

Employment of the Envisia Genomic Classifier in Conjunction With Cryobiopsy in Patients With Undiagnosed Interstitial Lung Disease

Fayez Kheir, MD; Ramsy Abdelghani, MD; Diana Espinoza, MD; Regina Villalobos, MD; David Becnel, MD; Rachel Herr, MD; Alejandro Aragaki, MD; J. P. Uribe Becerra, MD; Justin M. Oldham, MD; and Joseph Lasky, MD

Moderatör: Prof. Dr. Ahmet Ursavaş

Hazırlayan: Dr. Arzu Özpehlivan

Employment of the Envisia Genomic Classifier in Conjunction With Cryobiopsy in Patients With Undiagnosed Interstitial Lung Disease

Fayez Kheir, MD; Ramsy Abdelghani, MD; Diana Espinoza, MD; Regina Villalobos, MD; David Becnel, MD; Rachel Herr, MD; Alejandro Aragaki, MD; J. P. Uribe Becerra, MD; Justin M. Oldham, MD; and Joseph Lasky, MD

Undiagnostik İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Envisia Genomik Sınıflandırıcının Kriyobiyopsi ile Birlikte Kullanımı

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- AMAÇ
- GEREÇ VE YÖNTEM
- İSTATİSTİKSEL ANALİZ
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇ

GİRİŞ

- İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), tanısı güç ve heterojen bir hastalık grubudur
- Doğru tanı, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir
- İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), yüksek mortalite ile seyreden progresif fibrotik bir İAH'dir
- Olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni, İPF dışında da görülebilir ve hızlı progresyonla ilişkili olabilir

GİRİŞ

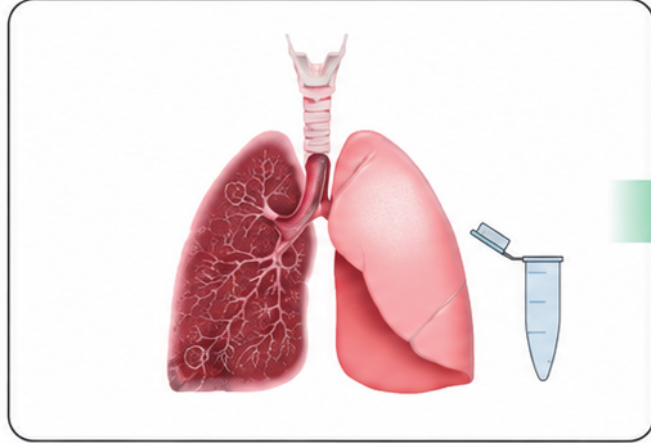
- İPF'de tanısal güçlükler, gecikmiş veya yanlış tanıya yol açabilir
- YÇBT'de tipik UIP paterni bulunmayan hastalarda **bronkoskopik akciğer kriyobiopsisi (BLC)** cerrahi biyopsiye alternatif olabilir
- BLC'nin morbidite ve mortalitesi daha düşük olmakla birlikte tanısal verimliliği yaklaşık **%80**'dir



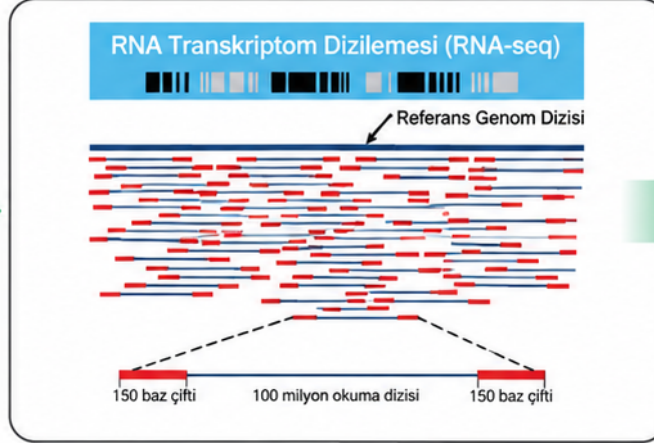
Envisia Genomik Sınıflandırıcı (EGC)

- Transbronşiyal biyopsi örneklerinde histopatolojik UIP paternini öngörmek amacıyla geliştirilmiş **moleküler bir tanı testidir**
- **190 genin mRNA ekspresyon** profilini analiz ederek UIP paternini öngörmektedir
- Histopatolojik UIP paternini saptamadaki performansı:
 - **%92** Özgüllük
 - **%68** Duyarlılık
- Cerrahi akciğer biyopsisi yapılmadan tanısal güvenin artırılmasına katkı sağlayabilir

Envisia Genomik Sınıflandırıcı (EGC)



Rutin bronkoskopi sırasında
3–5 transbronşiyal biyopsi (TBB)
örneği alınır.



TBB örneklerinden elde edilen RNA'lar
birleştirilerek tek bir tüm transkriptom
kütüphanesi oluşturulur ve dizilenir.

Envisia
GENOMİK SINIFLANDIRICI

HASTA RAPORU

HASTA BİLGİLERİ

HASTA ADI:	DOĞUM TARİHİ:	CİNSİYET:	LAB NO:	RAPOR TARİHİ:
KLİNİK BİLGİ:	DOKU TİPİ:	KURUM:		
BAŞVURU TARİHİ:	İSTEK YAPAN HEKİM:	TELEFON:		
ÖRNEK ALIM TARİHİ:	RAPORU HAZIRLAYAN:			

Örnek Türü: Transbronşiyal Biyopsi (TBB) / RNA tüm transkriptom dizilemesi

TEST SONUCU

+ **POZİTİF:** UIP ile uyumlu moleküler örüntü

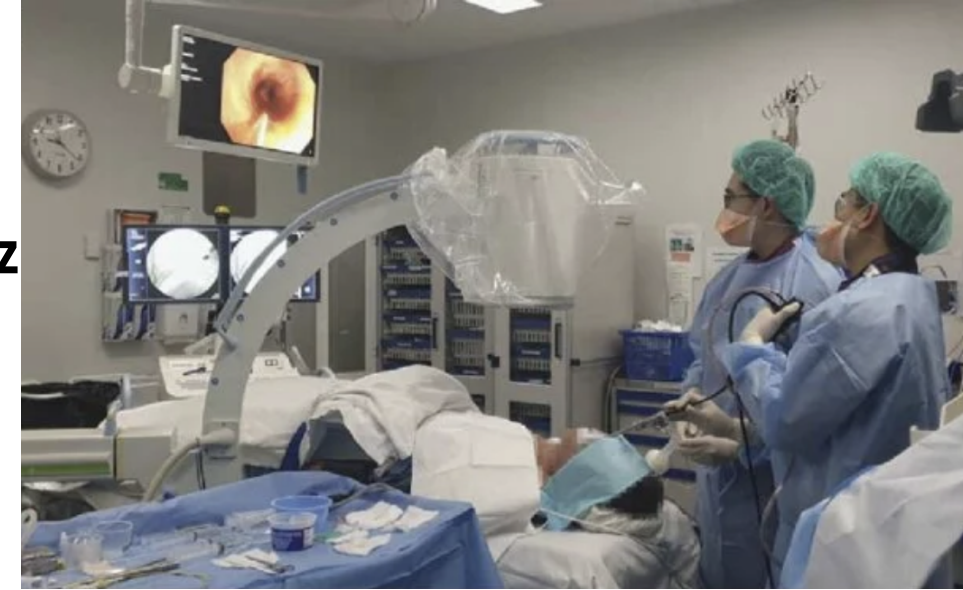
Sabitlenmiş Envisia sınıflandırıcısı
kullanılarak sonuç, moleküler UIP
pozitif veya **negatif** olarak raporlanır.



nanocooler

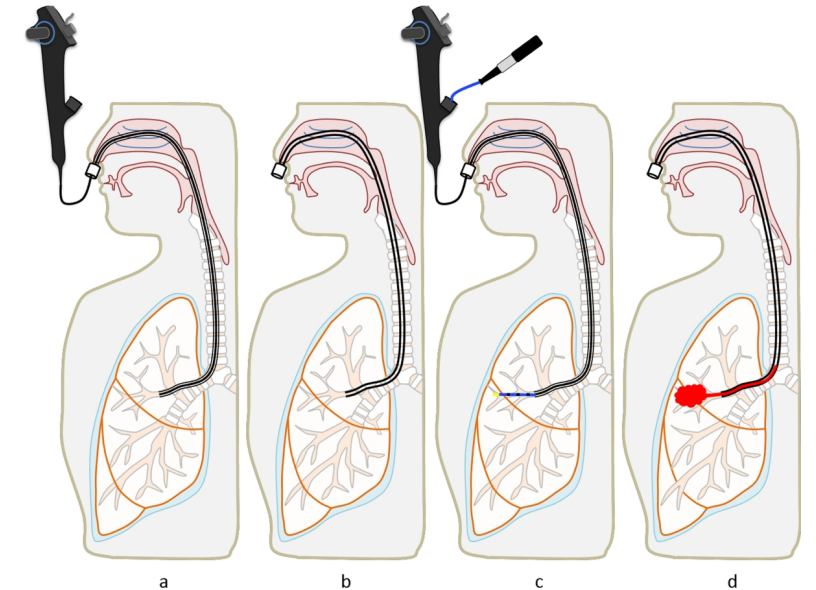
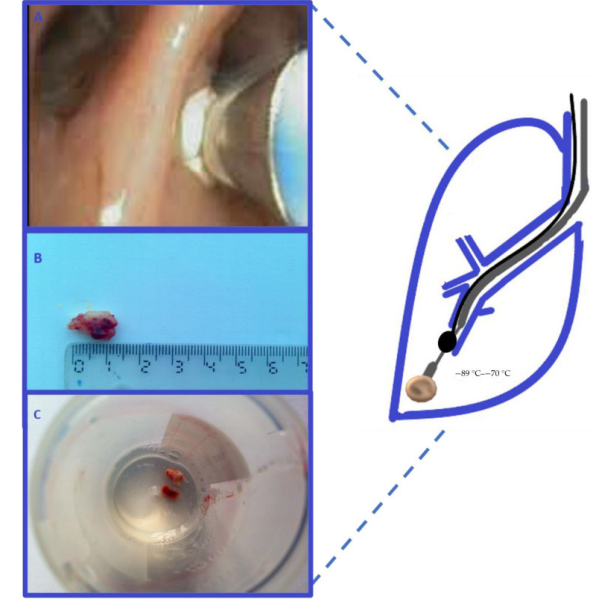
Bronkoskopik akciğer kriyobiopsi (BLC)

- Akciğer parankiminin dondurularak örneklenmesini sağlayan bir yöntemdir
- Konvansiyonel forseps biyopsisine kıyasla **daha geniş, alveoler mimarisi korunmuş ve ezilme artefaktı daha az** olan doku örnekleri elde edilmesine olanak tanır
- Deneyimli girişimsel pulmonologlar tarafından genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir
- Biyopsi bölgesi YÇBT bulgularına göre belirlenmiştir



Bronkoskopik akciğer kriyobiopsisi (BLC)

- Floroskopi eşliğinde 1,7 mm veya 1,9 mm kriyoprob kullanılmış
- Kriyoprob plevradan yaklaşık 1 cm uzaklıkta aktive edilmiş
- Kriyoprob 5–8 saniye aktive edilerek çevresindeki akciğer dokusunun donması sağlanmış
- Dondurulan doku, kriyoprob ve bronkoskopun birlikte geri çekilmesiyle (en bloc) elde edilmiş
- Olası kanamaların kontrolü amacıyla Fogarty 5.0 balon oklüzyon kateteri kullanılmış



AMAÇ

Envisia Genomik Sınıflandırıcı (EGC) ve bronkoskopik akciğer kriyobiopsisi (BLC) sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinin **tedavi stratejileri üzerindeki etkisini** araştırmak

EGC ile UIP pozitifliği saptanmasının **antifibrotik tedavi kullanımını artırıp artırmadığını** değerlendirmek

EGC pozitif ve negatif hastalarda **hastalık progresyonunu karşılaştırmak**

ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışma özellikleri

- Retrospektif, çok merkezli gözlemsel çalışma
- ABD'de üç merkez
- Haziran 2019 – Aralık 2022

Dahil edilme kriterleri

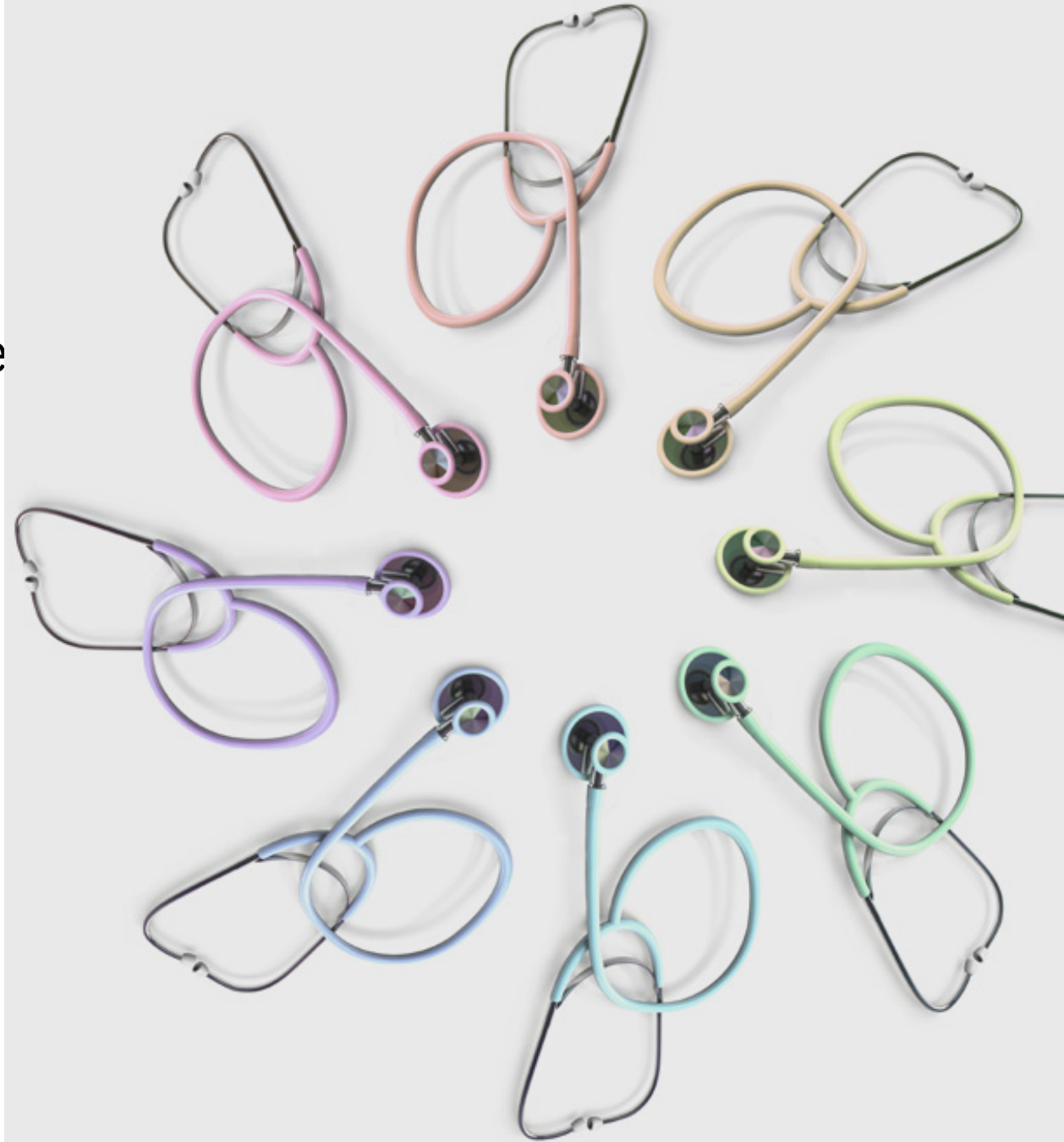
- ≥ 40 yaş
- Klinik ve radyolojik olarak İAH şüphesi
- Fleischner Derneği kriterlerine göre HRCT'de kesin UIP paterni bulunmaması
- Hem bronkoskopik akciğer kriyobiyopsisi (BLC) hem de EGC testi uygulanmış olması

Dışlama kriterleri

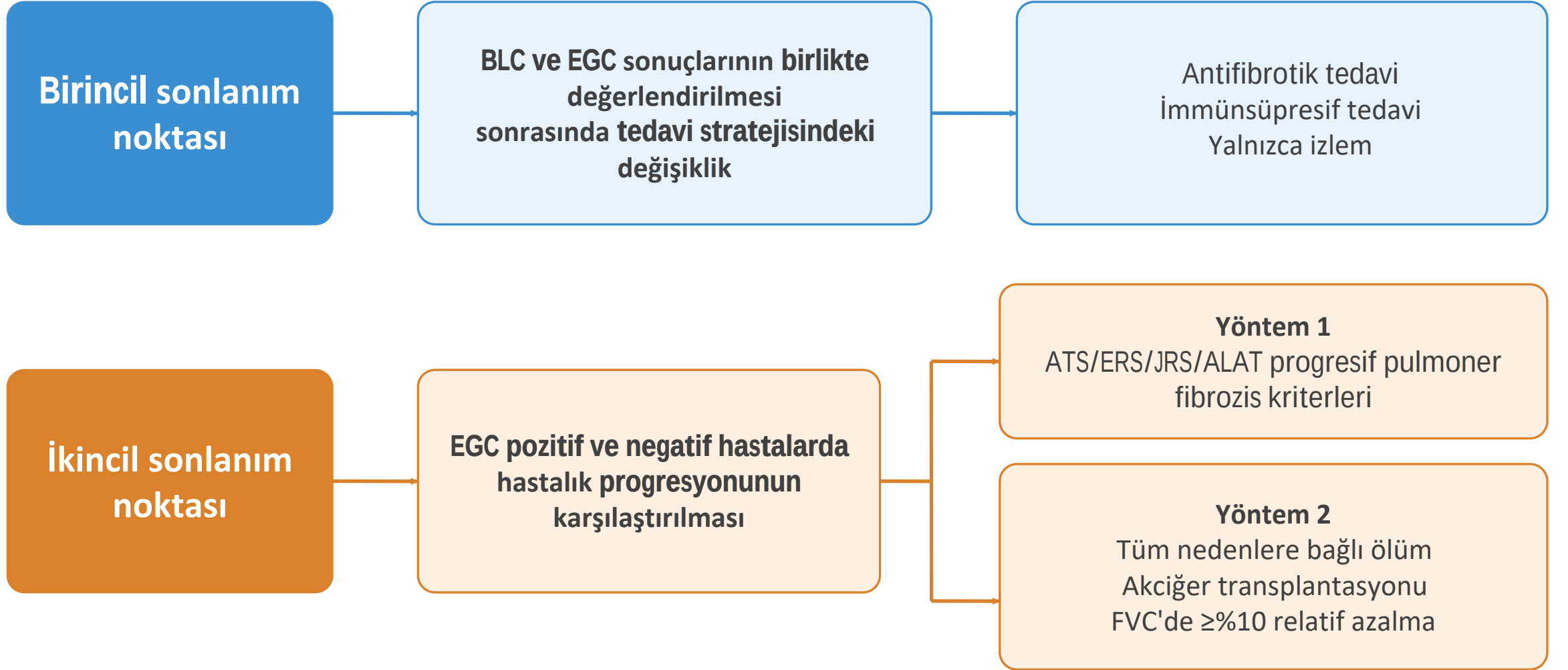
- Solunum fonksiyon testi verilerinin bulunmaması
- En az 18 aylık multidisipliner takip verisinin bulunmaması

GEREÇ VE YÖNTEM

- Başlangıçta **multidisipliner ekip** tarafından klinik-radyolojik bulgular incelenmiş; tanı ve tedavi planları kaydedilmiş
- Transbronşiyal kriyobiyopsi ve Envisia Genomik Sınıflandırıcı (EGC) ile **genomik analiz ve histopatolojik tanı**
- BLC ve EGC sonuçları **multidisipliner ekip** tarafından birlikte değerlendirilerek tanı ve tedavi kararları oluşturulmuş



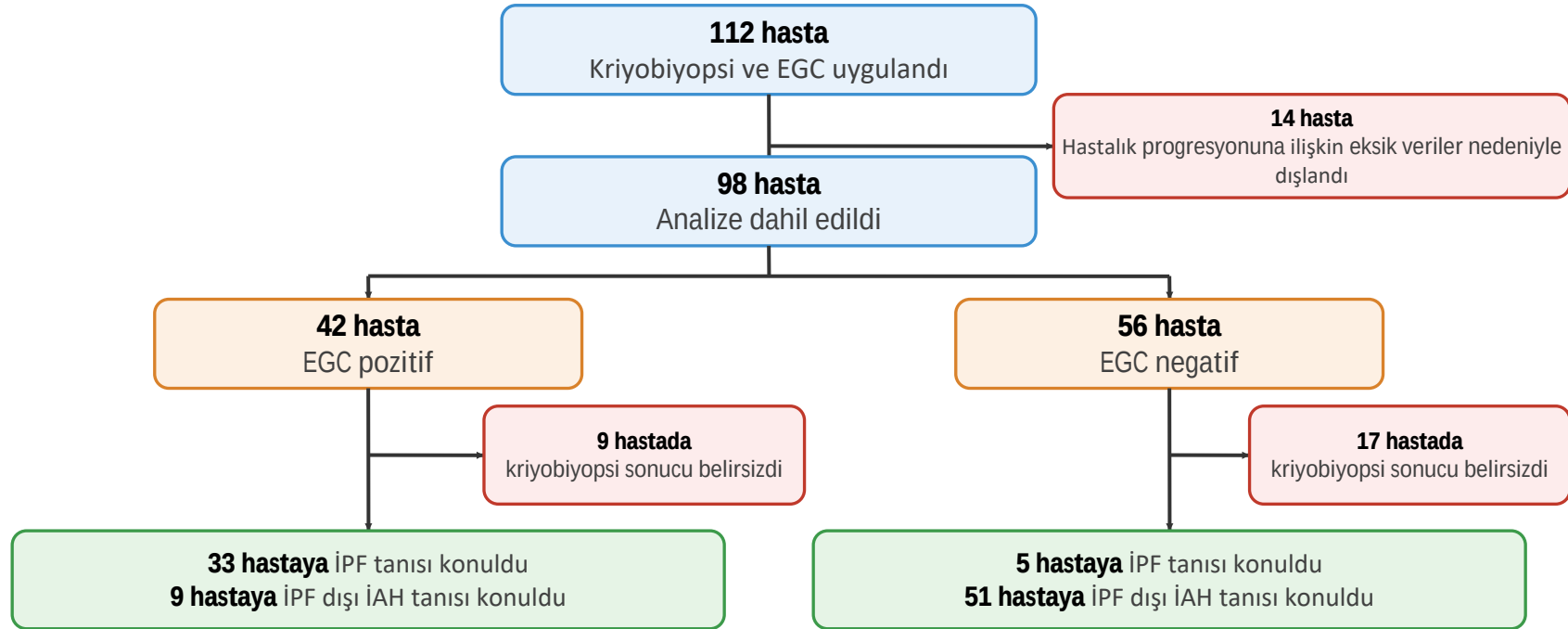
GEREÇ VE YÖNTEM



İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuş
- Normal dağılım Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiş
- Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t-testi, Mann–Whitney U ve Ki-kare testi kullanılmış
- Tedavi öncesi ve sonrası kararlar McNemar testi ile karşılaştırılmış
- Hastalık progresyonu Kaplan–Meier eğrileri ve Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiş
- $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş

BULGULAR



BULGULAR

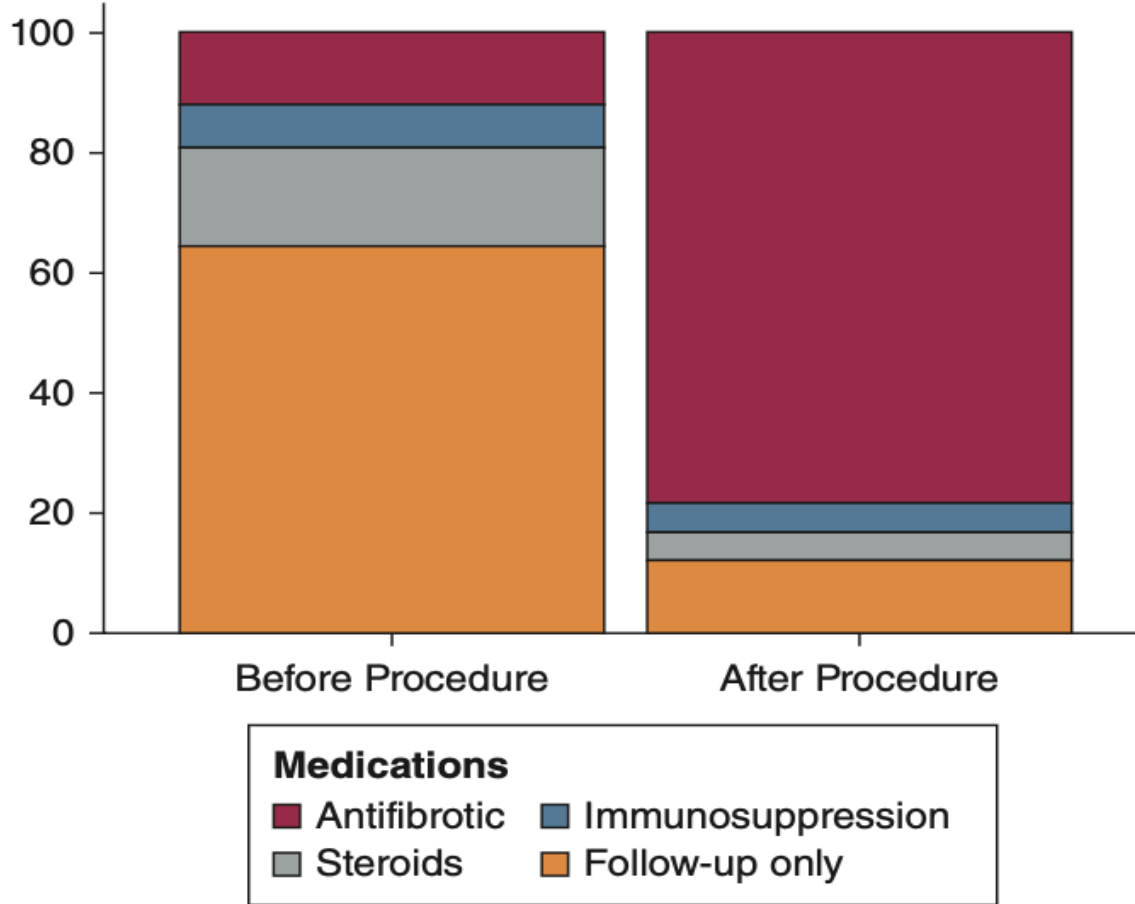
Değişken	EGC pozitif (n = 42)	EGC negatif (n = 56)	p değeri
Başlangıç özellikleri			
Yaş (yıl)	71 ± 8	61 ± 11	<0,001
Erkek cinsiyet	28 (66,7)	32 (57,1)	0,34
VCRT paterni			
Olası UIP	12 (28,6)	6 (10,7)	0,02
Belirsiz UIP	30 (71,4)	39 (69,9)	0,85
Alternatif tanı	0 (0)	11 (19,6)	<0,001
Solunum fonksiyonları			
FVC (% beklenen)	72 ± 15	74 ± 16	0,28
DLCO (% beklenen)	52 ± 15	53 ± 16	0,75
Aktif veya eski sigara kullanımı	28 (66,7)	36 (64,3)	0,81
Histopatolojik tanı			
UIP	26 (61,9)	8 (14,3)	<0,001
Nonspesifik interstisyel pnömoni	1 (2,4)	13 (23,2)	<0,001
Hipersensitivite pnömonisi	3 (7,1)	1 (1,8)	AD
İnterstisyel fibrozis	9 (21,4)	21 (37,5)	0,02
Diğer İAH	1 (2,4)	5 (8,9)	AD
Tanısal olmayan	2 (4,8)	5 (8,9)	AD
Sarkoidoz	0 (0)	3 (5,4)	AD

BULGULAR-Kriyobiyopsi ve EGC sonrası MDT tanıları

Değişken	EGC pozitif (n = 42)	EGC negatif (n = 56)	p değeri
Kriyobiyopsi ve EGC sonrası MDT tanısı			
İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)	33 (78,6)	5 (8,9)	<0,001
İdiyopatik olmayan pulmoner fibrozis	9 (21,4)	51 (91,1)	<0,001
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi	4 (44)	4 (7,8)	—
İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni	1 (11)	13 (25,5)	—
Sınıflandırılmayan İAH	2 (22)	17 (33)	—
Bağ dokusu hastalığı ilişkili İAH	1 (11)	9 (17,6)	—
Sarkoidoz	0 (0)	3 (5,9)	—
Diğer İAH	1 (11)	5 (9,8)	—

BULGULAR – TEDAVİ STRATEJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Envisia Genomik Sınıflandırıcı pozitif grup (n=42)



Tedavi yaklaşımı	Önce	Sonra	p
Yalnızca takip	%64,3	%11,9	<0,001
İmmünsüpresif tedavi	%23,8	%9,5	0,06
Antifibrotik tedavi	%11,9	%71,4	<0,001

- 42 hastanın 32'sinde (%76,2) tedavi stratejisi değişmiş
- Antifibrotik tedavi kullanımı belirgin artmış

BULGULAR – TEDAVİ STRATEJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

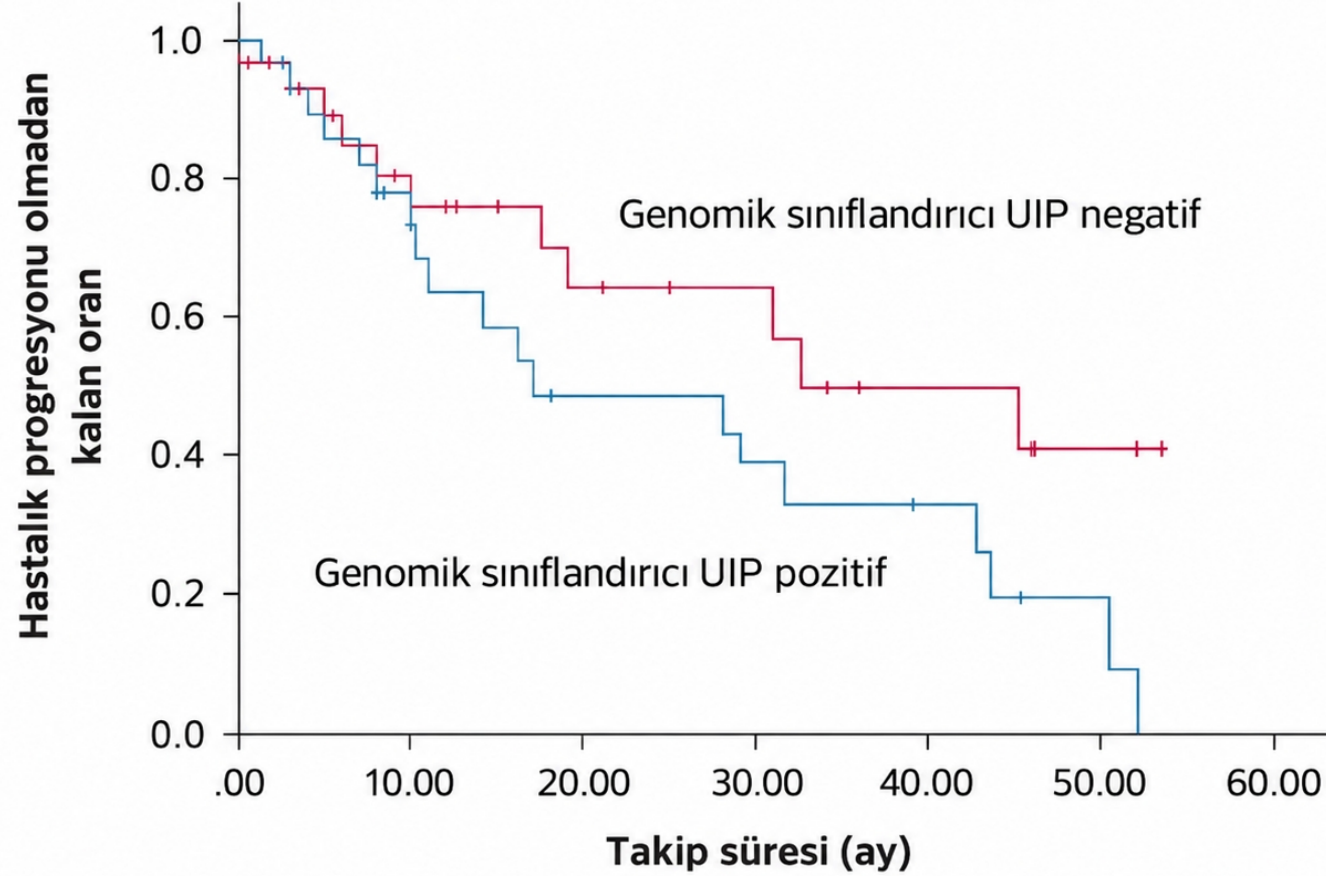
Envisia Genomik Sınıflandırıcısı negatif grup (n=56)

Tedavi yaklaşımı	Önce	Sonra	p değeri
Yalnızca takip	%69,6	%32,1	<0,001
İmmünsüpresif tedavi	%26,8	%51,8	<0,001
Antifibrotik tedavi	%3,6	%16,1	0,02

- 56 hastanın 39’unda (%69,6) tedavi stratejisi değişmiş
- İmmünsüpresif tedavi kullanımındaki artış görülmüş

EGC pozitif grupta antifibrotik tedavi, EGC negatif grupta ise immünsüpresif tedavi kullanımındaki artış ön plana çıkmıştır

Hastalık progresyonu (Yöntem 1)-PPF Kriterleri

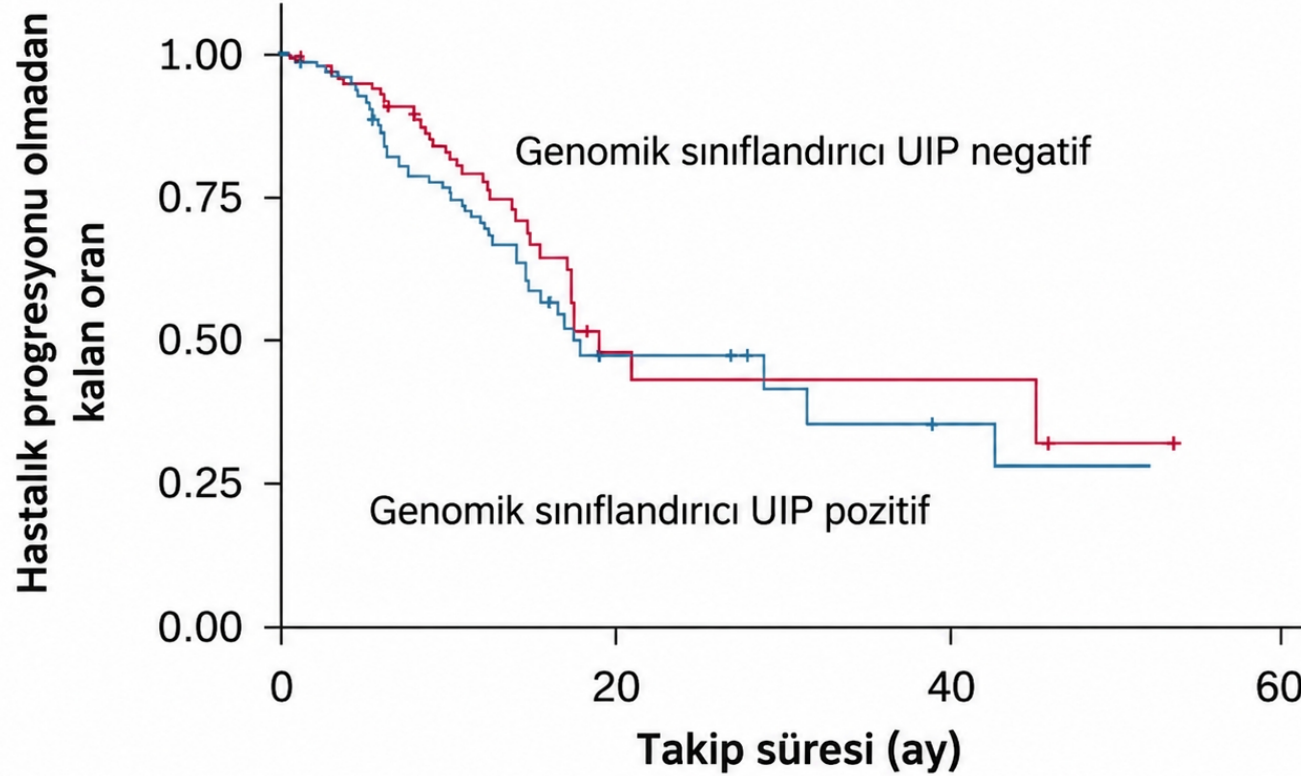


- EGC pozitif grupta progresyon eğilimi daha yüksek
- EGC pozitif ve negatif gruplar arasında hastalık progresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış

Risk altındaki hasta sayısı (n):							
UIP negatif	56	31	11	8	5	2	
UIP pozitif	42	30	9	7	5	1	

HR: 1,4 (%95 GA: 0,4–4,2) (p=0,55)

Hastalık progresyonu (Yöntem 2)

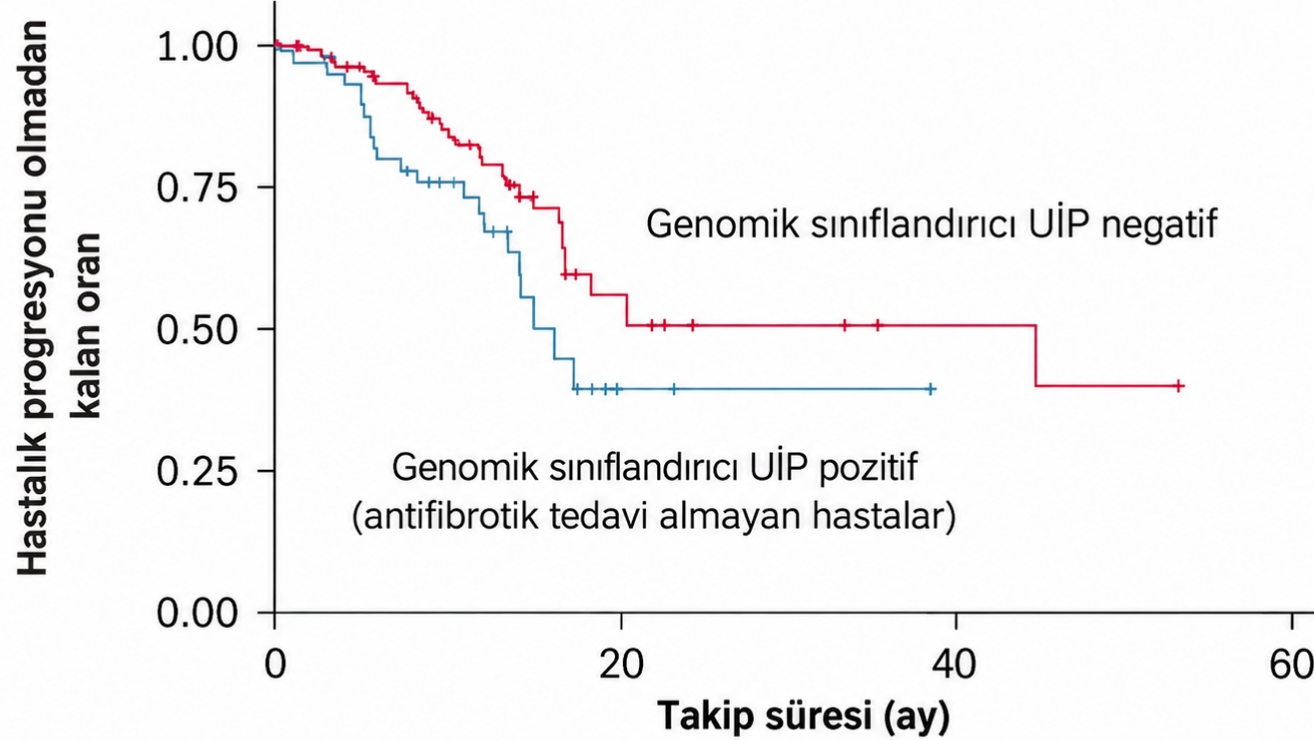


- Mevcut çalışma kohortuna önceki kohorttan hastalar da eklenerek daha geniş bir hasta grubu değerlendirilmiş
- EGC pozitif ve negatif gruplar arasında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış

Risk altındaki hasta sayısı (n):			
UIP negatif	124	11	5
UIP pozitif	143	9	5

HR: 1,3 (%95 GA: 0,8–2,1) (p=0,29)

BULGULAR – Antifibrotik Tedavi Almayan EGC Pozitif Hastalarda Progresyon



Risk altındaki hasta sayısı (n):			
UIP negatif	124	11	5
UIP pozitif	48	7	2

HR: 1,8 (%95 GA: 0,99–3,4) (p=0,053)

- Antifibrotik tedavi almayan EGC pozitif hastalarda, EGC negatif gruba kıyasla hastalık progresyonu eğilimi daha yüksek bulunmuş
- İstatistiksel anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı değil

Chaudhary S, Weigt SS, Ribeiro Neto ML, et al. Interstitial lung disease progression after genomic usual interstitial pneumonia testing. Eur Respir J. 2023;61(4):2201245. doi:10.1183/13993003.01245-2022

TARTIŞMA

- EGC ve bronkoskopik kriyobiopsinin birlikte kullanılması, İAH tanısında multidisipliner değerlendirmeye katkı sağlamıştır
- EGC pozitif hastaların %78,6'sına İPF tanısı konulmuştur
- EGC pozitif hastaların %76,2'sinde tedavi stratejisi değişmiştir
- EGC pozitif grupta antifibrotik tedaviye yönelim, negatif grupta ise immünsüpresif tedavi kullanımında artış ön plana çıkmıştır

TARTIŞMA – Tedavi Kararlarına Etkisi

- Lasky ve ark. (2022), EGC sonuçlarının klinisyenlerin antifibrotik tedavi önerilerini etkilediğini göstermiştir
- EGC bilgisinin aşamalı sunulduğu değerlendirilmede antifibrotik tedavi önerileri %36 artmışken, eş zamanlı sunulduğu değerlendirilmede ise %11 artmıştır
- Mevcut çalışmada BLC ve EGC'nin birlikte değerlendirilmesi sonrasında antifibrotik tedavi kullanımında belirgin artış saptanmıştır
- Bulgular, moleküler sınıflandırmanın tanısal değerlendirmenin ötesinde tedavi kararlarıyla da ilişkili olabileceğini desteklemektedir

TARTIŞMA – EGC ve Hastalık Progresyonu

- Chaudhary ve ark. (2023), EGC pozitifliği ile hastalık progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterememiştir
- Mevcut çalışmada da her iki progresyon tanımına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır
- Antifibrotik tedavi almayan EGC pozitif hastalarda daha yüksek progresyon eğilimi izlenmiştir
- Bu bulgu, EGC'nin olası prognostik değerinin daha geniş çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir

TARTIŞMA – Klinik Önemi

- UIP paterni yalnızca İPF'ye özgü değildir; diğer fibrotik İAH'larında da görülebilir
- Bu nedenle tanısal yaklaşımda yalnızca UIP varlığının değil, hastalığın klinik bağlamının da değerlendirilmesi gerekir
- BLC ve EGC'nin birlikte kullanımı, belirsiz İAH olgularında multidisipliner tanı ve tedavi kararlarını destekleyebilir
- Bununla birlikte EGC'nin bağımsız tanısal katkısı ve prognostik değeri konusunda ek kanıtlara ihtiyaç vardır

TARTIŞMA-Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Retrospektif tasarımı, sınırlı örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresi
- EGC ve kriyobiopsinin birlikte uygulanması nedeniyle her iki yöntemin tanı ve tedavi kararlarına bağımsız katkıları ayırt edilememiştir
- Antifibrotik tedavi kullanımındaki değişiklikler progresyon analizlerini etkilemiş olabilir

SONUÇ

- Envisia Genomik Sınıflandırıcı ve bronkoskopik kriyobiopsinin birlikte kullanılması, tanısı netleştirilemeyen interstisyel akciğer hastalarında multidisipliner tanısal değerlendirmeye katkı sağlayabilir
- EGC pozitifliği, multidisipliner değerlendirme sonrası İPF tanısı ve antifibrotik tedavi kullanımındaki artış ile ilişkili bulunmuştur
- EGC pozitif hastaların %76,2'sinde tedavi stratejisi değişikliği bildirilmiştir
- EGC pozitif ve negatif hastalar arasında hastalık progresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır

**“EFENDİLER, YARIN
CUMHURİYETİ
İLAN EDECEĞİZ”**

K. Atatürk

28.10.1923

