



Kanserde Bireyselleştirilmiş Tedavilere Genel Bakış

A General Overview of Personalized Cancer Medicine

Şuayib Yalçın¹, Ebru Sarı²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

İnsan genom projesinin açıklanması ile birçok tümörün gelişimde rol alan önemli yollar ve moleküller keşfedilmiş, bu moleküllerden sorumlu genlerin tesbiti ile kanser tedavisinin bireyselleştirilmesi yönünde önemli adımlar atılmıştır. Bireyselleştirilmiş tedavilerde amaç hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, bu tedavilerden fayda görecektir hastaların seçiminde yararlı olacak biyobelirteçlerin kullanımı, bu yolla hastaya en yüksek etkinlik ve en az yan etkiye sahip ideal tedavinin uygulanmasıdır. Bu yazıda sık karşılaşılan kanserlere yönelik bireyselleştirilmiş tedavilerden bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kanser, bireyselleştirilmiş tedavi, hedefe yönelik tedaviler

Abstract

The results of the Human Genome Project have enabled researchers to identify the molecular features and major pathways that are responsible for tumour development. This has led to major progress in the personalised cancer treatment. The main goal of personalised cancer management is to select patients who will benefit from targeted therapies based on the results of biological or molecular tests of the individual tumour. In this review, personalised treatment modalities in frequent cancers are discussed.

Keywords: Cancer, personalized treatment, targeted therapies

Giriş

GLOBOCAN verilerine göre 2012 yılında dünyada toplam 14,1 milyon yeni kanser olgusu gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. Bugün dünyada yaklaşık 32,6 milyon kişi kanser tanısı ile yaşamaktadır. Dünya'da en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide (%8,8) kanserlerinden gerçekleştiği bilinmektedir. Dünyada yaşa bağlı kanser insidansı erkeklerde kadınlara göre %25 daha fazladır, erkekte yüz binde 205 iken kadında yüz binde 165'tir. Kadınlarda meme, tiroid, kolorektal,

erkeklerde akciğer, prostat ve mesane kanseri en sık olarak izlenir (1). Türkiye'de ise kanser sıklığı dünya ve dünyanın gelişmekte olan ülkeleriyle benzerlikler göstermektedir. Türkiye'de 2009 yılında yaşa standardize edilmiş kanser hızı erkeklerde yüz binde 269,7, kadınlarda ise yüz binde 173,3'dür. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat iken, kadınlarda en sık görülen meme kanseridir. Meme kanseri kadınlarda görülen her 4 kanserden birisi olmaya devam etmektedir (2). Kanser sıklığında görülen artış yanında kanser tedavisinde de belirgin gelişmeler olmakta ve son yıllarda kanserden kurtulma oranı özellikle Batı'da artmakta ve yaşam süresi uzamaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Şuayib Yalçın, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 467 30 30 **E-posta:** suayibyalcin@gmail.com

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

Kanser tedavisinde genel yaklaşım cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilere sistemik kemoterapinin eklenmesidir. Bu yolla farklı kanser türlerinde benzer tedavi rejimleriyle tüm hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır. Buna karşılık son yıllarda kanser tedavisinde hastaya ve tümöre spesifik bireyselleştirilmiş bir tedavi sunma şansı yakalanmaya başlanmıştır. Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve bu tedavilerden fayda görecektir ve görmeyecek kişilerin seçiminde bazı biyobelirteçlerin kullanımı ile son zamanlarda kanser tedavisinin bireyselleştirilmesi yönünde önemli adımlar atılmıştır.

Doğal olarak tedavi seçiminde en önemli kriter hastalığın evresidir, çünkü prognoz temelde hastalığın evresi ile ilişkidir. Ancak aynı evrede olmasına rağmen aynı kanser türü farklı bireylerde çok farklı seyredabilmektedir. Burada temel farklar tümörün moleküler özellikleri olabileceği gibi hastanın immün sistemi de olabilir. Bu amaçla tedavinin, hastalığın klinikopatolojik ve moleküler özelliklerine ve hatta ilacın hastanın metabolizması ve eliminasyonuna göre seçilmesini bireyselleştirilmiş veya kişiselleştirilmiş tedaviler olarak isimlendirilmektedir. Yani bireyselleştirilmiş tedavi ile doğru ilacı, doğru dozda, doğru hastaya, doğru zamanda vermek hedeflenmektedir. Bireyselleştirilmiş tedavi, kanser tedavisinde yeni bir çığır açmıştır.

Bireyselleştirilmiş Tedavinin Getirdikleri

Bireyselleştirilmiş tedavinin temelini biyobelirteçler oluşturmaktadır. Yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi, onların taşıdıkları klinik değerin anlaşılması, ne zaman nerede kullanılacağına tespiti uzun zaman almaktadır. En değerli biyobelirteçler, sağlıklıyı predikte eden, yüksek risk gruplarını belirleyen ve belirli bir tedaviden görülecek faydayı öngörenlerdir. Geleneksel kemoterapi veya radyoterapinin etki mekanizmasında vücutta kanser hücreleri dışında hızlı bölünme özelliğine sahip diğer hücreler de zarar görür ve bu durum tedaviye bağlı belli başlı yan etkilere sebep olur. Oysa hedefe yönelik tedaviler kanser hücresinde saptanan bir mutasyon veya genetik yolak üzerinden kanser hücresine spesifik etki gösterir. Ancak normal hücrelerde de belirli organlara spesifik olarak bu yollarda benzer moleküler etki oluşabilir ve bu durum sonucunda klasik kemoterapiye bağlı

yan etkilerden farklı hedefe yönelik ajanlara bağlı gelişebilecek yeni yan etki profilleri tanımlanmıştır.

Kişiselleştirilmiş Tedavi Amaçları

1. Tedaviden fayda görecektir grubu belirlemek (pozitif biyobelirteç).
2. Tedaviden fayda görmeyecek hastaları belirlemek (negatif biyobelirteç).
3. Cerrahi sonrası nüks riski yüksek veya düşük grubu belirlemek.
4. Tedaviden yan etki görecektir grubu belirlemek.

Ayrıca günümüzde geliştirilen yeni tedavilerin yüksek maliyetleri göze alındığında tedaviden fayda görecektir hastaların tespiti sayesinde sağlık harcamalarının azaltılması yolunda önemli adımlar atılmakla birlikte ancak yeni teknolojilerin yüksek maliyeti günümüzde bunun pek mümkün olmadığını göstermektedir. Hatta her yeni ajan ve onun etkin olacağı hastayı seçmede kullanılacak yöntemler şimdilik çok yüksek maliyettedir.

Bireyselleştirilmiş tedavi tarihine bakılacak olursa, ilk hedefe yönelik tedavi bundan 100 yıldan uzun zaman önce meme kanserinde hormonal tedaviye yanıtın östrojen reseptörü ihtiva eden tümörlerde ortaya çıktığının gözlenmesi ile olmuştur (3). Son yıllarda gelişen tümör antijenlerine karşı monoklonal antikorların üretimi, imatinibin kronik myeloid lösemide kullanımı ile bu gelişmeler hız kazanmış ve insan genom projesinin açıklanması ile bir çok tümörün gelişimde rol alan önemli yollar keşfedilmiş ve bu moleküllerden sorumlu genlerin tespitiyle günümüzde bireyselleştirilmiş tedaviler rutin klinik kullanımımıza girmiş ve halen gelişmeler devam etmektedir (4,5).

Sık Karşılaştığımız Kanserlerde Bireyselleştirilmiş Tedavi Örnekleri

Meme Kanseri

Bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulandığı kanserler arasında meme kanseri en önde yer almaktadır. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanılan ilk hedefe yönelik tedavidir (6). Tamoksifen östrojen antagonistidir ve östrojen reseptörüne bağlanacak östradiolün yerini alarak meme kanser hücrelerindeki mitojenik aktivitesini inhibe eder (7). Yani östrojen reseptörü pozitif tümörlerde etkindir. Androjenden östrojene dönüşümü gerçekleştiren aromataz

enzimini inhibe eden aromataz inhibitörleri de postmenopozal kadınlarda düşük östrojen seviyesini baskılamada başarıyla kullanılır (8). Postmenopozal kadınlarda hormon reseptör pozitif meme kanserinde adjuvan ve metastatik evrede aromataz inhibitörleri tercih edilirken, premenapozal hastalarda tamoksifen kullanılır (9,10). Bunun dışında yine meme kanserinin erken evresinde tümörün çapı, lenf nodu tutulumu olup olmadığı, tümörün lokalizasyonu tedavi seçimini etkilemektedir. Hatta meme koruyucu cerrahide memenin durumu bile tedavinin seçiminde belirleyici olabilmektedir. İleri evrede menopoz, hormonal ve HER-2 ifade durumları dışında, hastalığın yayılım paterni de tedavi seçiminde etkilidir. Örneğin sadece kemik ve yumuşak doku metastazı olan hastalarda hormonal tedaviler daha öncelikli tercih edilebilmektedir. Bunun dışında her kanser türünde olduğu gibi, hastalığın özellikleri dışında uygulanacak tedavilerin nitelikleri de hastanın durumuna göre belirleyici olabilmektedir. Örneğin hastanın yaşı, performans durumu ve yandaş hastalıklar ve hastanın tercihleri, var olan tedavi seçenekleri arasında hangisinin seçilmesi gerektiği konusunda yol gösterici olabilmektedir. Bu klasik klinikopatolojik özellikler dışında meme tümöründe HER-2 ifade durumuna göre bu moleküle karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan trastuzumab ile başlayıp bu yolak üzerinde farklı noktaları hedefleyen pertuzumab, lapatinib gibi moleküller ve TDM1 gibi hedef ajan-kemoterapötik kombinasyonları geliştirilmiştir (11-14). Bu hedefe yönelik ajanların yararı önce metastatik hastalıkta gösterilmiş, daha sonra hastalığın erken evrelere taşınmaya başlanmıştır (örn: trastuzumab ve pertuzumab) (15,16). Bu nedenle tüm meme kanserlerinin yaklaşık %30'unu içeren bu grubun tespiti için tanı anında östrojen ve progesteron reseptör (ER ve PR) ifadesine ek olarak HER-2 ifadesi de immünohistokimya ve FISH gibi yöntemlerle mutlaka tespit edilmekte ve tedavi ona göre şekillenmektedir.

Meme kanserinde moleküler sınıflama immünohistokimyasal testler ve gen analizleri ile yapılmaya başlanmıştır. Sonuçta histopatolojik özelliklerden farklı bir moleküler sınıflama (Luminal A, Luminal B, HER2 zengin, bazal subtip, normal meme-benzeri alt tipler) geliştirilmiştir (17). Ayrıca Oncotype Dx ve MammaPrint gibi tümördeki genetik bilgiyi

kullanan kompleks diagnostik testler sayesinde erken evre hastalarının kemoterapiden görecekları faydayı öngörmek ve cerrahi sonrası uzak metastaz geliştirme riskini belirlemek mümkün olabilmektedir. Bu gibi testler sayesinde hastaların hastalık rekürrens riskleri belirlenerek hangi hastaya sadece hormonal tedavinin yeteceği belirlenmiş olacak ve hastalar kemoterapinin istenmeyen yan etkilerinden korunmuş olacak ya da hangi hastaya daha agresif bir tedavinin verilmesi gerektiği belirlenecektir (18,19).

Meme kanseri riskini arttıran bazı herediter genler tespit edilmiştir (BRCA1 ve BRCA2). BRCA ilişkili gelişen tümörlerde yine hedefe yönelik ajanlar olan PARP inhibitörleri ve yine bu tümörlerde DNA tamir eden ajanlarla iyi sonuçlar alınmaktadır (20).

Akciğer Kanseri

Bireyselleştirilmiş tedavide bir diğer gelişme ise akciğer kanserinde gözlenmiştir. Başlangıçta sadece histolojik olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak tedavi yaklaşımları yapılırken, özellikle küçük hücreli dışı kanserlerin tedavisinin de alt gruplara göre özelleştirilmesinin adımları atılmıştır. Buna göre öncelikle bu kanserler yassı hücreli veya yassı hücreli olmayan şeklinde histolojik bir sınıflandırmaya tabii tutulmuştur. Buna göre gemsitabin tabanlı tedaviler daha çok yassı hücreli kanserde birinci basamakta tercih edilirken, pemetrekset tabanlı rejimler adenokarsinom başta olmak üzere yassı hücreli olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılmaktadır. Doksetel ve paklitaksel ise her iki grupta da benzer etkilidir. Akciğer adenokanserlerinin tedavisindeki en önemli gelişme ise EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (Erlotinib ve gefitinib) ile ilgili olarak başlamıştır (21,22). İlk çalışmaların detaylı incelenmesi sonucu özellikle hiç sigara içmemiş, uzak doğulu ve kadın hastalarda belirgin etkilerinin ortaya konmasından sonra, bu alt grubun detaylı incelenmesi sonucu EGFR tirozin kinazlara duyarlı (EGFR exon 19 delesyonu, exon 21 L858R mutasyonu) ve dirençli mutasyonların varlığı ortaya çıkmıştır (23). Bu gelişmenin ardından akciğer kanserinde çok sayıda yeni moleküler hedef saptanmış ve daha yeniler de keşfedilmeye devam etmektedir. Duyarlı EGFR gen mutasyonları akciğer adenokanseri tanılı hastaların yaklaşık yüzde 10'unda görülmekte ve bu hastaları tirozin kinaz inhibitörlerine

duyarlı hale getirmektedir. Asyalı hastalarda EGFR mutasyon oranları %50'lere kadar yükselebilmektedir (24). Erlotinib ve Gefitinibin ardından afatinib de duyarlı EGFR mutasyonlu hastaların tedavisinde yerini almıştır (25). Hatta bu dinamik süreç tedavi altında gelişen dirençten yeni mutasyonların sorumlu olduğunun saptanması ile devam etmekte ve bu yeni mutasyonlara da etkili olabilecek yeni hedefe yönelik ajanlar geliştirilmektedir. Örneğin EGFR tirozin kinaz inhibitörü tedavisi altında gelişen direncin %50'sinden EGFR geninde edinilmiş T790M mutasyonun sorumlu olduğu bulunmuş ve yeni kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin bu mutasyon taşıyıcılarında daha etkili olabildiği gösterilmiştir (26). Daha sonra ALK gen rearanjmanı, ROS-1 rearanjmanı, BRAF V600E mutasyonu, MET amplifikasyonu, HER-2 mutasyonu, RET rearanjmanı, KRAS mutasyonlarının saptanması ve bu hedeflere yönelik yeni ajanların keşfi ile süreç devam etmektedir. Ancak bu farklı genetik biyobelirteçlerin herbirinin tespiti için farklı standart moleküler yöntemler önerilmektedir. Bu durumda özellikle akciğer kanseri hastalarında bu testleri tek tek yapmak doku yetersizliğini karşımıza çıkarmaktadır. Bu sorun birçok genin bir arada sekanslandığı "Next Generation Sequencing" (NGS) (Yeni nesil dizileme) yöntemi ile aşılabilmektedir. ALK gen rearanjmanı bulunan akciğer adenokarsinomlarında krizotinib ile yüksek yanıt oranları ve sağkalım süreleri elde edilmiştir (27). Yine bu grup hastada Seritinib, Alektinib gibi etkili yeni ajanlar bulunmuştur. Malign melanomda etkinliği gösterilen BRAF inhibitörleri yine BRAF mutasyonlu akciğer kanseri hastalarında da etki göstermiş, sonuçta histolojik tanıdan bağımsız moleküler düzeyde saptanan driver mutasyonları hedef alınarak aynı ajanlar farklı kanserlerin tedavisinde kullanılmıştır. Yine ROS-1 rearanjmanında krizotinib, MET amplifikasyonunda krizotinib, HER-2 mutasyonu varlığında trastuzumab veya afatinib, RET rearanjmanında Kabozantinibin etkinliği gösterilmiştir (28-32). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde en sık rastlanan mutasyon %25 oranı ile KRAS mutasyonudur. Henüz rutin kliniğe yansımış bir hedef ajan olmamakla birlikte MEK inhibitörleri ile yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermektedir (33).

İmmünoterapide de akciğer kanserinde önemli gelişmeler katedilmiştir. Etyopatogenezinde çok

sayıda mutasyonların rol aldığı diğer kanserlerde olduğu gibi immünoterapi akciğer kanseri içinde çok büyük bir umut vadetmektedir. Akciğer kanseri hızla fatal seyredebilecek bir hastalıktan kronik bir hastalık süreci ile seyrederek duruma gelebilecektir. Bir PD-1 inhibitörü olan Nivolumab ile ikinci sıra tedavide dozetaksele karşı hem skuamoz hücreli karsinomda, hem de nonskuamoz hücreli karsinomda sırasıyla %41 ve %27 sağkalım avantajı elde edilmiştir (34,35). Malign melanomda olduğu gibi hangi hastalarda immünoterapinin daha etkili olacağı konusunda çalışmalar devam etmektedir. Nivolumab ikinci basamak çalışmalarının birinde yanıt açısından PDL-1 ekspresyonu ile bir ilişki saptanmazken, diğerinde en yüksek PDL-1 ekspresyonu gösteren grupta en yüksek fayda gözlenmiştir (34,35). İmmünoterapiden EGFR inhibitörlerinin aksine sigara ile ilişkili akciğer kanserli hastaların genel olarak daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır.

Malign Melanom

Bireyselleştirilmiş tedavilerin en başarılı örneklerinden biri de malign melanomda görülmüştür. Bu kanserin yüksek immünojenitesi nedeni ile immünoterapiden fayda gördüğü bilinmekteydi. Ancak interlökin-2'nin son derece toksik olması ve interferonun ve kemoterapinin ise kısıtlı etkililiği bu kanserin mortalitesini ön plana çıkarmıştır. Ancak günümüzde BRAF V600E mutasyonun gösterilmesi ve bu alt grupta etkili BRAF inhibitörlerinin (Vemurafenib, Dabrafenib) geliştirilmesi ile ciddi yanıt oranları elde edilmiş fakat gelişen direnç sonucu uzun süreli sağkalımlar elde edilememiştir (36). Takiben bu direnci kırma yolları araştırılmış ve BRAF inhibitörü ve MEK inhibitörleri kombine olarak kullanılmıştır (37). Günümüzde immünoterapiler malign melanomda gözlenen kalıcı uzun süreli yanıtlarla gündeme oturmuş ve birçok kanser türünde çalışmaları devam etmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörü olan ipilimumab (Anti-CTLA4) ve ardından "Programmed cell death-1" (PD-1) inhibitörleri (Nivolumab, Pembrolizumab) ile çok iyi sonuçlar alınmıştır (38-40). Anti "PD Ligand-1" (PDL1) inhibitörleri (Atezolizumab) ile de erken faz çalışmalar devam etmektedir. Hatta etkiyi güçlendirmek için kombine immünoterapiler ve immünoterapiye yanıtı predikte edecek biyobelirteçler (PDL1 ekspresyonu) belirlenmeye çalışılmıştır (41). Bu

yeni tedavi seçenekleri ile bu tedavilerle görülen klasik kemoterapi yan etkilerinden farklı yan etki profilleri ortaya çıkmıştır. Örneğin Vemurafenibe bağlı gelişen deri skuamöz hücreli karsinomu. Kanser tedavisinde kullanılan bir ilacın yeni bir kanser gelişimine neden olması korkutucu olmakla birlikte, ölümcül bir kanserde sağladığı fayda yanında lokal tedavisi mümkün bir deri skuamöz hücreli karsinom kabul edilebilir bir yan etki olarak görülmektedir. Ayrıca immünoterapilerle gelişen çeşitli otoimmün hastalıklar takibi ve seyri ciddi, hayati tehdit yaratabilecek potansiyel olumsuz yan etkilere sebep olabilir (Otoimmün hepatit, gastroenterit gibi).

Gastrointestinal Sistem Kanserleri

Tedavinin bireyselleştirilmesiyle ilgili önemli alanlardan biri de farmakogenetik yani ilaçların farklı kişilerde ortaya çıkan metabolizma farklarından kaynaklanan farklı etkinlikleridir. Örneğin gastrointestinal sistem tümörlerinde sık kullanılan bir ajan olan 5-Flourourasil metabolizma farklarına yol açabilen timidilat sentaz ve dehidropirimidin dehidrogenaz (DPD) enziminde kişilerarası gözlenen varyasyonlar nedeniyle etkinlik ve toksisitede farklar görülebilmektedir (42,43). İrinotekan uridine difosfat (UDP)-glukroniltransferaz genindeki polimorfizmler aktif irinotekan metabolitin eliminasyonunda azalmaya yol açarak toksisitenin artmasına neden olmaktadır (44). Bunların dışında 3. evre kolon kanserinde adjuvant tedavi standart iken ve tedaviden fayda görecektir veya görmeyecek hasta seçiminde henüz istenilen düzeyde bir bireysel tedavi yaklaşımı yok iken, adjuvant kemoterapiden genel olarak sınırlı fayda gören evre 2 hastalarda kişisel tedavi seçiminde daha fazla kriter tanımlanmıştır. Örneğin evre 2 kolon kanserinde T4 tümör olması, 10 lenf nodu ve altında örnekleme yapılması, kolonda obstrüksiyon ve/veya perforasyon olması, kötü diferansiye tümör olması, mikrosatellit stabil olması veya mikrosatellit instabilitenin (MSI) olmaması veya düşük olması adjuvant tedavi seçiminde klinikopatolojik önde gelen kriterler iken, evre 3'de sadece 70 yaş ve üzerinde adjuvant tedavide okzaliplatin verilmesinin genel olarak ek katkı sağlamadığı bilgisi vardır. Ancak bu konuda bile hastanın diğer klinik verileriyle birlikte karar verilmesi uygun olmaktadır. Evre 2 kolon kanserinde tümörde MSI tespiti hem iyi sağkalım

için prognostik, hem de adjuvan 5-Flourourasil fayda görmeyecek bir hasta grubunun tespitinde prediktif değer taşır (45). Meme kanserinde olduğu gibi kolon kanserinde de risk gruplarını belirlemede prognostik ve prediktif değer taşıyan multigen analiz sistemleri geliştirilmiştir (örn: Oncotype Dx colon, ColoPrint, ColDx) (46-48).

Metastatik kolon kanserinde vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) hedefli tedaviler ve ardından epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hedefli tedavilerin kombine kemoterapilere eklenmesi ile son yirmi yılda metastatik kolorektal kanseri sağkalımı üçe katlanmıştır (49). Tanımlanmış bazı KRAS ve NRAS mutasyonlarının EGFR hedefli monoklonal antikorların (örn: Setuksimab ve Panitumumab) etkinliğinde negatif bir belirteç olarak saptanması tedaviye uygun hasta seçiminde önemli bir adım olmuştur. Bu sayede metastatik kolorektal kanserlerde ilk kez tedaviden fayda görmeyecek bir hasta popülasyonunun tedavi başlanmadan tanımlanması sağlanmıştır. BRAF mutasyonlarının ise genel olarak olumsuz prognoz belirteci olduğu kabul görmektedir. Ancak bir anti-VEGFR ajan olan bevasizumabın etkinliğini predikte edecek bir faktör henüz bulunamamıştır (49). Kolon kanserinde de immünoterapi çalışmaları devam etmektedir ve en çok fayda görecektir grubun çok mutasyon barındırması nedeniyle hipermutasyon gösteren veya MSI yüksek olan grup olacağı tahmin edilmektedir. Yapılan küçük bir ön çalışmada bir PD-1 inhibitörü olan pemrulizumabtan en çok MSI yüksek grubun faydalandığı rapor edilmiştir.

Mide kanserinde HER-2 ifade eden tümörlerde trastuzumabın kemoterapiye eklenmesi ile önemli sağkalım avantajı sağlanmış, ikinci basamak tedavide bir antianjiyotik ajan olan ramisurimab tek başına veya kemoterapiye ek olarak klinik fayda göstermiştir (50-52).

Gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) patogeneğinde rol alan moleküler mekanizmaların anlaşılmasıyla, KIT ve PDGFR inhibitörü olan imatinibin bu tümörlerde gösterdiği üstün başarıyla GIST tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bu hastalarda cKIT ve PDGFR mutasyon durumu tedaviye yanıtı belirlemektedir. Bu hastalarda mutasyon yokluğu tedavi direnci ile ilişkili olup, özellikle cKIT

ekzon 11 mutasyonu imatinibe iyi yanıtı ve daha iyi prognozu göstermektedir. Ekzon 9 mutasyonunda ise daha yüksek doz imatinibin daha etkin olabildiği çalışmalarda ortaya konmuştur. İmatinibe karşı gelişen primer, sekonder direnç ve bunlarda etkili yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin (örneğin sunitinib, regorafenib, pazopanib) kullanımı ile metastatik GIST hastalarında uzun süreli sağkalımlar elde edilmiştir (53). GIST'lerde postoperatif adjuvant tedavinin yararı da gösterilmiştir. Bunun için nüks riski yüksek olan hastalarda adjuvant imatinib kullanımı söz konusudur. Nüks riskinin belirlenmesinde günümüzde en sık olarak AFİP kriterleri kullanılmakta ve tedavi seçiminde mutasyon durumuna ek olarak mutlaka göz önüne alınmaktadır.

Standard kemoteraplere dirençli olduğu bilinen hepatoselüler karsinomlarda fayda sınırlı da olsa bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib ile sağkalım faydası gösterilmiştir (54). Bu hastalarda tedavinin bireyselleştirilmesinde öncelikle kronik karaciğer yetmezliğinin durumunu gösteren Child Pugh sınıflaması en önemli kriter olarak görülmektedir. Bunun dışında altta yatan hepatit durumu da hepatit B, C, alkolik, nonalkolik steatohepatit de göz önünde tutulmaktadır. Daha etkin olabilecek hedefe yönelik ajanlarla çalışmalar devam etmektedir.

Renal Hücreli Karsinom

Son yıllardaki gelişmeler renal hücreli karsinom tedavisinde de çığır açmıştır. Tümör biyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda renal hücreli karsinomda Von-Hippel Lindau (VHL) tümör supresör geninde fonksiyon kaybı saptanmıştır. VHL geninin fonksiyon kaybı sonucu hipoksi ile indüklenen faktörler ve nükleer transkripsiyon faktörlerinde stabilizasyon ve VEGF ve PDGF de içeren birçok transkripsiyon genininde aktivasyon gözlenmektedir (55). Antianjiojenik VEGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleri olan sunitinib ve pazopanib metastatik renal hücreli karsinomda birinci basamak tedaviye yerleşmişlerdir (56-58). Bu ajanlarla gözlenen önemli toksisiteler ve tedaviye yanıt vermeyen bir hasta grubunun da olması nedeniyle prediktif biyobelirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Henüz klinikte kullanılabilecek tedaviye yanıtı predikte edecek bir belirteç saptanamamıştır. Bir tirozin kinaz inhibitörü tedavisi sonrası ikinci sıra tirozin kinaz inhibitörleri (axitinib) ve mTOR inhibitörleri (everolimus) ile etkinlik gözlenmiştir (59,60).

Sonuç

Bireyselleştirilmiş tedaviler hastalara en yüksek etkinlik ve en az yan etkiye sahip ideal tedavinin sağlanmasıdır. Ancak kanser biyolojisi, genom teknolojisi, medikal onkoloji ve enformasyon teknolojilerinin birarada kullanılması çok komplike süreçleri içerir. Yukarıda bahsettiğimiz üzere bir tümörde giderek artan sayıda prognoz ve tedavi ile ilişkilendirilebilecek mutasyonlar saptanmaktadır. Bunlar için ayrı ayrı moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Bu durumda hem zaman kaybı hem de tümör dokusu yetersizliği gibi sorunlar karşımıza çıkabilmektedir. Bu sorunların önüne geçebilecek, ticari olarak ulaşılabilir, günümüz teknolojisinde geliştirilmiş çok sayıda mutasyon ve genetik farklılıklara bir anda bakabilen yeni testler bulunmuştur. Bunlardan bir tanesi "Foundation one"dır. Bu gelişmiş genomik sekanslama yöntemi ile tümörün gelişmesine katkıda bulunabilecek tüm genler analiz edilir ve sonuçları mevcut klinik tedaviler ve devam eden klinik çalışmalarla eşleştiren bir rapor ortaya konur (61). Diğer bir test "Caris Molecular Intelligence" birçok kanıta dayalı teknolojik yöntemi birarada kullanan (immunohistokimya, FISH/CISH, PCR and NGS) solid tümörlerde hastaya ve hastalığa göre farklı menüler sunan bireyselleştirilmiş tedavi önerilerini klinik çalışmalar doğrultusunda yapan bir teknoloji sistemidir (62). Sonuç olarak teknolojinin sunduğu ve sunacağı sonsuz yöntemlerle bireyselleştirilmiş tıp onkoloji dahil tüm tıp bilimlerinde yeni bir çığır açmış, hastaya özel en uygun tedavinin belirlenmesini sağlamada biz hekimlere yol gösterici olmuştur, olacaktır.

Konsept: Şuayib Yalçın, **Dizayn:** Şuayib Yalçın, Ebru Sarı, **Veri Toplama veya İşleme:** Şuayib Yalçın, Ebru Sarı, **Analiz veya Yorumlama:** Şuayib Yalçın, Ebru Sarı, **Literatür Arama:** Şuayib Yalçın, Ebru Sarı, **Yazan:** Şuayib Yalçın, Ebru Sarı, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Si, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. In: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013

- Available from: <http://globocaniarcfr>, accessed on 22/09/2015.
2. İstatistikleri TK. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013. <http://kanser.gov.tr>.
 3. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003;9:1980-1989.
 4. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12:278-287.
 5. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *New Engl J Med* 2003;349:1451-1464.
 6. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008;44:30-38.
 7. Gallo MA, Kaufman D. Antagonistic and agonistic effects of tamoxifen: significance in human cancer. *Semin Oncol* 1997;24(Suppl 1):71-80.
 8. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract* 2007;61:2051-2063.
 9. Bauerschlag DO, Maass N, Schem C. Standard of care and controversies in the adjuvant endocrine treatment of hormone-responsive early breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2014;9:283-286.
 10. Cruz Jurado J, Richart Aznar P, Garcia Mata J, et al. Management of patients with metastatic breast cancer. *Adv Ther* 2011;28(Suppl 6):50-65.
 11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
 12. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
 13. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
 14. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
 15. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-3373.
 16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
 17. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-8423.
 18. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-728.
 19. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1406-1413.
 20. Rios J, Puhalla S. PARP inhibitors in breast cancer: BRCA and beyond. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:1014-1025.
 21. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
 22. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742.
 23. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449.
 24. Hirsch FR, Vignani P, Vici L, et al. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433.
 25. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *Onco Targets Ther* 2013;6:135-143.
 26. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem* 2014;57:8249-8267.
 27. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
 28. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.
 29. Camidge DR. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET amplified nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):8001. Abstract.
 30. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2619-2621.
 31. Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013;31:1997-2003.
 32. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013;3:630-635.
 33. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:38-47.
 34. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.

35. Paz-Ares LG HL, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Am Clin Oncol* 2015;33(Suppl):LBA109. Abstract.
36. Ravnán MC, Matalka MS. Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clinical Ther* 2012;34:1474-1486.
37. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.
38. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723.
39. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.
40. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
41. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017.
42. Mattison LK, Soong R, Diasio RB. Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002;3:485-492.
43. Matsusaka S, Lenz HJ. Pharmacogenomics of fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:811-821.
44. Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, et al. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:695-701.
45. Dotan E, Cohen SJ. Challenges in the management of stage II colon cancer. *Semin Oncol* 2011;38:511-520.
46. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944.
47. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24.
48. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011;29:4620-4626.
49. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer -- an example of personalised medicine in action. *Cancer Treat Rev* 2013;39:592-601.
50. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
51. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
52. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
53. Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)--the next frontiers. *Biocheml Pharm* 2010;80:575-583.
54. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
55. Vasudev NS, Selby PJ, Banks RE. Renal cancer biomarkers: the promise of personalized care. *BMC Med* 2012;10:112.
56. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
57. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
58. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
59. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer* 2014;110:2821-2828.
60. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-4265.
61. www.foundationone.com.
62. www.carismoleculairintelligence.com.