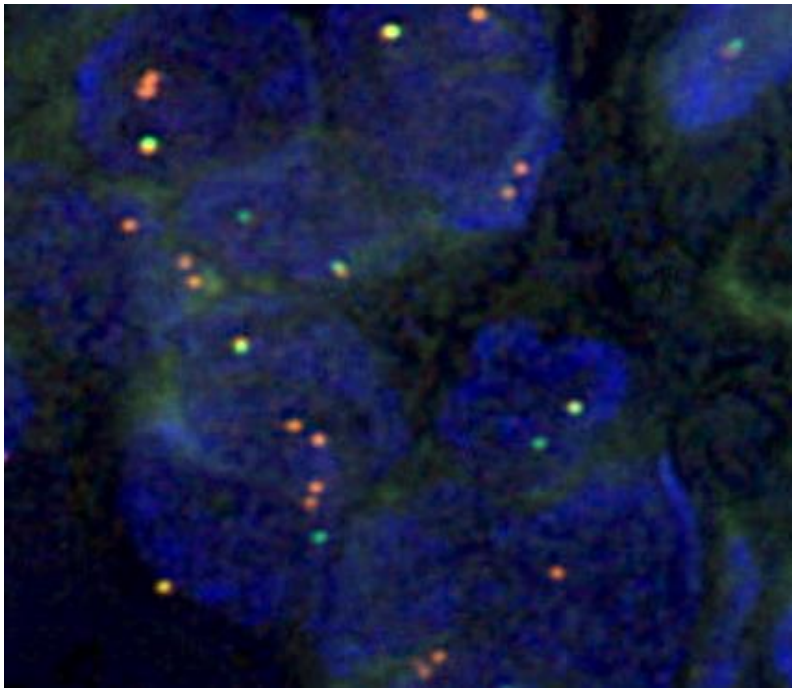


IHK – D5F3



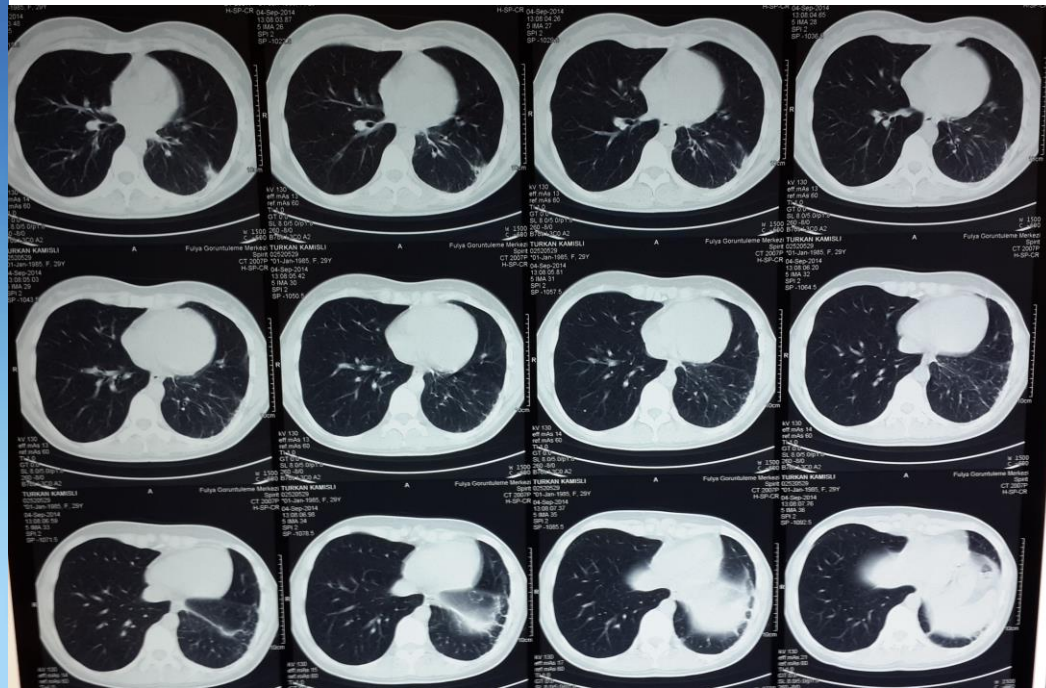


- EML4/ALK gen yeniden düzenlenmesi için FISH
- Teknik: LSI ALK Dual Color Break Apart Rearrangement Probe Kit (ZYTOLIGHT)
- Adenokarsinom odağı bulunarak 100X immersion objektifi ile değerlendirme kriterlerine uygun 100 hücre skorlandı
- %70 hücrede ALK geni yeniden düzenlenmesini gösteren sinyal patterni görüldü
- SONUÇ: **POZİTİF**



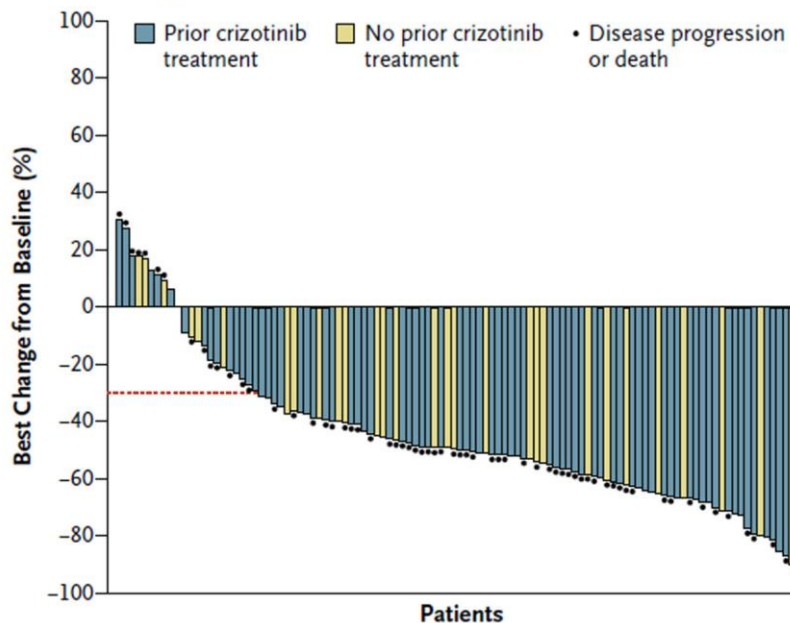


6 ay boyunca 2X250 mg Crizotinib



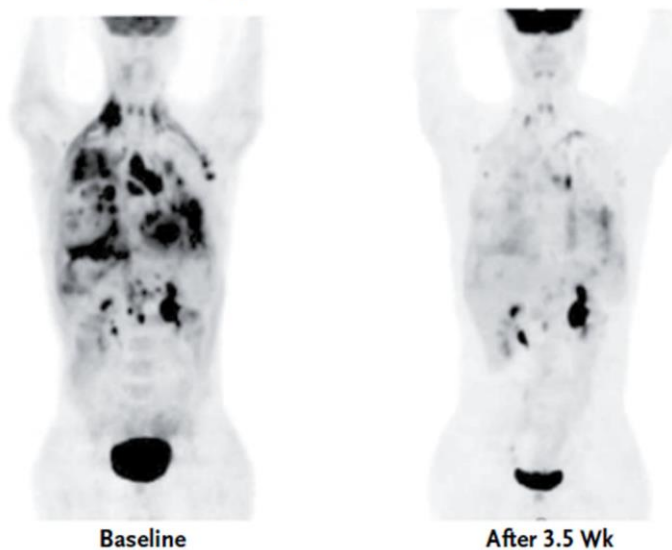
6 ay sonraki Toraks BT

A Tumor Change



ALK pozitif tümörlerde Ceritinib tedavisi

B Positron-Emission Tomographic Scans



Shaw et al. N Engl J Med 2014; 370:1180-1197

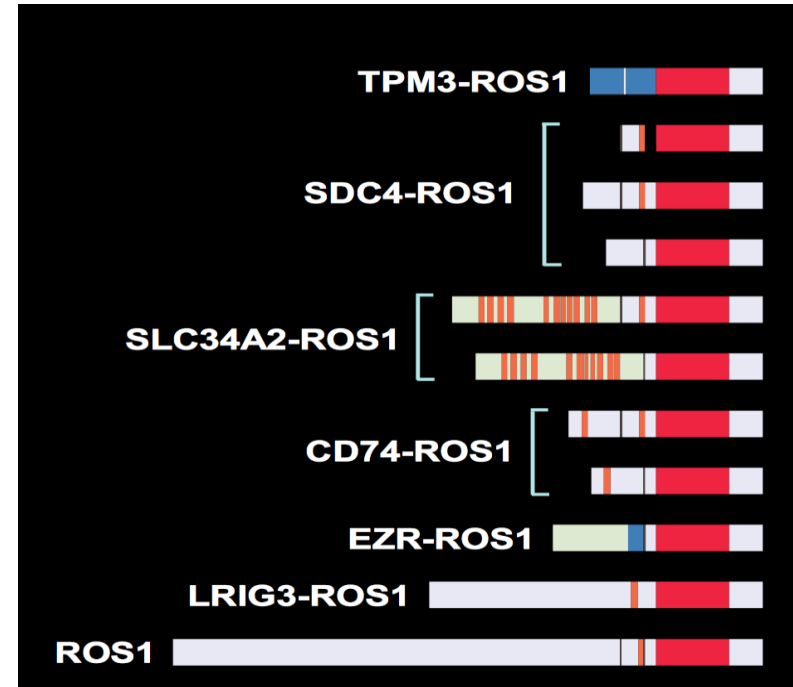


ROS1

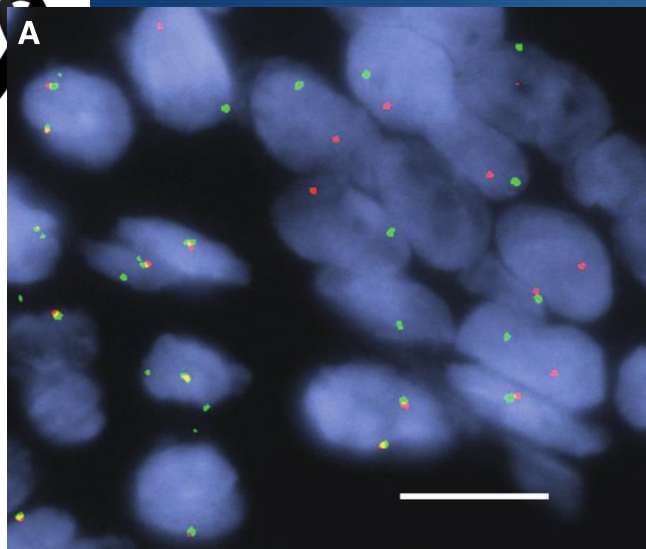
- İnsülin reseptör ailesinin kromozom 6q22 de yer alan tirozin kinaz reseptörü
- ROS1 füzyonları bazı hücre dizilerinde HCC78, SLC34A2-ROS1 ve bir NSCLC hasta örneğinde (CD74-ROS1) potansiyel tetikleyici mutasyonlar olarak saptanmıştır
- Alk inhibitörü TAE684'e en duyarlı hücre dizilerinden biri HCC78'dir



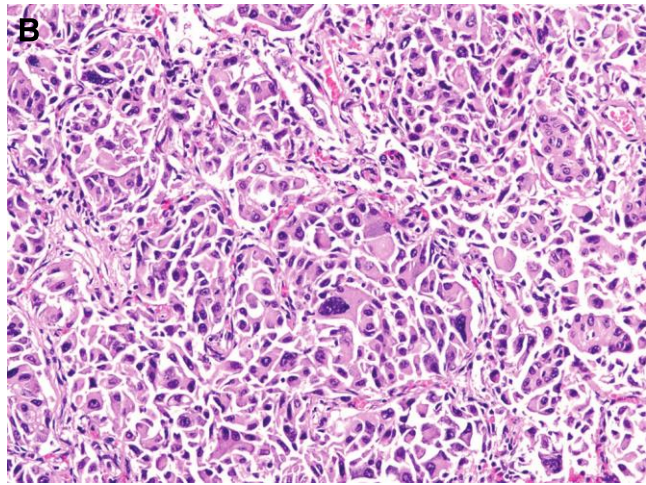
- Yaklaşık %1 NSCLC olgusunda (aynı zamanda bazı GBM ve kolanjiokarsinom olgularında)
- Adenoca histolojisi
- Hafif içicilerde veya sigara içmeyenlerde
- Diğer onkojenik tetikleyicilerle birlikteliği yok



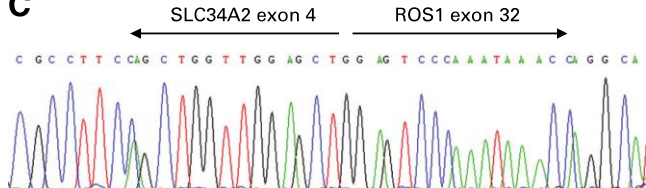
A



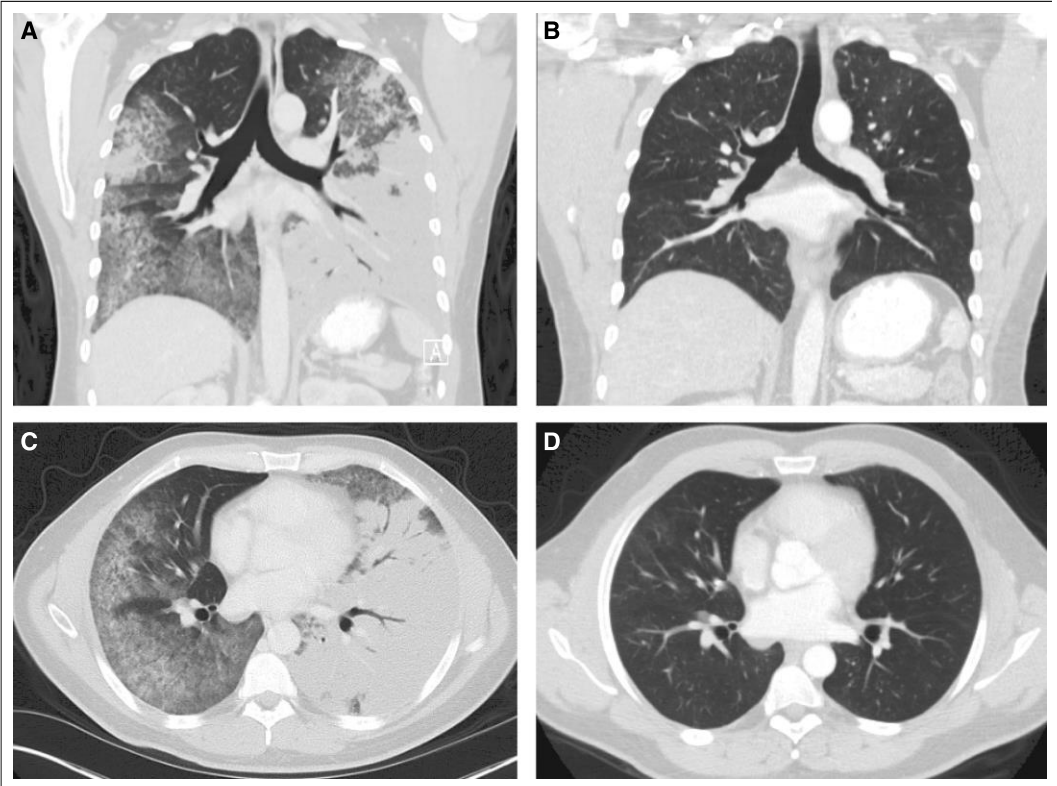
B

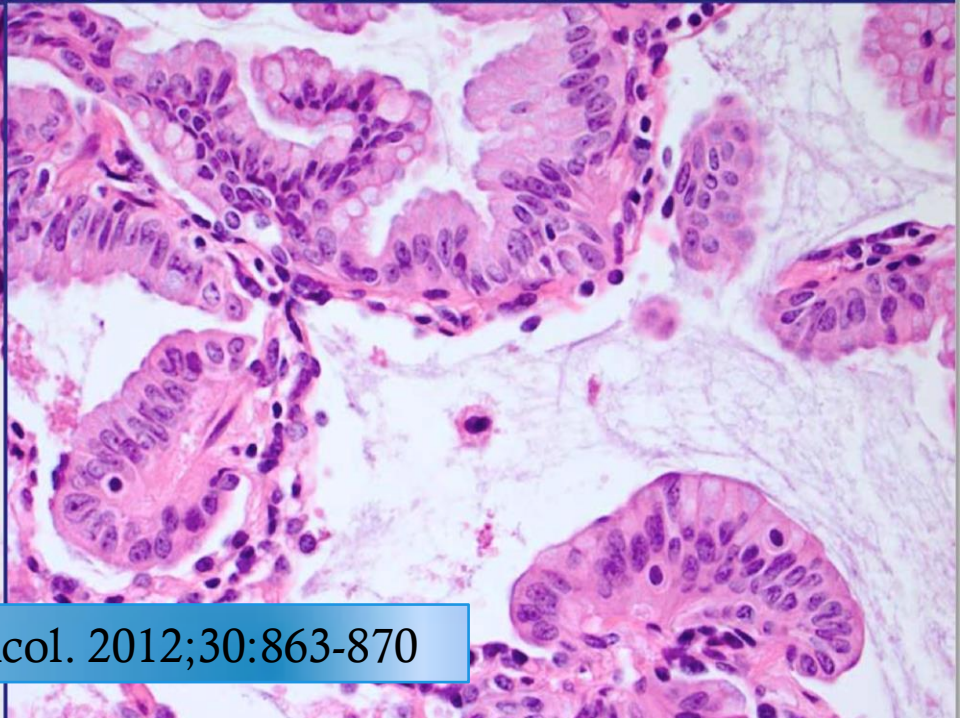
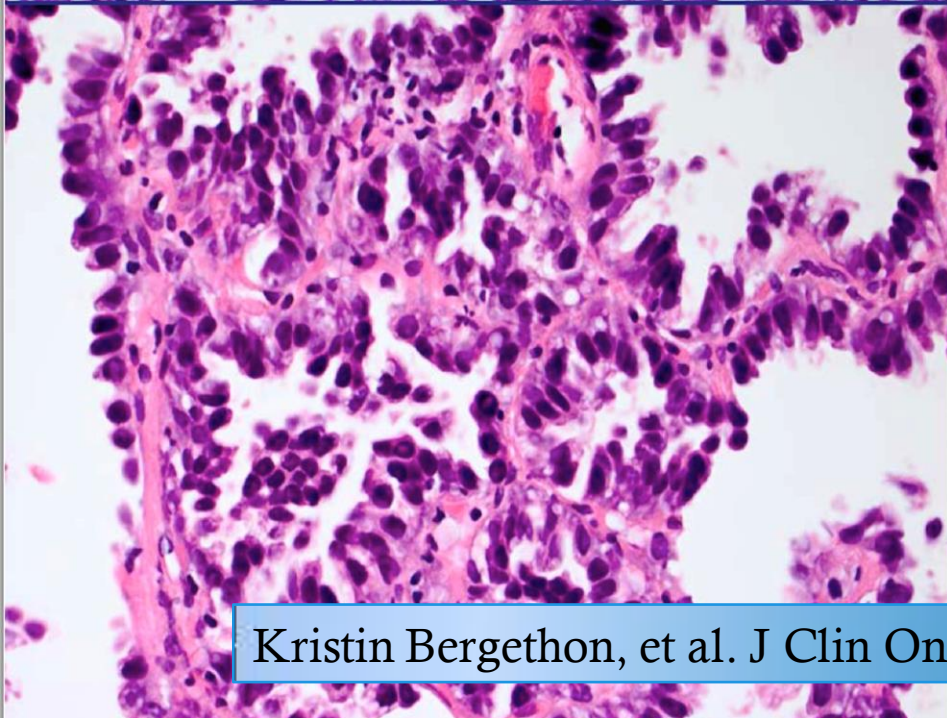
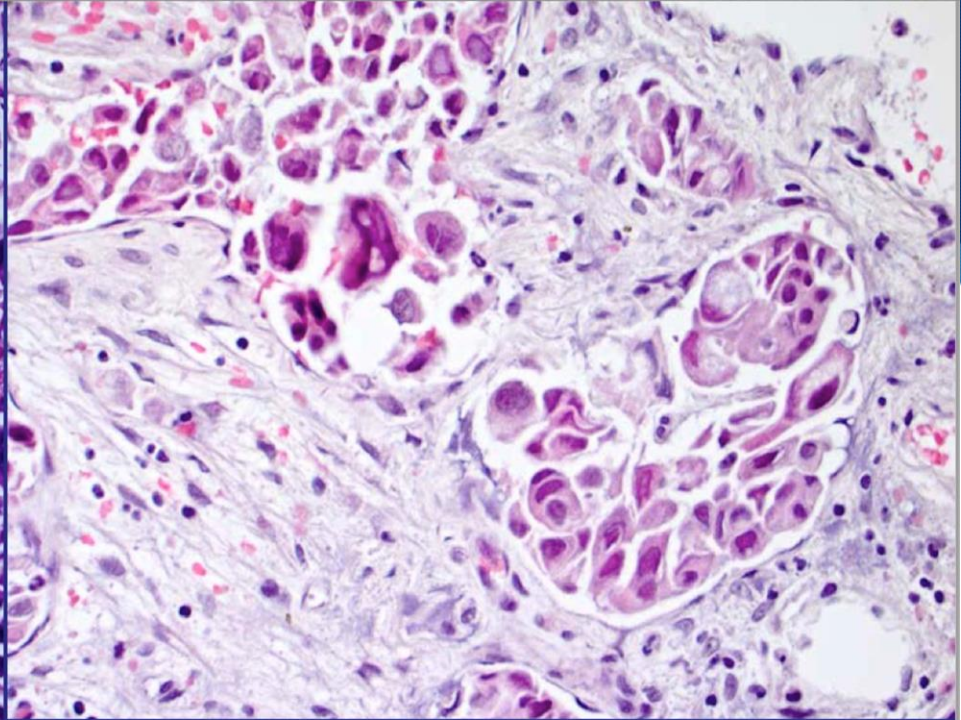
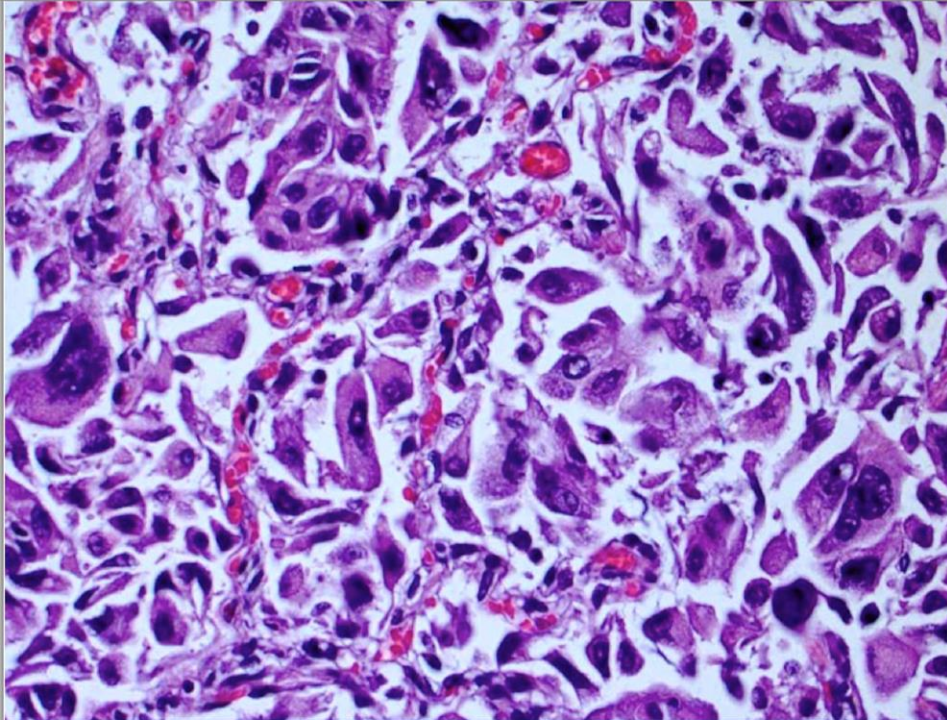


C



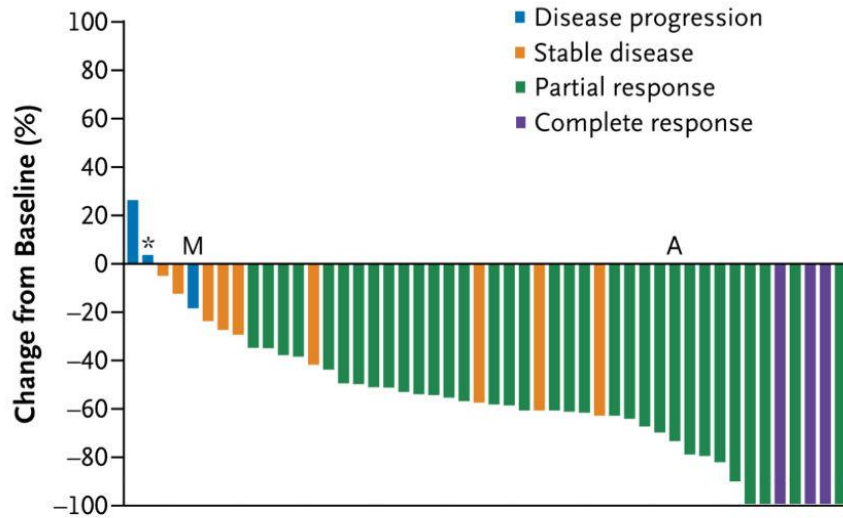
Bergethon K et al. J Clin Oncol 2012;30:863-870





Kristin Bergethon, et al. J Clin Oncol. 2012;30:863-870

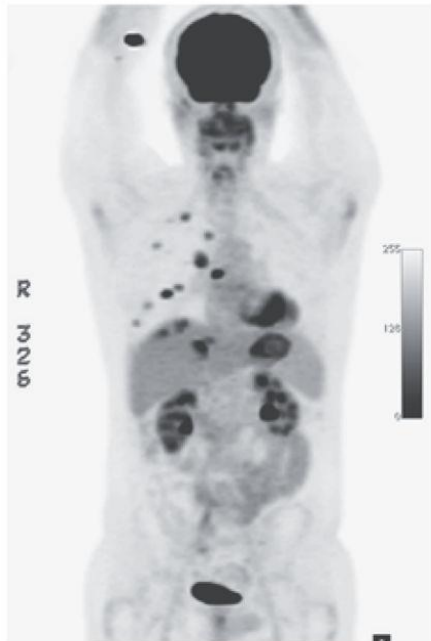
A Best Response



Ros-1 pozitif tümörlerde Crizotinib tedavisi

Shaw AT et al. N Engl J Med 2014;370:1189-1197

B Effect of Crizotinib Therapy



Baseline

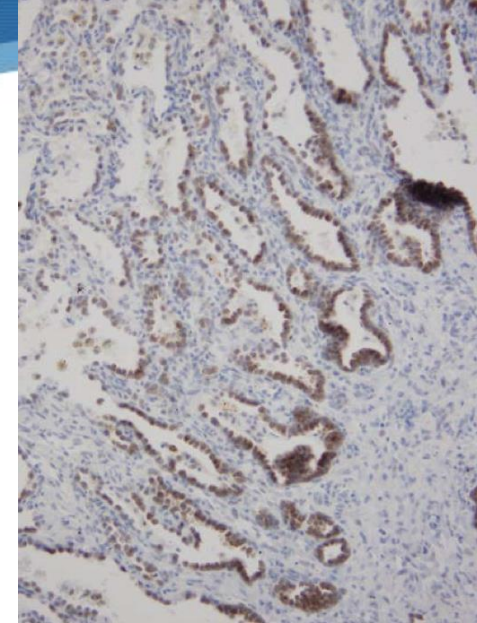
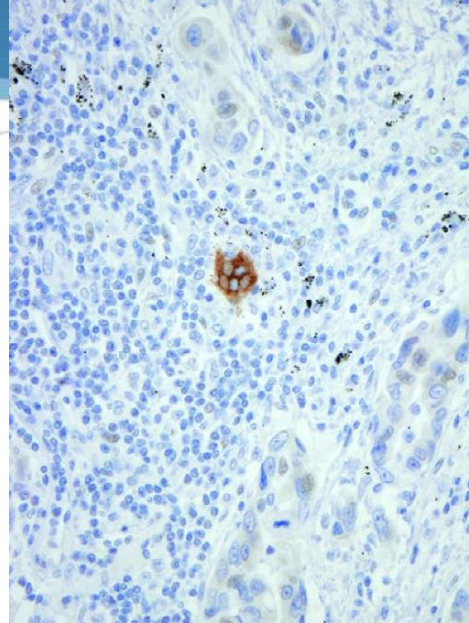


After 7 Weeks



ROS1 İHK – D4D6

- ◆ Sensitivite %100
- ◆ Spesifisite %72,6 - %100
- ◆ K-ras and Her2 mutasyon (+)
tümörlerde yalancı pozitiflik ?

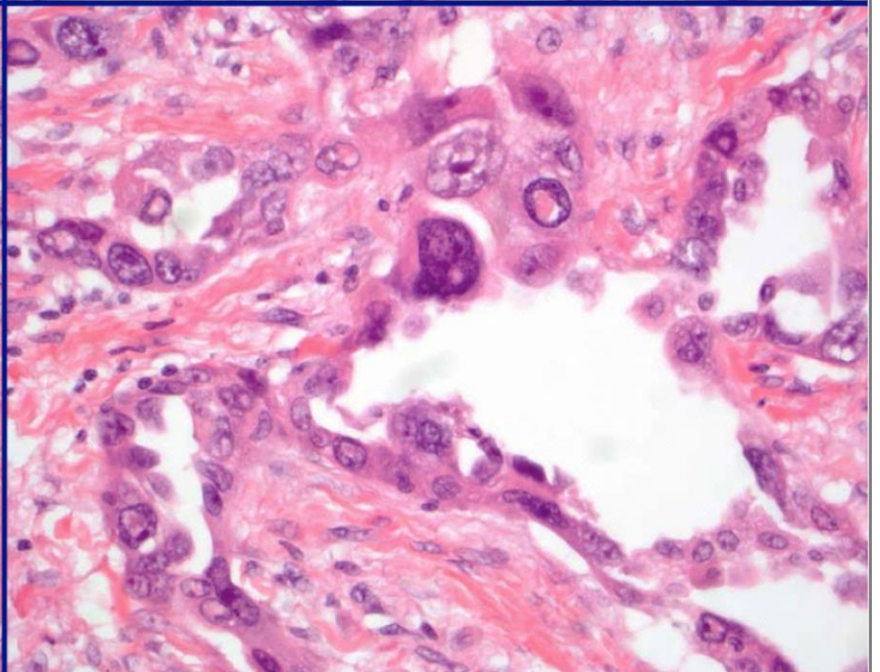
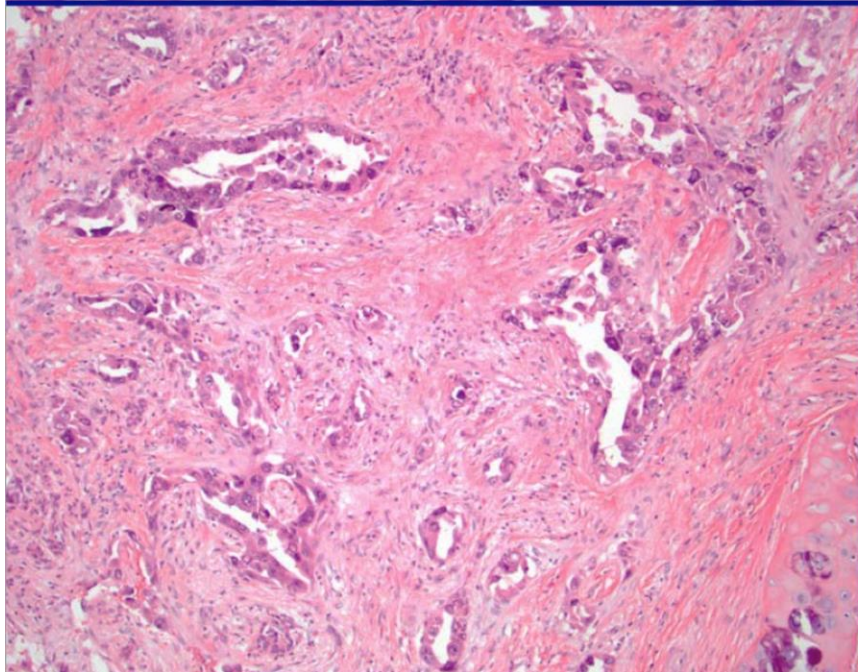
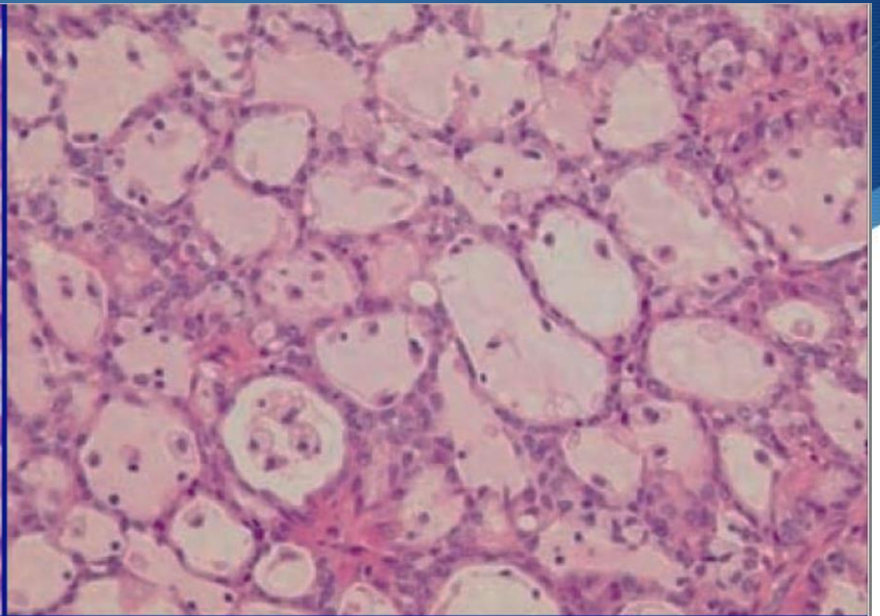
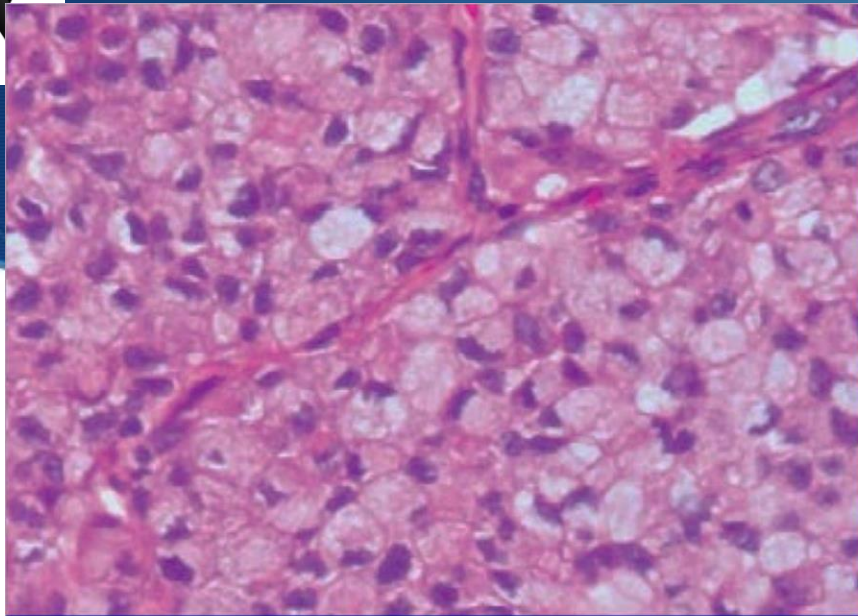


Multinükleer dev hücre ve reaktif pnömositler



RET

- Normalde nöral dokulardan ekspres edilen bir reseptör tirozin kinazı kodlar
- Papiller ve medüller tiroid karsinomlarında uzun süredir bu genin nokta mutasyonları ve füzyonları bilinmektedir
- NSCLC olgularının %1.2-1.4 inde mevcuttur (adenokarsinomların %1.2-1.7 sinde)
- Füzyon partner ları: KIF5B, CCDC6, NCOA4, TRIM33
- Genç hasta
- Hafif sigara içici veya non-smoker
- Küçük tümör çapı (<3 cm)
- N2 tutulumu
- Az diferansiye (solid patern) ve müsin yapımı





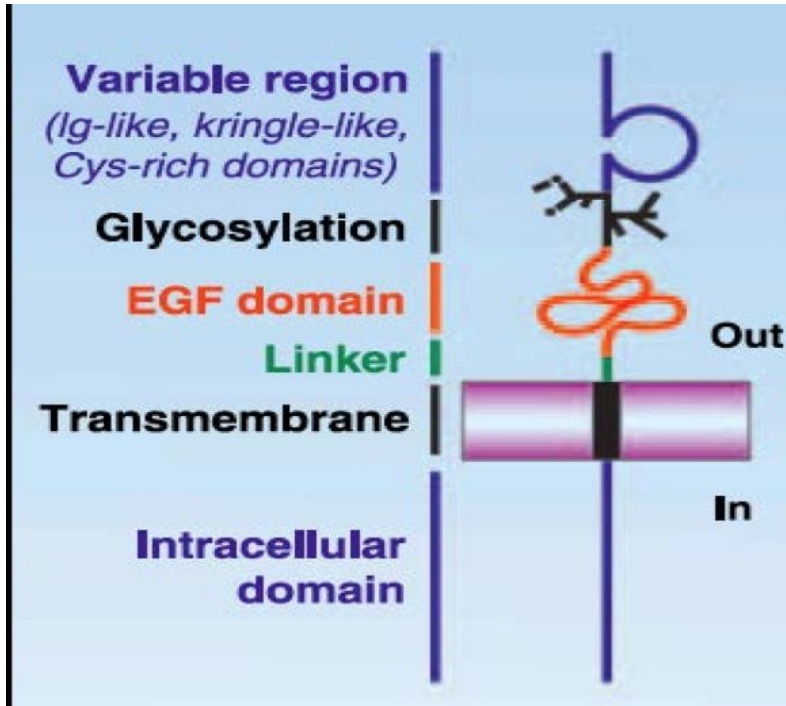
NTRK1

- Nörotropik tirozin kinaz reseptör Tip1
- TRKA y1 kodlar – nörotropik tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesi; nöronların dif. rol oynar
- NTRK1 değişiklikleri tiroid kanserinde bilinmekteydi
- Next generation DNA analizi ve FISH ile 91 AC adenokarsinom olgusunun 3'ünde NTRK1 de füzyon saptanmış
- MPRIP-NTRK1 veya CD74-NTRK1 gen füzyonları TRKA inhibitörleri ile gerileyen tümörigenezis oluşturuyorlar

Vaishnavi A et al. Nature Med 2013;19:1469-1472



En En Yeni: NRG1 (Neuregulin)



- EGF protein ailesinden bir proteini kodlar
- Sinir sisteminin oluşumunda ve embryogenesisde multipl roller üstlenir

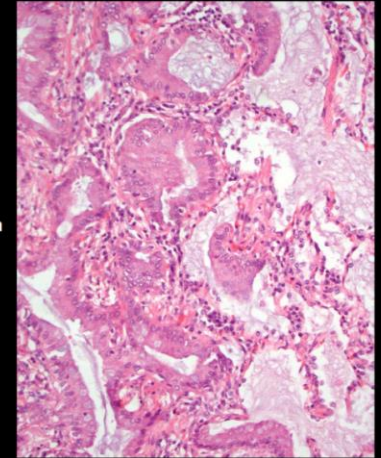
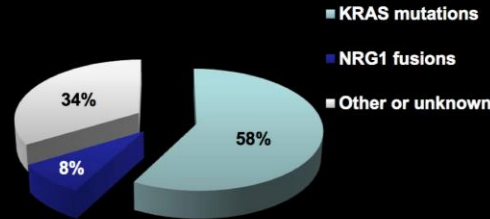


NRG1

- Protein erbB ailesine bağlanarak aktive eder – erbB2, erbB3 ve erbB4
- Akciğer kanserinde NRG1 değişiklikleri:
 - Füzyon partner ları CD74, SLC3A2, VAMP2
 - İnvaziv müsinöz adenokarsinomların %7-27 sinde mevcut
 - Kadınlar ve hiç sigara içmemiş olanlar
 - ERBB2/ERBB3 sinyal yolağının aktivasyonu

NRG1 Rearrangements are exclusively seen in invasive mucinous adenocarcinomas

Molecular alterations identified in invasive mucinous adenocarcinoma



Fernandez-Cuesta L, et al/ *Cancer Discov* 2014;4:415-22, Nakaoku T, et al. *Clin Cancer Res* 2014;20:3087-93
Gow C-H, et al. *Med Oncol* 2014 31:34, MGH unpublished data - courtesy of Drs. Shim and Iafrate



Teşekkür Ederim...