



# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde



ÖNGÖRÜLENDEN FAZLASINI TARAMAK

MOLEKÜLER PROFİLLEMeye YÖNELİK KLİNİK KANITLAR  
Karar verme sürecini destekleyecek  
benzersiz ve **güçlü bir kombinasyon**

# İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde moleküler profillemeye yönelik klinik kanıtlar

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), en yaygın akciğer kanseri tipi olup halihazırda mevcut olan süren çok çeşitli hedefe yönelik tedavi uygulamalarına uygun bir tümördür. Hasta özelinde tümör yapmak amacıyla Yeni Nesil DNA Sekanslama (YNS) yöntemine başvurmak, KHDAK hastalarında tedavi yönetimi kolaylaştırmak açısından anahtar bir araç haline gelmiştir.<sup>(1)</sup>

Hızlı İlerleyen Metastatik KHDAK'ni Yönetmek:

**Benjamin P. Levy: (Johns Hopkins Sidney Kimmel Kanser Merkezi)**

*"En azından EGFR, ALK, ROS ve BRAF testlerinin yapılması gerekiyor. Bunlar onaylanmış biyobelirteçler veya mutasyonlardır, ancak kapsamlı genomik profillemeye yapmanız gerektiği konusunda ısrar ediyorum"*<sup>(2)</sup>

ESMO KHDAK kılavuzlarında belirtildiği gibi: morfolojik tanı sonrasında düşünülmesi gereken husus, her değişiklik paneli ile tedavi tahminli biyobelirteç testidir.

## OLAĞAN ŞÜPHELİLERİN ÖTESİNDE KAPSAMLI GENOMİK PROFİLLEME DÜŞÜNDÜRECEK KLİNİK KANITLAR



### • Tümör Mutasyon Yükü ve nivolumab + ipilimumab Progresyonsuz (PF) Sağkalım

KHDAK'lı ve tümör mutasyon yükü (TMB) yüksek olan hastalarda, PD-L1 ekspresyon seviyelerinden bağımsız olarak, birinci basamak nivolumab artı ipilimumab tedavisi sonrası progresyonsuz sağkalım oranının kemoterapiye kıyasla anlamlı derecede uzun olduğu görülmüştür<sup>(3)</sup>

### • Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI) ve Pembrolizumab FDA onaylı Biyobelirteç

Pembrolizumab, mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H), rezekte edilemeyen ya da metastatik tümörlü yetişkin ve pediatrik hastaların tedavisinde endikedir (Keytruda Prospektüsü)<sup>(4)</sup>

### • KRAS & EGFR TKI (Tirozin Kinaz Engelleyicileri) prediktörleri

KRAS mutasyonları EGFR TKI, erlotinib, gefitinib, afatinib ve osimertinib'e yanıtın negatif prediktörleridir<sup>(5)</sup>

### • STK11 inaktivasyonu ve immünoterapi direnci

Presizyon immünoterapisinin beher tümörün ko-mutasyonu doğrultusunda uyarlanması gerekir<sup>(6)</sup>. Örneğin STK11/LKB1'nin mutasyonel inaktivasyonu KRAS-mutant LUAC'de bağışıklık kontrol noktası blokajına karşı daha önce görülmeyen bir dirence dair yeni bir genomik prediktörü düşündürürken TP53 ko-mutasyonları yanıt olasılığının yüksek olmasıyla ilişkilidir<sup>(6)</sup>

### • RET düzenlemeleri ve yanıt/Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Faydaları

RET-selektif engelleyiciler ile yanıt (%16-47) ve progresyonsuz sağkalım süresi (2-7 ay) açısından fayda<sup>(7)</sup>

### • ROSI Mutasyonları - Yeni bir Standart Biyobelirteç

ROS-1 rearanjmanı birçok ülkede standart bir biyobelirteçtir ve crizotinib dahil pek çok ALK engelleyicisi bu hastalarda aktivasyon göstermektedir<sup>(8)</sup>

### • Ve çok daha fazlası...

n veya klinik çalışmaları  
e moleküler profilleme  
avi kararlarını ve klinik

edeflenebilir

edeflenebilir geniş bir

**Kombine edilmiř** farklı moleküler  
profilleme ölçümleri **tedavide**  
**hedeflenen klinik faydayı**  
**maksimize etmek açısından**  
nem teřkil etmektedir

Öngörülenden  
Öngörülenden çok  
daha fazlası...



# Likit (Kan) Biyopsi ve Doku Biyopsilerinde tüm bu bilgileri sadece OncoDNA birleştirebilir

- Sadece YNS ile kıyaslandığında doğru tedavi şansını artırmaktadır
- Hekimin tedavi önerilerini arttırmaktadır
- Genel Sağlıkım oranını önemli ölçüde iyileştirmektedir<sup>(10)</sup>

## DOKU ve LİKİT(KAN) BİYOPSİLERDE GENLER VE GEN BÖLGELERİ

### • EGFR-TKI'ler

erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, dacomitinib,...

EGFR

KRAS

MET

ERBB2



### • RET engelleyicileri

cabozantinib, vandetanib, selpercatinib

RET



### • ALK engelleyicileri

crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib, ...

ALK

ROS1



### • MET ex14

cabozantinib, capmatinib, ...

MET



### • BRAF + MEK engelleyicileri

Vemurafenib, encorafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, ...

BRAF

MAP2K1

MAP2K2



### • Taksanlar

dosetaksel, paklitaksel, ...

TUBB3



### • Pirimidin Antimetabolitleri

gemsitabin, ...

RRM1



### • Folik Asit Yolu / 5FU

pemetrexed, ...

TS



### • Bağışıklık kontrol noktası engelleyicileri

pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab, ...

Tumor Burden

MSI

PD-L1

CD8

MUTATIONS\*



**MUTASYONLAR:** ARID2, B2M, BRD7, JAK1, JAK2, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PBRM1, PD-1, POLD1, POLE, PMS2, PTEN, STK11



: Rutin hastane uygulamaları



DNA/RNA



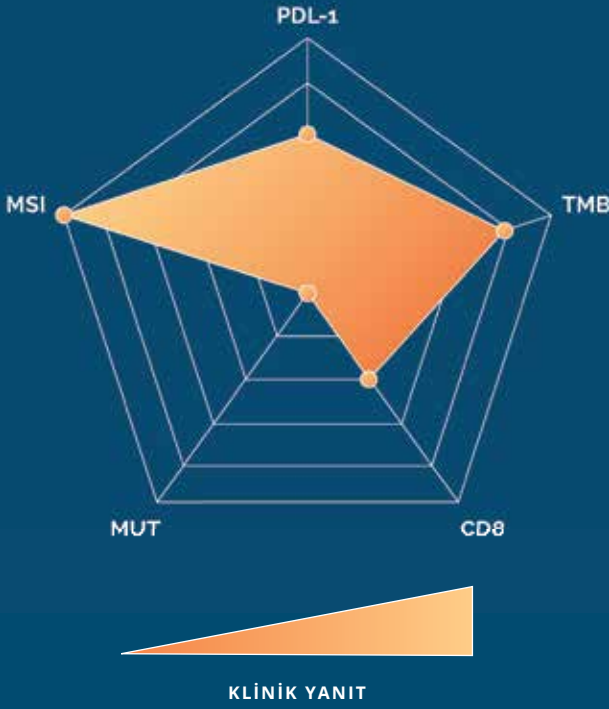
: Protein



A photograph of three medical professionals, two men and one woman, all wearing white lab coats over blue scrubs. They are gathered around a white tablet computer. One woman is pointing at the screen with her right hand, while the other woman and a man look on attentively. The man is holding a pen and has a thoughtful expression. The background is a plain, light-colored wall.

**Net ve daha kesin bir  
görüş sağlamaya yönelik  
kapsamlı bir test**

# En iyi tedavi seçeneğini belirlemeye yönelik eşsiz bir İmmünogram



İmmünogramımızın 5 anahtar noktası bulunmaktadır: **PD-L1** % (FDA)<sup>(11)</sup>, **TMB** (ASCO 2017)<sup>(12)</sup>, **CD8** T-hücre infiltrasyonu (ASCO2017), **MSI** (FDA)<sup>(14)</sup> ve **Hassasiyet / Direnç mutasyonları** (ASCO 2017)<sup>(13)</sup>. Bu araçlarla, hastanızın potansiyel klinik yanıtı hakkında size net bir görüş sunabilmekteyiz.

**Profillemeye yönelik piyasada mevcut en iyi kombinasyon**

→ ICP (bağışıklık kontrol noktası) engelleyicisi ile tedavi edilen hastalarla karakterize en kapsamlı yaklaşım.

→ Tek bir partnerle çok faktörlü ve bütünlendirici yaklaşım.

→ ICP için en doğru moleküler profillemeye kombinasyonu

## 5 PARAMETRELİ İMMÜNOGRAM

### 1 PD-L1 Ekspresyonu

FDA onaylı ilk biyobelirteçtir. PD-L1 ekspresyonunu saptamaya yönelik farklı antikolar mevcut olmasına rağmen, sadece PD-L1 IFHC 22C3 pharmDx (Dako), pembrolizumaba eşlik eden bir tanı olarak onaylanmıştır. Dako PD-L1 IFHC 28-8 pharmDx, nivolumabi tamamlayıcı bir tanı olarak onaylanmıştır. Bu iki antikor ve çok daha fazlası OncoDNA'da mevcuttur.

### 2 IHC testleri ile tespit edilebilir CD8 T-hücre infiltrasyonu

CD8+ lenfositlerin varlığı, ICP engelleyicileri ile tedavi edilen hastalar için daha başarılı klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

### 3 Tümör Mutasyon Yükü (TMB)

TMB, tümör hücreleri tarafından taşınan mutasyonları (kodlama alanı birimlerine göre mutasyon sayısı) ölçmektedir ve neo-antijen seviyesinin yüksekliği ile ilişkilidir. Yüksek TMB, ICP engelleyicileri ile tedavi edilen hastalarda daha başarılı yanıt ve sağkalım oranlarında artış ile ilişkilendirilmiştir.

### 4 Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)

Bir tür genomik instabilite olan MSI, mikrosatellit kanallardan nükleotid kazanımı veya kaybı ile karakterizedir. DNA Yanlış Eşleşme Tamiri Mekanizmasının (MMR) bozulmasından kaynaklanır ve MSI-H(igh) durumu, kontrol noktası engelleyicileri ile tedavi edilen hastalarda başarılı yanıt ve sağkalım oranlarında artış ile ilişkilendirilmiştir.

### 5 ICP engelleyicilerine duyarlılık veya direnç ile ilişkili mutasyonlar

ICP engelleyicilerine duyarlılık (örn. POLE inaktif mutasyonlar) veya dirençle (örn. STK11 inaktif mutasyonlar) ilişkili mutasyonlar. İmmünoterapi üzerindeki etki ile ilişkili, sürekli artan sayıdaki bu varyantları test edebiliriz.

# Hangi OncoDNA Çözümünü Kullanmalıyız?

OncoDNA, kanser hastalarının tedavisinde kullanılacak en iyi seçenekleri sunmaya yönelik teranostik çözümler geliştirmektedir.

Yenilikçi yaklaşımımız, yeni nesil sekanslamayı (YNS) immünohistokimya (İHC) ile birleştirmektedir. Bu, DNA ve protein seviyelerindeki tümör profilinin kapsamlı bir görünümünü verir ve hasta için daha fazla tedavi seçeneğinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca 2016 yılında likit biyopsi analizlerini doku biyopsilerinin yanında ya da tek başına çözüm portföyümüze dahil ettik.

## KHDAK İÇİN ESAS ÇÖZÜM



**GEREKLİ MATERYAL:** • 2 kan örneği (Her biri 10 ml olan 2 Streck tüpü)  
• 1 blok ya da 25 lam (SuperFrost Plus üzerinde 5 µm)



## DOKU ve LİKİT(KAN) BİYOPSİ ANALİZLERİNİ BİRLEŞTİREN TAM ÇÖZÜM

Tümör materyalinde DNA ve protein profillemesi ile kandaki ctDNA'nın heterojenitesinin tespitini birleştiren entegre bir yaklaşımla OncoSTRAT&GO, hedefe yönelik tedavilere, klasik kemoteraplere ayrıca yeni nesil immünoteraplere yanıtı tanımlamak amacıyla tümörün genetik profilini eksiksiz bir şekilde çıkarabilir.

OncoSTRAT&GO, katı biyopsi örneğinin (primer tümör veya metastazdan) **OncoDEEP** ile gerçekleştirilen analizi ile likit biyopsinin (kan örneği) **OncoTRACE** ile gerçekleştirilen analizini birleştirir.

### DOKU BİYOPSİSİ



#### YENİ NESİL DNA SEKANSLAMA (YNS):

• 313 gen ve gen bölgesi

#### KANSER TÜRÜNE ÖZEL PAKET:

İmmünohistokimya (IHC) Testleri  
+ Benzersiz İmmünogramımız

#### ŞUNLARDAN TAVSİYE EDİLMEKTEDİR:

Aşağıdaki metastatik kanser türlerinin IV. Evresi

- Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
- HR+ veya HER2+ Meme kanseri
- Kolorektal kanser
- Prostat kanseri
- CUP (Primeri bilinmeyen kanser)

### LİKİT(KAN) BİYOPSİSİ



#### YENİ NESİL DNA SEKANSLAMA (YNS):

Hedefe yönelik tedavilere karşı direnç ve duyarlılık mutasyonları (SNV, Indel ve CNV) ile ilişkili 40 Gen





## DİĞER ÇÖZÜMLERİMİZ

1



**GEREKLİ MATERYAL:** 1 blok ya da 25 lam (SuperFrost Plus üzerinde 5 µm)



### DOKU ÖRNEĞİNİN DNA, RNA VE PROTEİN ANALİZİNİ BİRLEŞTİREN MALİYET ETKİLİ ÇÖZÜM

OncoDEEP, IHC testleri ile bir arada, onaylanmış veya deneysel, hedefe yönelik tedavi veya immünoterapilerle ilişkili önemli proteinleri ve buna bağlı olarak kemoterapi yanıtını tespit etmek amacıyla 313 gen ve gen bölgesinde yeni nesil DNA sekanslama yöntemiyle katı tümör örneklerini profilelemek için kullanılmaktadır.

YNS paneli, onkologların güncel uygulamalarındaki ihtiyaçlarına yönelik doğru bir şekilde tasarlanmıştır. Ayrıca, piyasada mevcut en doğru MSI / TMB / SNP ve füzyon panelinden birini içermektedir.

Bu güçlü test paneli, hastalara en uygun maliyetli çözümü sağlamak için, literatürde bildirilen yeni bulgular ışığında düzenli olarak güncellenmektedir.

#### ŞUNLARDA TAVSİYE EDİLMEKTEDİR:

- Aşağıdaki katı tümörler (III veya IV. Evre)
- Çocuklarda glioblastom

2



**GEREKLİ MATERYAL:** 2 kan örneği (Her biri 10 ml olan 2 Streck tüpü)



### LİKİT BİYOPSİ ÖRNEĞİNDEN KANSERE ÖZGÜ ÇÖZÜM

OncoSELECT, kan örneğinde dolaşımdaki tümör DNA'sını hızlı ve minimal invazif bir şekilde analiz etmektedir.

Tümörlerine biyopsi yapılma şansı olmayan kanser hastalarında kanserin yayılmasını görüntülemek, tedavi çözümleri tanımlamak ve tedavi direncini teşhisin hemen ardından vakit kaybetmeden saptamaya (hastalığın heterojenliğini veya dirence yol açan kazanılmış mutasyonların varlığını ilk basamak tedaviden önce kontrol etmek) yönelik mükemmel bir araçtır.

#### ŞUNLARDA TAVSİYE EDİLMEKTEDİR:

Aşağıdaki metastatik kanser türleri:

- **Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri**
- HR+ veya HER2+ Meme kanseri
- Kolorektal kanser



NEW

# Solid tümör panelimizin güncel versiyonu

Tek başına kullanılan katı tümör panelimizi (OncoDEEP) veya Likit Biyopsi ile birlikte çözüm sunan (OncoSTRAT & GO) panelimiz, katı tümör analizlerinde DNA ve protein verilerini birleştiren en kapsamlı profildir.

**Katı panel**, önemli **proteinleri** tespit etmek için **IHC** testleri ve **MSI, gen füzyonu** ve promoter metilasyonu gibi diğer testlerle birleştirilen, onaylı hedefe yönelik tedavilerle ilişkili çok çeşitli genleri sekanslayarak katı tümör örneklerini profile eder. YNS paneli, onkologların çözüm alternatifleri azalan hastalara yönelik mevcut uygulamalarındaki ihtiyaçları doğrultusunda doğru bir şekilde derlenmiştir. Panel, hastalara en uygun maliyetli çözümü sağlamak için, literatürde bildirilen yeni bulgular ışığında düzenli olarak güncellenmektedir. **Katı tümör paneli** onaylanmış veya henüz geliştirilmekte olan hormonal tedaviler, immünoterapiler (kişiselleştirilmiş bir immünogram aracılığıyla), kemoterapi ve ayrıca hedefe yönelik tedaviler hakkında bilgi sağlamaktadır.

## SIRADAKİ ADIM

- En doğru immünoterapi yöntemini seçmeye yönelik 4 kat daha fazla gen ve gen bölgesi (313).
- Algoritmamızın doğruluğunu artırmaya yönelik daha geniş mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve tümör mutasyon yükü (TMB) kapsamı.
- Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism-SNP): En doğru immünoterapi yöntemini seçmeye yönelik en güçlü panel
- Tespit yeteneği daha geniş füzyon paneli. Klasik şüphelerin ötesinde

Profilemeye yönelik piyasada mevcut en iyi kombinasyon

- Immünoterapi
  - Hedefe Yönelik Tedavi
  - Kemoterapi
- } tercihi





# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde

OLAĞAN ŞÜPHELİLERDEN FAZLASINI TARAMAK



MOLEKÜLER PROFİLLEMeye YÖNELİK KLİNİK KANITLAR

**Benzersiz ve güçlü kombinasyon**  
sayesinde karar verme sürecine destek

ONCODNA'NIN ÇÖZÜMLERİ DİĞER BİRÇOK KANSER TÜRÜ İÇİN YARARLI OLABİLİR:

BAŞ VE BOYUN • MESANE • PROSTAT • PRİMERİ BİLİNMEYEN KANSER •  
KOLOREKTAL • MEME • MELANOM • ...

## KAYNAKLAR:

1. Tsoulos N et al 2017 Tumor molecular profiling of NSCLC patients using next generation sequencing *Oncol Rep.* 2017 Dec;38(6):3419-3429, 2. Benjamin P. Levy, 2018 Role of Molecular Profiling in Squamous NSCLC Published *Targeted Oncology- Online*: Jul 19, 2018, 3. (NEW) Hellmann M D et al Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden *N Engl J Med* 2018; 378:2093-2104, 4. Keytruda Prescribing Information . Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125514s0121bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s0121bl.pdf), 5. (NEW) Román, M., Baraibar, I., López, I., Nadal, E., Rolfo, C., Vicent, S., & Gil-Bazo, I. (2018). KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Molecular Cancer*, 17, 33. <http://doi.org/10.1186/s12943-018-0789-x>, 6. Skoulidis, F. et al. STK11/LKB1 co-mutations to predict for de novo resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 35, Suppl., 9016 (2017), 7. Ferrara et al Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer *Journal of Thoracic Oncology* 2017 Vol. 13 No. 1, 8. News Release FDA. FDA Approves Crizotinib Capsules. (2017). Available from: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm490391.htm>, 9. (NEW) Finzel A et al The combined analysis of solid and liquid biopsies provides additional clinical information to improve patient care *J Cancer Metastasis Treat* 2018;4:21., 10. (NEW) Laes et al 2018 The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 29), pp: 20282-20293, 11. For patients with metastatic NSCLC: (1) As single agent in first line if PD-L1 expression tumor proportion score (TPS) ≥50% and EGFR / ALK wild type. (2) As single agent after progression under platinum-therapy if PD-L1 expression tumor proportion score (TPS) is above a threshold determined by the FDA for each specific drug therapy regimen., 12. Overall, TMB has been shown to be a predictive biomarker for immunotherapy. High, intermediate, and low TMB were defined as ≥20 mut/Mb, ≥6 and <20 mut/Mb, or <6 mut/Mb, respectively. It has been reported that a minimum of 1.1 Mb of coding genome can accurately assess this TMB compared with sequencing of the whole exome., 13. Mutations in JAK1, JAK2, POLE, STK11, PD-L1, higher number of CNVs, Met-ex14 have been associated with resistance to immunotherapy., 14. FDA News Release- FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature, May 23, 2017 [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm) accessed on 12 12 2018.