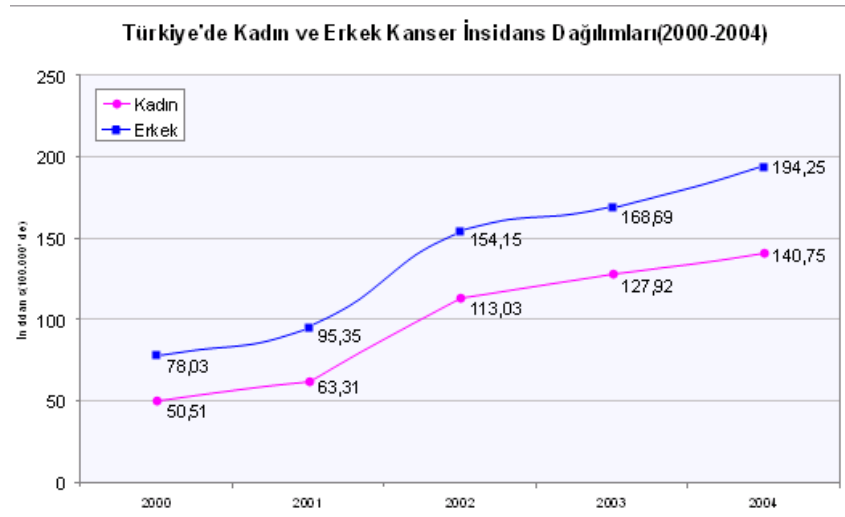


KANSER TANI VE TEDAVİSİNDE BİREYSEL TIP UYGULAMALARI

Doç. Dr. Yasemin BASKIN

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji AD

Kanser Önemli Bir Sağlık Sorunudur



- Kanser milyonları etkileyen,
- Hastalık ve ölüm hızı
- **artış** eğilimi gösteren bir sağlık sorunudur.

Kanser Önemli Bir Sağlık Sorunudur

- ▶ **2020** yılına kadar;
 - ▶ Hastalığa yakalanma hızının
 - ▶ 10.9 milyon yeni olgu/yıl'dan 20 milyon olgu/yıl'a
- ▶ Ölüm hızının
 - ▶ 6.6 milyon olgu/ yıl' dan 10 milyon olgu/yıl'a
- ▶ **Artacağı** Tahmin Edilmektedir.

Kanser Önemli Bir Sağlık Sorunudur

- ▶ Bu alandaki uzmanlar;
- ▶ Bu artışı etkileyecek ve önleyecek
- ▶ İki temel politikayı tartışmaktadırlar:

Kanser Önemli Bir Sağlık Sorunudur

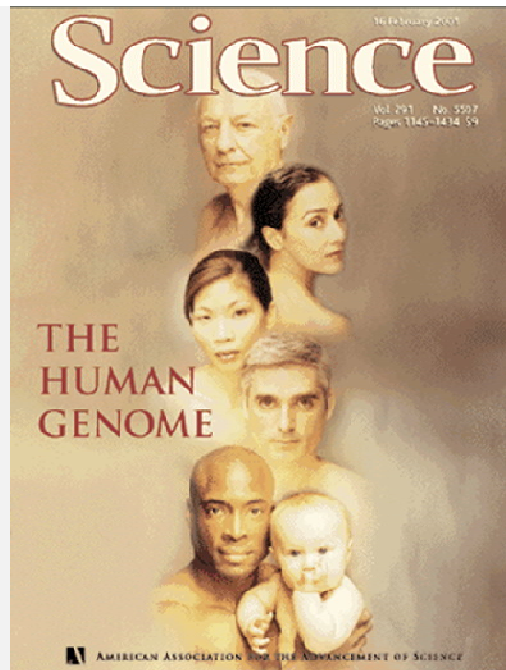
1. Kanser **Önleyici** Politikaların Başarısı

2. **Araştırma Sonuçlarının** Temel Bilimlerden, Klinik Uygulamalara **Aktarılması** (Translasyonel Tıp) Konusundaki Başarılar

- ▶ **Bireysel tıp uygulamaları ve risk değerlendirmenin başarılması**
- ▶ Erken tanının başarılması
- ▶ Yeni tedavi yaklaşımlarının başarılması

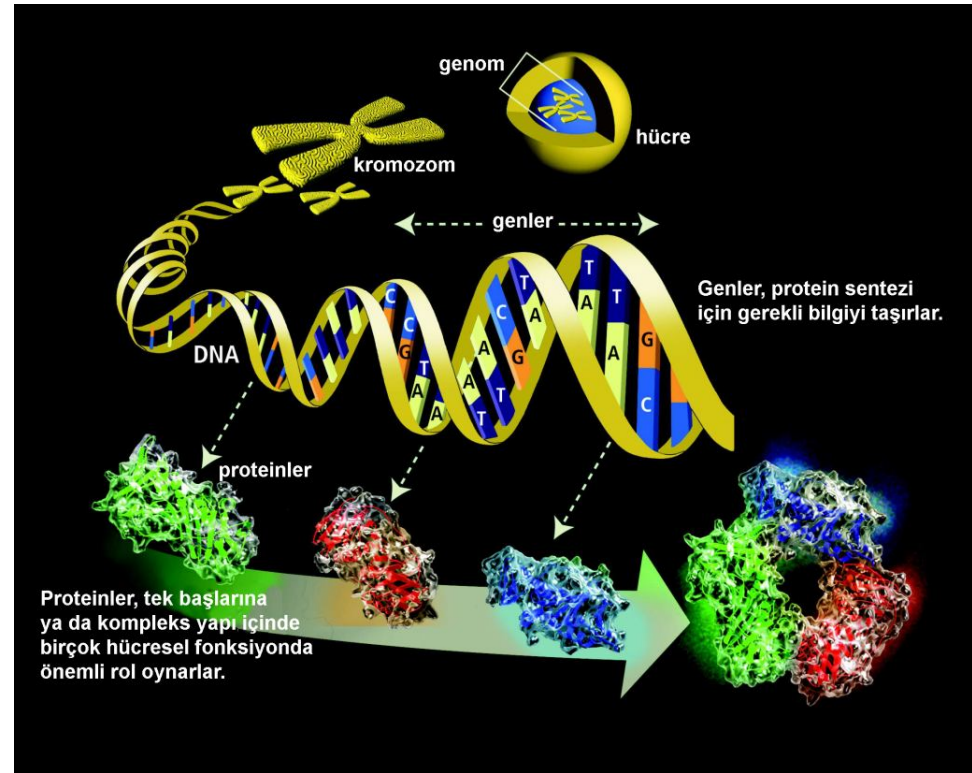
Teknolojik Gelişim Tıpta Temel Kavramları Değiştirmiştir

İnsan Genom Projesi;



Teknolojik Gelişim Tıpta Temel Kavramları Değiştirmiştir

Genden Proteine;



Teknolojik Gelişim

Tıpta Temel Kavramları Değiştirmiştir

- ▶ Proteomics
- ▶ Allergenomics
- ▶ Cardiogenomics
- ▶ Enviromics
- ▶ Epigenomics
- ▶ Pharmacogenomics
- ▶ Metabolomics
- ▶ Lipidomics
- ▶ Etc...

<http://www.genomicglossaries.com>

Omik'ler ile...

- ▶ bireyler arası farklılıklar
- ▶ moleküler düzeyde
- ▶ saptanabilir oldular.

Sonuçta İnsanlar Farklıdır...



Sonuçta İnsanlar Farklıdır...

- Her insanın **kanseri** de **farklıdır...**

İnsanlarda Kanser Nasıl Gelişir?

- Kolorektal kanserlerin gelişimini açıklamak üzere iki model tanımlanmıştır.

1. Kromozomal instabilite yolu

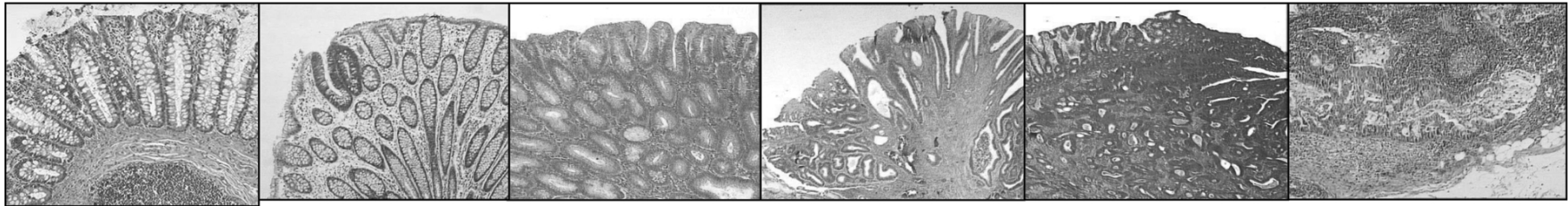
2. DNA mikrosatellit instabilitesi yolu



Kolorektal Karsinogenez

1. Kromozomal İnstabilite Yolu

Mutasyon ve gen kayıplarının birikmesi ile gözlenen sürecin klinik sonucu



Normal

Aberran Kript Odağı

Adenom

Adenom zemininde
kanserleşme

İnvaziv Karsinom

Lenf nodülü metastazı

5q21 (APC)
Beta-catenin

KRAS

DCC
18q LOH
SMAD 2
SMAD 4

p53
17P LOH

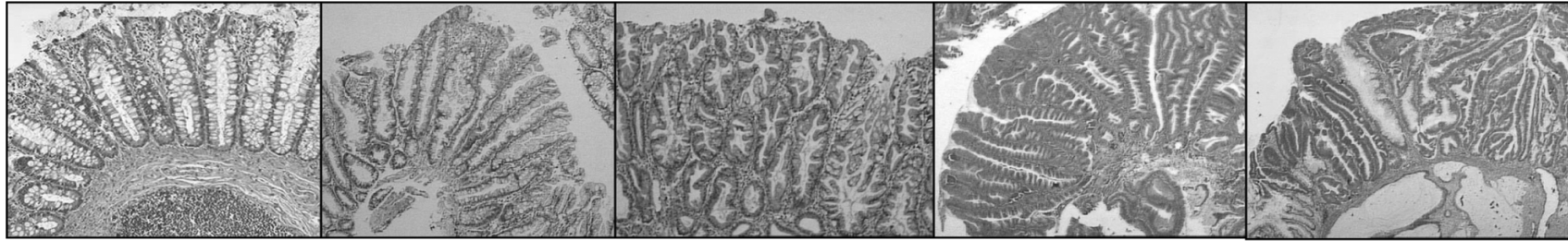
Nm23
E-cadherin
CD44
MMPs
TIMPs

PROLİFERASYON İNHİBİSYONUNUN KAYBI

1 Kolorektal Karsinogenez

2. DNA Mikrosatellit İnstabilitesi Yolu

Mutasyon ve gen kayıplarının birikmesi ile gözlenen sürecin klinik sonucu



Normal

Hiperplastik Polip

Sesil Serrated Adenom

Serrated Adenom

Karsinom

KRAS
BRAF

(Metilasyon)
hMLH1
MGMT

BRAF
(CIMP)

KRAS

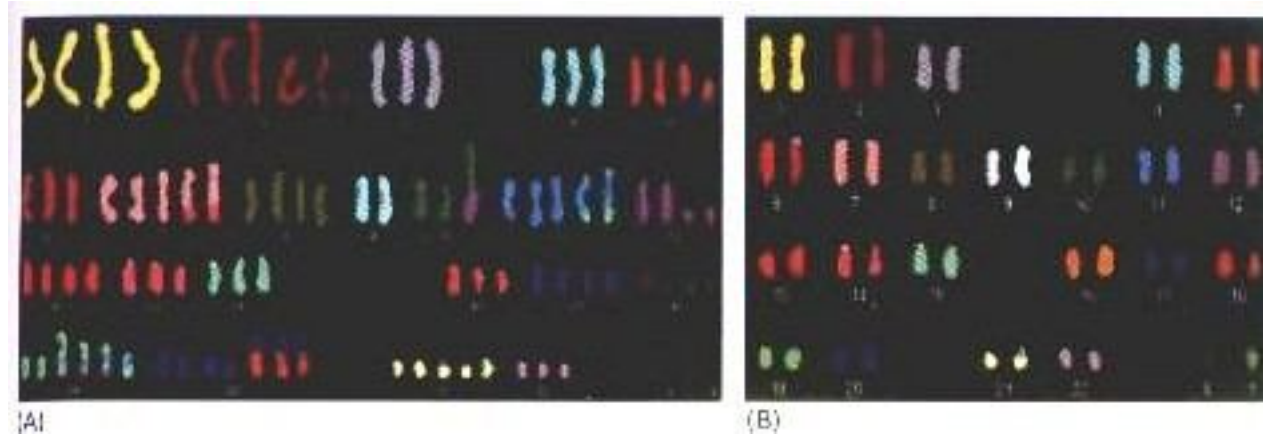
MSI-H
MSI-L
MSS

APOPTOZUN İNHİBİSYONU

Savaş ve ark.2007 Güncel gastroenteroloji

XXIII. Ulusal Biyokimya Kongresi, ADANA 2011

Kolorektal Karsinogenez



Bu **genetik deęişimler** sonucu

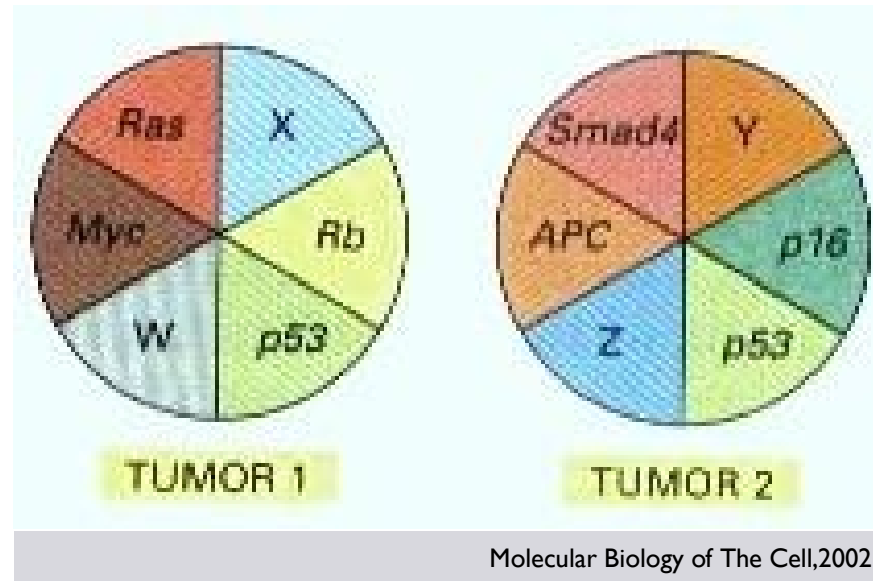
kolon kanserlerinde

karyotipte yaygın bir kromozomal **instabilite** gözlenir.



Her Kanser Farklıdır...

- Her kanserde **bireye özgü** bir seri genetik deęişim birikir.
- Her biri **farklı** bir genetik değişim setine sahiptir.
- Histolojik görünümeleri benzer olsa da **tümör davranışları** ve **sağaltıma yanıtları** farklı olacaktır.



Tıpta Bu Farklılık, Tanıdan Tedaviye Kadar Yansır

- ▶ Neden bazı insanlar kanser olur da bazıları olmaz?
- ▶ Kanser neden bazı kişilerde daha saldırgandır?
- ▶ Neden bu ilaç sizde etkisini gösterir de beni etkilemez?
- ▶ Neden bazılarında standart dozun yarısı yeterlidir?
- ▶ **Bireysel Tıp Yaklaşımı** bu sorulara yanıt arar.

(FDA Klinik Farmakoloji ve Biyofarmasötik Bölümü Başkan Yardımcısı Felix Frueh'in bireyselleştirilmi ştıp yorumu)

Bireysel Tıp Yaklaşımı

Geçmiş Tıp Yaklaşımı,
tek ölçüt ve dozun herkese uygun olduğu
temeline dayalıdır ve “**istatistikî olarak anlamlılık
sınırları**” içindeki değişimleri kapsar.

Günümüz Tıbbı;
Gelişen teknolojiye göre daha küçük alt
gruplarda tanıladığımız ve **gruplayarak tedavi
önerdiğimiz** bir gelişim çizgisi izler.

Bireysel Tıp Yaklaşımı

Bireysel tıpta ise söylem;

- ▶doğru zamanda,
- ▶doğru hasta için konulan
- ▶kişiye özel tanı ve sağaltım içinde,
- ▶uygun dozda ve uygun ilaç

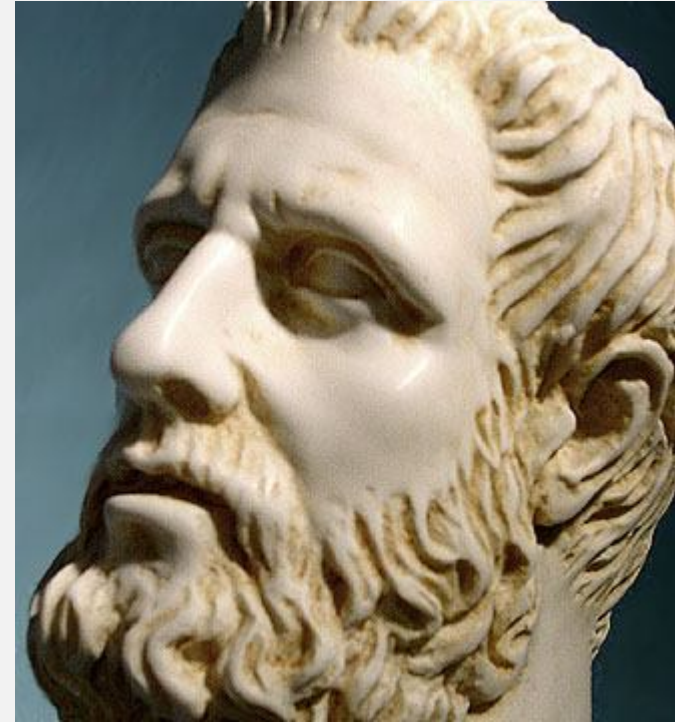
şeklinde olmaktadır.

Bireysel Tıp Yaklaşımı

Hippocrate ile başlayan
bireysel yaklaşım;

(phlegmatic/soğukkanlı
hastaların soğuk yiyeceklerle
beslenmesi)

► Hippocrates (M.Ö. 460-M.Ö. 377)



Bireysel Tıp Yaklaşımı

Kişinin **genleri**, **proteinleri** ve **çevresi** hakkında **moleküler düzeyde** bildiklerimizi,

- ▶ Hastalığının tanısı
- ▶ Hastalıktan koruma
- ▶ Hastalığının tedavisi için

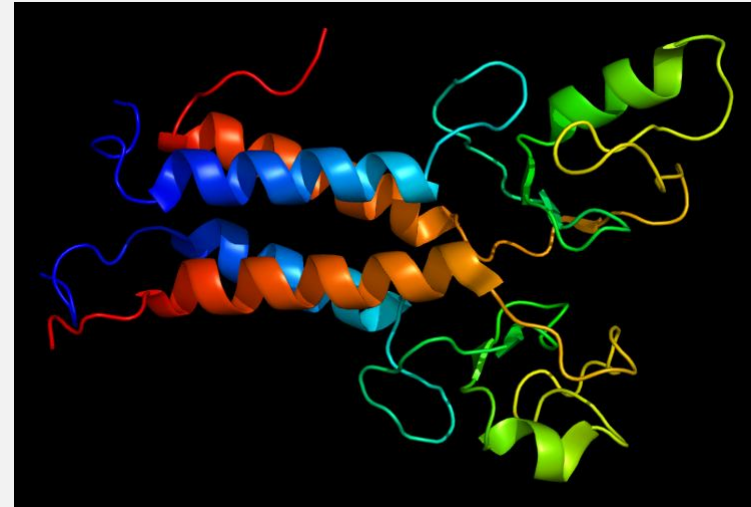
Kullandığımız bir yaklaşıma **evrimleşmiştir**.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin önlenmesi “**koruyucu**” uygulamalar

- ▶ BRCA1 gen mutasyonları
- ▶ meme, yumurtalık ve olasılıkla prostat ve kolon kanseri için yüksek riske yaratır.
- ▶ %56–86 & %7
- ▶ BRCA2 genindeki değişiklikler
- ▶ meme, pankreas, safra kesesi ve mide kanseri ile ilişkilidir.

- ▶ BRCA1
- ▶ Koruyucu Gen
- ▶ Tümör Süpresör



Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin önlenmesi “**koruyucu**” uygulamalar

- **Hereditör nonpolipozis kolorektal** (HNPCC) kanserlerde; **DNA tamir genleri** MLH1, MLH2, MSH6, PMS2 gen mutasyonları
- **Ailesel adenomatöz polipozis** (FAP); **APC** gen mutasyonları
- **Çoklu endokrin tümörlerde** (MEN); **PTEN** gen mutasyonu
- **Hereditör gastrik kanserlerde**; **CDH1** gen mutasyonu

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin önlenmesi “**koruyucu**” uygulamalar

- ▶ Yüksek Riskli Grup Taranır.
- ▶ Popülasyona özgü tanımlanmış mutasyonlar.
- ▶ Mutasyonu olan bireyler;
- ▶ Genetik danışmanlık verilir.
- ▶ Ulusal sağlık politikalarına göre değişken
 - ▶ ASCO «American Society of Clinical Oncology»
 - ▶ NCCN «National Comprehensive Cancer Network»
 - ▶ Sağlıkta Uygulama Tebliği
- ▶ Risk azaltmaya yönelik yöntemlerle korunur

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin önlenmesi “**koruyucu**” uygulamalar

- ▶ Meme kanserinde;
 - ▶ Proflaktik mastektomi
 - ▶ Proflaktik salpingo-ooforektomi
 - ▶ Kemoprevensiyon (tamoksifen vb)
 - ▶ Yaşam-Tutum-Davranış Değişimi
 - ▶ Koruyucu izlem
- ▶ gibi yaklaşımlar ile
- ▶ **Hastalık oluşmadan** yada **çok erken dönemde** tanılanırlar

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “Tanılanması”

- ▶ Lösemiler;
- ▶ BCR-ABL, E2A-PBX1, TEL-AML1, ve MLL (yeniden düzenlenmiş ve füzyon genler)
- ▶ Philadelphia kromozomu, t(9;22), BCR-ABL füzyon proteini
- ▶ KML tanısı

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “Tanılanması”

- ▶ Meme Kanseri;
- ▶ Subtipleri belirleyen gen ekspresyon/protein profilleri
- ER(+) tümörler
 - Luminal A
 - Luminal B
 - Basal
 - ERBB2-overexpressing
 - Normal breastlike
- 1944 tümör serilik grupta; 25 protein
Bertucci (2006) *Mol. Cell. Proteomics*. 5:1772-1786.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “İzlenmesi”

- ▶ Hastalık davranışını belirleyen gen ekspresyon/protein profilleri
- ▶ Meme kanserinde

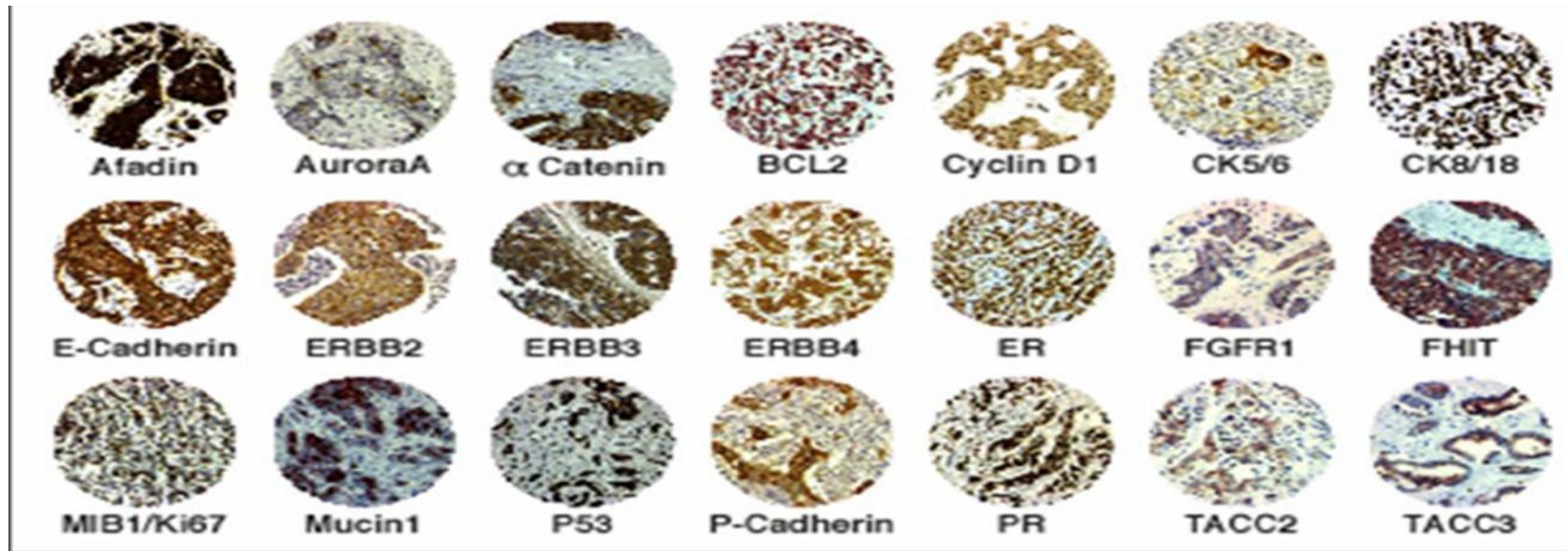
Oncotype DX®, 21 gen paneli
ER+ tümörde rekürrens riski

Mammaprint, 70 gen paneli
metastaz riskini öngörür.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “İzlenmesi”

- 21 öngörü proteini, 552 tümör serisi, doku mikroyarray
- 5 yıl-metastazsız süre
- Bertucci (2006) Mol. Cell. Proteomics. 5:1772-1786.

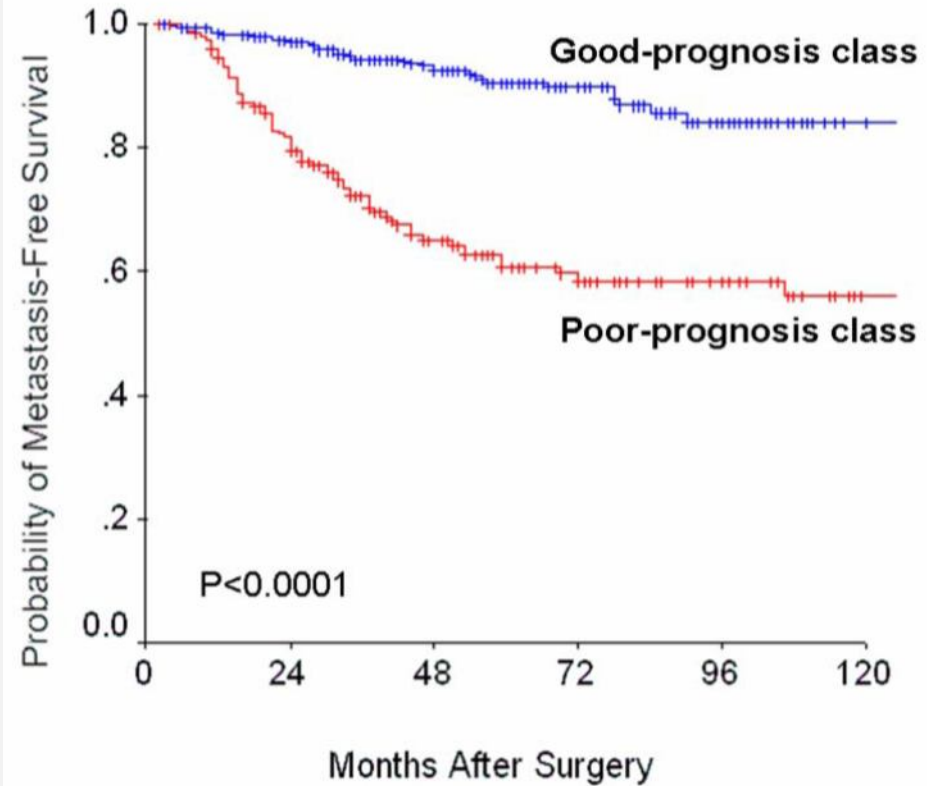


21-Protein Signature

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “İzlenmesi”

- iyi/kötü
- prognoz ayrımı
- öngörü oranı %90



Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “Tedavisi”

Morfolojik değerlendirme
AML)

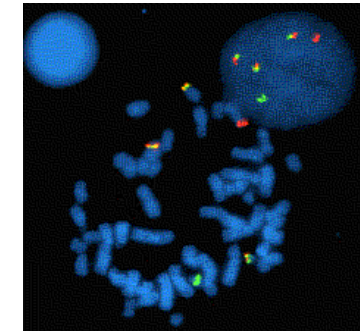
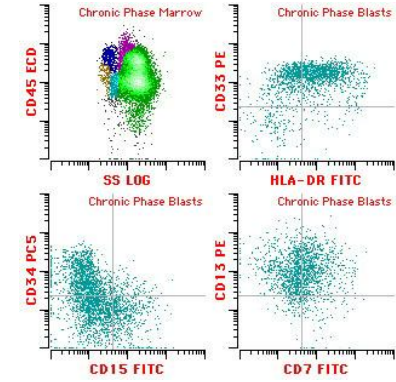
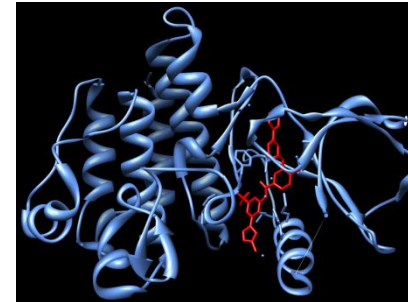
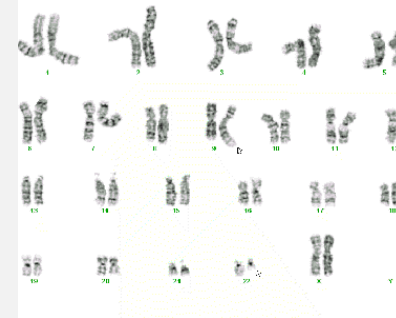
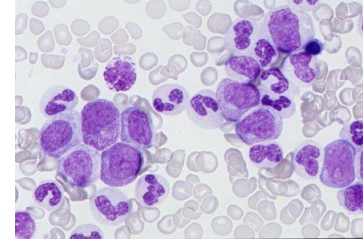
“Fluorescence-Activated Cell Sorting”
Sitogenetik Tanımlama *t(15;17)
(APL-Akut Promiyelositer Lösemi)

Moleküler Analizler *PML/RAR



PML/RAR (retinoik asit reseptörü)alfa
füzyon proteinin patogenetik rolü
(All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisi)

Sağkalım %0 & % 40



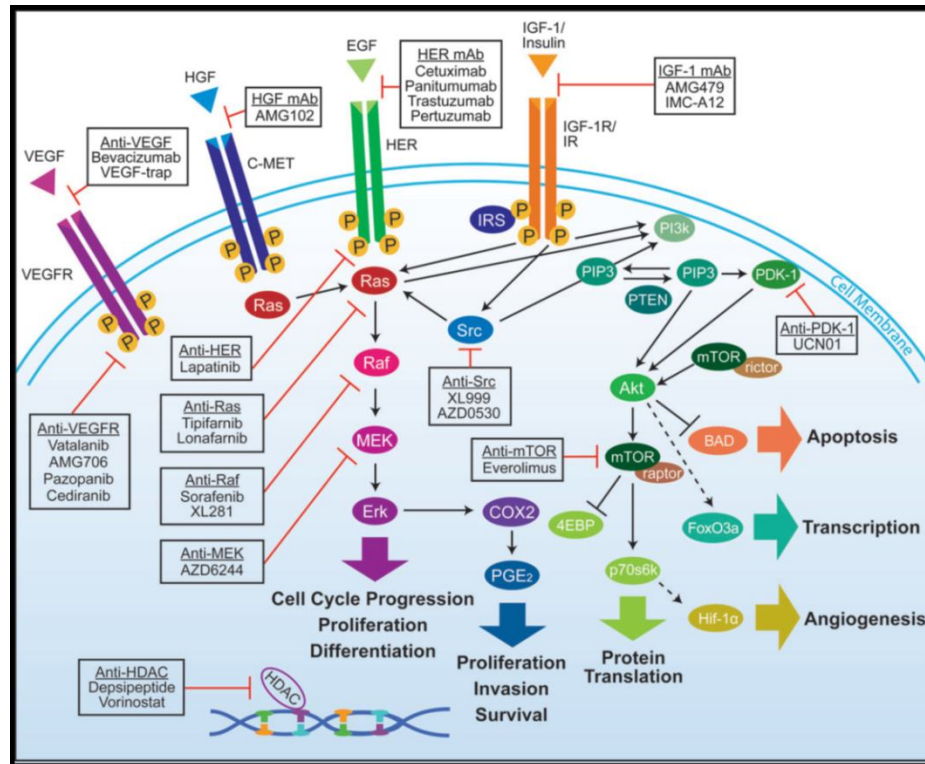
Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “Tedavisi”

- ▶
- ▶ Metastatik meme kanserlerinin
- ▶ % 25-30’unda **HER2 geni sunumu** artmıştır.
- ▶ Bu grup hasta HER2’ye karşı geliştirilen monoklonal antikor
- ▶ (**HERCEPTİN**) sağaltımından yarar görür.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “Tedavisi”



- ▶ Patogenezinde yer alan moleküle özgü ilaçlar;
- ▶ Hedefe yönelik tedaviler
- ▶ Hedef;
- ▶ Büyüme faktör reseptörleri ve reseptör yolağı

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “**Tedavisi**”

- ▶ Hedefe yönelik tedavilerde bireysel yaklaşım
- ▶ **Farmakogenomik ve teranostik belirteçler**
- ▶ Hedef moleküler yapı yok yada hasarlı ise ilaç yanıtı değişir yada olmaz
- ▶ yalnızca **HER2 geni sunumu** artmış olan hasta HER2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor (**HERCEPTİN**) sağaltımından yarar görür.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

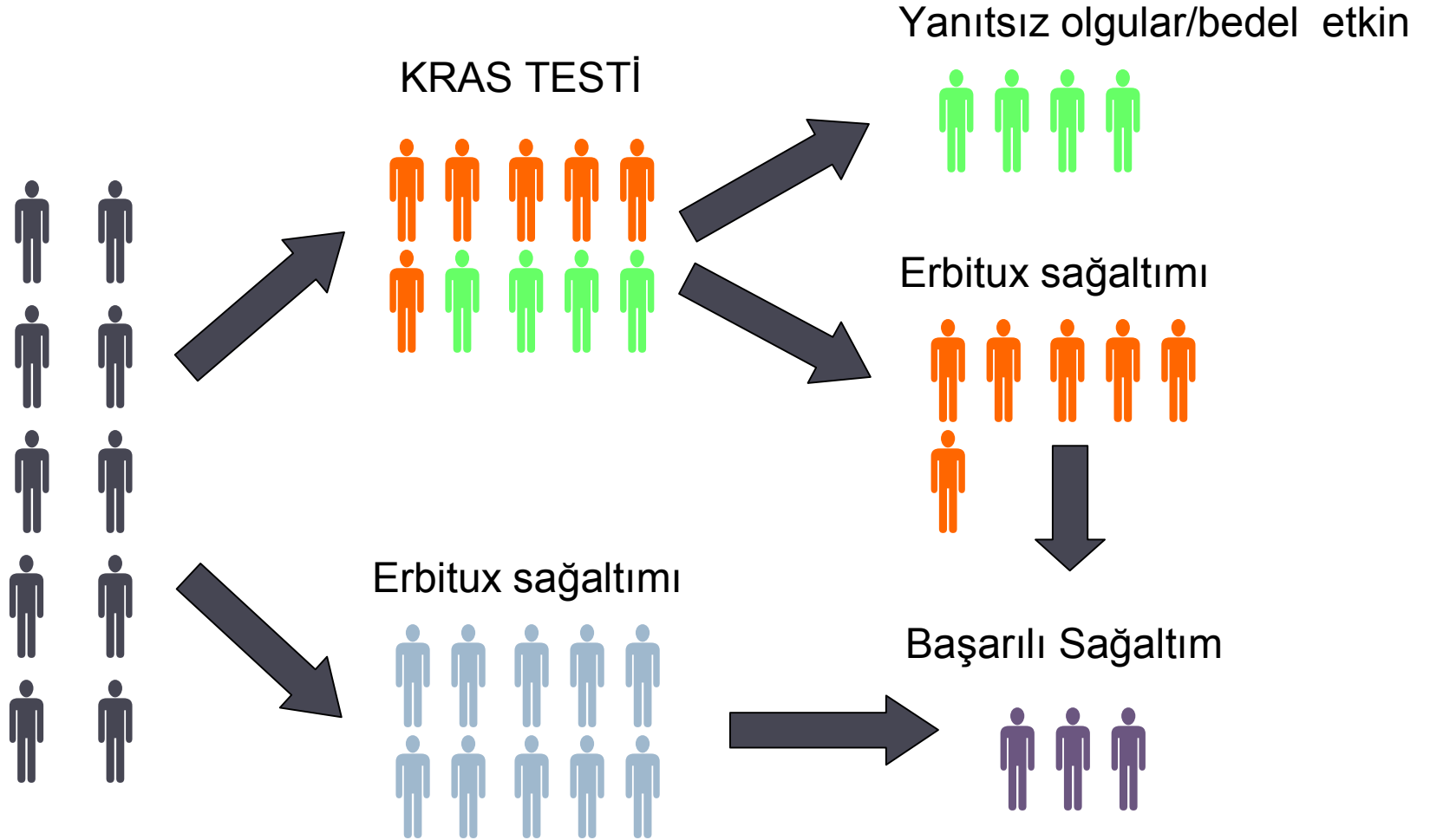
Kanserin “Tedavisi”

Hastalığın Sağaltımı (Farmakogenomik)	
EGFR point mutations	Akciğer Kanseri ve glioblastoma (cetuximab, gefitinib, erlotinib, panitumumab, lapatinib)
KIT, PDGFR mutations	Sarkoma, glioma, karaciğer,böbrek kanseri ve melanoma(imatinib, nilotinib, sunitinib, sorafenib)
BRAF	Melanoma (RAF inhibitörleri)
BCR-ABL translocation	Kronik miyelositer lösemi (imatinib)
KRAS wild-type status	Kolon Kanseri (EGFR inhibisyonu nedeniyle anti-EGFR sağaltımlar, cetuximab, panitumumab)
HER2 ekspresyonu	Meme kanseri (Herceptin (Trastuzumab))



Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kolon Kanserinde Etkisiz Sağaltım Oranını Azaltmıştır.



Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

Kanserin “Tedavisi”

- ▶ İlaç Metabolizmasının Kişiye Özgü Moleküler Düzeyde Tanımlanması
- ▶ Epidemiyolojik çalışmalar
- ▶ Popülasyonda **UGT1A1** mutasyonunun **% 10** olduğunu göstermiştir.
- ▶ Bu kişilerde “**irinotecan**” benzeri sağıaltımlarda
- ▶ **ölümcül nötropeni** gelişir.
- ▶ Bu nedenle **başka bir yöntemle** sağıaltılmalıdırlar.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

- ▶ Sonuç olarak;
- ▶ gelişen teknolojinin getirdiği
- ▶ genom,
- ▶ proteom,
- ▶ farmakogenom çalışmaları,
- ▶ biyoinformatik değerlendirmeler,

modern tıbbı değiştirmiştir.

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları

- ▶ **Dokuz Eylül Üniversitesi**; Kanser hastalığının izlem ve tedavisinde bireysel tıp uygulamalarını hayata geçirmektedir.

Hastalarımız;

- ▶ Kolon Kanseri; KRAS mutasyonu
- ▶ Akciğer Kanseri; EGFR-TK mutasyonları
- ▶ GIST; cKIT mutasyonları
- ▶ Malign Melanom; BRAF mutasyonları
- ▶ 5-FU, İrinotekan metabolizma enzimleri varyasyonları
- ▶ ile **bireye özgü tedavi edilmektedir.**

Kanserde Bireysel Tıp Uygulamaları



- ▶ Tüm yeni yaklaşımlarda olduğu gibi bireysel tıp uygulamaları
 - ▶ Kanıta dayalı olarak
 - ▶ Büyük randomize klinik çalışmalarla doğrulanmalıdır.
- ▶ Laboratuvar uygulamaları
 - ▶ doğrulanmış ve onaylanmış laboratuvarlarda çalışılmalıdır.

Personalized medicine: new genomics, old lessons,
Kenneth Offit/ Hum Genet (2011)

Teşekkürler...



İzmir'de Gün Batımı

XXIII. Ulusal Biyokimya Kongresi, ADANA 2011