

Bölüm 24

GENOMİK VARYASYONLARIN KANSER TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

Ömer Faruk KARAÇORLU¹

GİRİŞ

Genomik varyasyonlar hakkında yapılan çalışmalar ile günümüzde kanserin tanılma hassasiyetinde ve optimal uygunlukta tedavi edilmesinde önemli aşamalar kaydedilmektedir. Genomik çalışmaların tıp bilimine entegre olmasıyla birlikte kanser terapileri tüm hastalara bir tek tedavi yerine her hastaya en uygun tedavinin uygulanabileceği kanser hassas tıbbi alanına dönüşmüştür¹.

Kanser hastalarında yaygın görülen rekürrensler ve tedavi sürecindeki diğer risklerin öngörülmesindeki zorluklar nedeniyle en uygun tedaviyi sağlayabilmek için değerlendirme sürecinde her bir hastanın kendine özgü karakterdeki tekrarlanabilir risklerine ve metastatik potansiyellerine göre genomik varyasyonlarının incelenmesi durumunda cerrahi ve kemoterapi tedavilerin en yararlı olabilecek şekilde sunulabilmesi mümkündür².

Genomik varyasyonlar kanser tedavilerinde ilaç ile ilişkili toksisite gelişimi ve hastanın ilaca yanıtı için öngörücü rollere sahip biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bununla birlikte kanser hücrelerindeki somatik mutasyonlar da ilaç hedefi olarak görev görmektedirler.

Kanser farmakogenomik çalışmaları kanser hücrelerindeki genetik değişikliklerin anlaşılabilmesini amaçlamakta ve bu değişikliklerin anti-kanser ilaçlarının farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerine etkilerini incelemektedir. Bu bilimsel çalışmalar ile kanser hastalarına en düşük yan etkilerle tedaviye en iyi yanıtı ulaştıracak olan hassas tedavi olanaklarının sağlanabilmesi hedeflenmektedir. Tıbbi enstitüler de klinik çalışmalardan önce hasta seçimi sırasında genetik

¹ Tıbbi Genetik Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, drkaracorlu@gmail.com, omer.karacorlu@hasekihastanesi.gov.tr

doğru hastaya, doğru zamanda, doğru ilacın, doğru dozunu sağlayabilmek amaçlanmaktadır.

Genetik bilginin yaygınlaşması ile birlikte tedavide hassasiyetin daha da gelişeceği ve kanser hastalarına daha iyi bir yaşam kalitesinin sunulacağı ümit edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Genomik varyasyonlar, somatik mutasyonlar, moleküler tedavi, hassas tıp, kanserde ilaç etkinliği ve ilaç dirençliliği

KAYNAKLAR

1. Chan, HT, Chin, YM, Low, SK. The Roles of Common Variation and Somatic Mutation in Cancer Pharmacogenomics. *Oncology and Therapy*, 2019;7(1), 1-32.
2. Nussbaum R.L., McInnes R.R., and Willard H.F. (2016). *Thompson & Thompson genetics in medicine* (8th ed.) (s.327-330) Philadelphia:Elsevier Health Sciences.
3. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell*, 2018;173:355e14–370e14.
4. Jorgensen TJ, Ruczinski I, Kessing B, et al.. Hypothesis-driven candidate gene association studies: practical design and analytical considerations. *Am J Epidemiol*, 2009;170:986–93.
5. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*, 2010;363:166–76.
6. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer:results from North American GastrointestinalIntergroup Trial N9741. *J Clin Oncol*, 2010;28:3227–33.
7. Takano M, Kato M, Yoshikawa T, et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. *Oncology*, 2009;76:315–21.
8. Chen S, Villeneuve L, Jonker D, et al. ABCC5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenet Genom*, 2015;25:573–83.
9. Liu C, Yang W, Pei D, et al. Genomewide approach validates thiopurine methyltransferase activity is a monogenic pharmacogenomic trait. *Clin Pharmacol Ther*, 2017;101:373–81.
10. Kiyotani K, Mushiroda T, Tsunoda T, et al. A genome- wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese. *Hum Mol Genet*, 2012;21:1665–72.
11. Ruan Y, Jiang J, Guo L, et al. Genetic association of curative and adverse reactions to tyrosine kinase inhibitors in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep*, 2016;6:23368.
12. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, et al. HLADQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011;29:667–73.
13. Parham LR, Briley LP, Li L, et al. Comprehensive genome-wide evaluation of lapatinib-induced liver injury yields a single genetic signal centered on known risk allele HLA-DRB1*07:01. *Pharmacogenom J*, 2016;16:180–5.
14. Low SK, Fukunaga K, Takahashi A, et al. Association study of a functional variant on ABCG2 gene with sunitinib-induced severe adverse drug reaction. *PLoS One*, 2016;11:e0148177.
15. Oesterreich S, Henry NL, Kidwell KM, et al. Associations between genetic variants and the effect of letrozole and exemestane on bone mass and bone turnover. *Breast Cancer Res Treat*, 2015;154:263–73.
16. Hui P. Next generation sequencing: chemistry, technology and applications. *Top Curr Chem*, 2014;336:1–18.
17. Kamps R, Brandao RD, Bosch BJ, et al. Next-generation sequencing in oncology: genetic diag-

- nosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci*, 2017;18:308.
18. Westin JR, Kurzrock R. It's about time: lessons for solid tumors from chronic myelogenous leukemia therapy. *Mol Cancer Ther*, 2012;11:2549–55.
 19. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003;348:994–1004.
 20. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*, 2015;29:1123–32.
 21. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011;364:2507–16.
 22. Tükün, A., Akay G. G. (2016). *Kanser Genetiği*. Munis Dünder (ed.), *Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları* içinde Vol. 1. (s.286). Ankara: Akademisyen Kitabevi
 23. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012;367:107–14.
 24. Ilie M, Hofman P. Pros: can tissue biopsy be replaced by liquid biopsy? *Transl Lung Cancer Res*, 2016;5:420–3.
 25. Consortium APG, AACR Project GENIE. Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov*, 2017;7:818–31.
 26. van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF mutations as predictive biomarker for response to anti-EGFR monoclonal antibodies. *Oncologist*, 2017;22:864–72.