

ONKOLOJİDE BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ STRATEJİLERİ

38.

BÖLÜM

Halis YERLİKAYA¹

GİRİŞ

Kanser, tüm Dünya’da önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedeni olup 2018’de tahmini 9,6 milyon ölüme neden olmuştur. Kansere bağlı ölümler her altı ölümden birini oluşturur. Dünyada Erkeklerde Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri en sık görülürken Meme, kolorektal, akciğer, servix ve tiroid kanserleri kadınlar arasında en yaygın görülmektedir (1). Ülkemizde de kanser sıklığı dünya ve dünyanın gelişmekte olan ülkeleriyle benzerlikler göstermektedir. Kadınlarda Meme ve Tiroid kanseri en sık görülürken, Erkeklerde en sık akciğer ve prostat kanseri görülmektedir (2).

Son yıllarda kanser tedavisinde giderek artan sayıda hedefli moleküller klinik kullanıma girmiş durumdadır. Klinik pratiğimizde hem hastanın hem de tümörün genetik ve/veya patolojik özelliklerine göre tedavi planlanabilmektedir. Kemoterapilere göre daha etkili hem de daha az toksik tedaviler kullanılmaktadır.

Bireyselleştirilmiş tedavi, kanser tedavisinde yeni bir çığır açmış ve hastalar için umut olmuştur. Uzun yıllar boyunca kanser tedavisinde genel yaklaşım cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilere sistemik kemoterapinin eklenmesi şeklinde olmuştur. Bu tedavi modaliteleri ile farklı organlardaki kanser türlerinde sınırlı sayıda benzer tedavi protokolleri ile tüm hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır. Buna karşılık son yıllarda kanser tedavisinde paradigma değişmiş,

hastaya ve tümöre özgü bireyselleştirilmiş tedaviler sunulmaya 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. Bilindiği gibi 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 seyredilmektedir. 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.

KANSER TEDAVİSİNDE KİŞİYE ÖZGÜ TEDAVİNİN AVANTAJLARI

Konvansiyonel kemoterapi veya radyoterapinin etki mekanizmasında vücutta kanser hücreleri dışında hızlı bölünme özelliğine sahip diğer hücreler de zarar görür ve bu durum tedaviye bağlı istenmeyen 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

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi ORCID iD: 0000-0003-4300-9972

Ayrıca RCC tedavisinde kullanılan İmmünoterapi ve immünoterapi+TKİ kombinasyonu sağkalımlarda önemli uzama sağlamıştır (25-26).

Tedavinin bireyselleştirilmesiyle ilgili önemli kanserlerden biri de Kolon kanseridir. Metastatik kolon kanserinde KRAS ve NRAS mutasyonlarının EGFR hedefli monoklonal antikorların (Cetuximab 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. Örneğin evre 2 kolon kanseri adjuvant kemoterapiden sınırlı fayda gören hastalarda kişisel tedavi seçiminde bir takım kriter tanımlanmıştır. 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 özelliklerdir. Evre 2 kolon kanserinde tümörde MSI tespiti hem iyi sağkalım için prognostik, hem de adjuvan 5-Fluorourasil fayda görmeyecek bir hasta grubunun tespitinde prediktif değer taşır (27-29). Kolon kanserinde de immünoterapi pemrolizumabdan en çok MSI yüksek grup fayda görmektedir. Mide kanserinde HER-2 ifade eden tümörlerde trastuzumabın kemoterapiye eklenmesi ile önemli sağkalım avantajı sağlanmıştır (30).

SONUÇ

Onkoloji pratiğinde kapsamlı genomik analiz ve tümör mutasyonlarına göre tedavi planlanması paradigma değişikliğine yol açmış, hastaların yaşamlarına önemli katkılar sağlanmıştır. Bireyselleştirilmiş tedaviler hastalara en yüksek etkinlik ve en az yan etkiye sahip ideal tedavi olanağının sağlanmasıdır. Klinik pratikte 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 günümüz teknolojisinde geliştirilmiş çok sayıda mutasyon ve genetik farklılıklara bir anda bakabilen yeni testler bulunmuştur. 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. Moleküller genomik profillenme ile birlikte adeta terzi gibi bireyselleştirilmiş tümör ve hasta özelinde tedavi planlanabilmektedir. Sonuç olarak bireyselleştirilmiş tıp onkoloji dahil tüm tıp bilimlerinde yeni bir çığır açmış, hastaya özel en uygun tedavinin belirlenmesini sağlamada biz hekimlere yol gösterici olmuştur. Gelecekte teknolojinin sağladığı olanakların daha fazla kullanılması ile birlikte bu alanda çığır açacak tedavi yaklaşımlarının olacağı, hastalarımıza yan etkisi daha az, çok daha efektif tedavi olanaklarını sunulması beklenmektedir (31).

KAYNAKÇA:

1. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Türkiye Kanser İstatistikleri . T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2019. <http://kanser.gov.tr>.
3. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12:278-287.
4. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutationpositive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742.
5. Hirsch FR, Bunn PA Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433.
6. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging nextgeneration tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *Onco Targets Ther* 2013;6:135-143.
7. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic charac-

- teristics and therapeutic perspectives. *J Clinl Oncol* 2013;31:1997-2003.
12. 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.
 13. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1608. Epub 2020 Jan 28.
 14. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008;44:30-38.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:597.
 19. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natll Acad Sci U S A* 2003;100:8418-8423.
 20. 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
 21. Rios J, Puhalla S. PARP inhibitors in breast cancer: BRCA and beyond. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:1014-1025..
 22. 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.
 23. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1345.
 24. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
 25. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722- 731.
 26. Soleimani M, Nappi L, Kollmannsberger C, Avelumab and axitinib combination therapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma, *Future Medicine* 2020, 10.2217/fof-2020-0586
 27. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. RRelationship 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.
 28. 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.
 29. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr B, 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.
 30. 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 gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
 31. Iqvia Institute for Human Data Science. *Global oncology trends: 2019*. Accessed at [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2019.pdf?_ =1583864673144](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2019.pdf?_=1583864673144) on March 9, 2020.