

**M**oleküler biyolojide ve genetik yapıları araştıranlar kanser tedavisinde yeni yaklaşımları geliştirilmesine neden oluyor. Bugüne kadar, herkeste standart olarak verilen kanser tedavilerinde artık "kişiselleştirilmiş tedavi dönemi" başlıyor. Bu alanda atılan önemli adımlardan biri de kolon kanserli hastalarda K-ras mutasyonu incelenmesi. Heritiz onkoloji dünyasında yeni bir kavram olan K-ras mutasyonu ve bunun tedaviye yansması, İstanbul'da düzenlenen IGOG (İstanbul Gastrointestinal Onkoloji Grubu) nun 6. İnternat'l Vaka sunumu toplantısında ele alındı.

K-ras mutasyonuna ait bilgilerin ortaya çıkarılması, kanser tedavisinin olgunlaşmasında devrimsel bir önem taşıdığına söyleyen IGOG Başkanı Prof. Dr. Gökhan Demir, "Bugüne kadar kanser tedavilerinde "konfeksiyon tedaviler" yapıldık. Yani hastalara standart tanımla standart tedavileri uyguladık. Ama son yıllarda moleküler biyolojide, genetik yapıya daha gelen araştırmalar bize yapmayı afaklar açtı. Ye bugün artık kanser tedavisinde "kişiselleştirilmiş" kanser tedavisini düşünmeliyiz. Bu düşünce başlanan çok önemli gelişmelerden bir tanesi, k-ras denilen bir molekülün kolon kanserli hastalarda olup olmasına ya da bu molekülün mutasyona uğrayıp uğramasına bağlı olarak bir hedefli tedavinin işe yarayıp yaramayacağına öngörülmesi. Bu alanda bir aşılma beklenirken belli mertebe bir gelişme. Ama bir aşılma beklenirken kanser tedavilerinin olgunlaşması için devrimsel bir önem taşıyor. Bir mihenk taşı" dedi.

K-ras mutasyonunun kolon kanserlerinin tedavisinde kullanılan antitümör tedavisinin başarıya bağlı sağlanacağına ortaya koyduğuna söyleyen Prof. Dr. Demir, "Eğer tümörün genetik yapısında k-ras denilen bir molekülle mutasyon yoksa, bu hedefli tedavi çok işe yarıyor. Bu alanda böyle bir hedefli tedavi sürecinin kişiselleştirilmiş tedavi ile üzerine gelişmesini ilk ve en kritik örneği. Bu nedenle de son derece önemli" dedi.

K-ras mutasyonu bilgisinin dünyada yeni yeni tanınmasına başlandığı ve bu konuda çalışmaların yapılmaya başlandığına söyleyen Prof. Dr. Demir, "Bu bilgilerin legalize olması 1-2 yıl içinde. 2008 model bir bilgi



## Kolon Kanserinde Kişiselleştirilmiş Tedavi Dönemi

bu, ilk defa bu kadar büyük ölçekli bir çalışma ile ve klinik olarak belirleyici olması 2008 yılında gösterildi ve yayınlandı. Bugün bütün dünya, K-ras mutasyonu testi standart olarak yapmaya arayış içinde. Standart tedavi geliştirilmeye çalışılıyor. Eminim bir iki yıl içinde bütün dünyada standart

bu, ilk defa bu kadar büyük ölçekli bir çalışma ile ve klinik olarak belirleyici olması 2008 yılında gösterildi ve yayınlandı. Bugün bütün dünya, K-ras mutasyonu testi standart olarak yapmaya arayış içinde. Standart tedavi geliştirilmeye çalışılıyor. Eminim bir iki yıl içinde bütün dünyada standart

diği önemli noktalardan bir tanesi. K-ras, EGFR yolunun bir ana molekülüdür. Eğer siz EGFR yoluna tutarsanız, çalışmasını değerlendirmek istiyorsanız, mutlaka K-ras bakarsanız gerekiyor. K-ras bu alanda bir trafik ışığı. Yani K-ras molekülünü borsuzlarsanız, o trafik ışığı yeşil yansarsa maksimum tedavileri verilebilirsin. K-ras genini kolon kanseri tedavisinde bugün seroksimab için kullanılıyor ama K-ras mutasyonlu kişilerde EGFR'yi hedefleyen diğer tedavilerde de bütün için yol gösterici belirleyici olacak. Ama bugün için bildiğimiz bilgi özellikle seroksimab tedavisinin yarısını öğreten bir bilince olmasın" dedi.

### Aktive Ediyor

IGOG toplantısında katılımcılara K-ras mutasyonu hakkında bilgi veren İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD'den Prof. Dr. Sibel Erdemir, akciğer kanserlerinde, baş boyun kanserlerinde ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde antiEGFR'nin önemli girdereceğine değinerek konuştu. "Kolorektal kanserlerde son 3 sene içinde ABD ve Avrupa'da antiEGFR moleküler antitümör tedavileri kullanılmaya başlandı. Bu ajanların metastatik kolorektal kanserlerde 3. basamak tedavi olarak oldukça başarılı sonuç

K-ras mutasyonuna ait bilgilerin ortaya çıkarılması, kişisel kanser tedavilerinin oluşturulmasında devrimsel bir önem taşıyor. Bu inceleme sayesinde hedefli tedavilerin kimlerde başarılı olacağı ortaya çıkıyor.

olarak bu test yapılacak" dedi.

K-ras mutasyonunun güncelinde sadece seroksimab'ın etkin olup olmayacağına değil bir test yapıyor ancak, gelecekte EGFR'yi hedefleyen diğer tedavilerde de yol gösterici belirleyici olacaktır diye öden Prof. Dr. Demir, "Epidermal Growth Factor Reseptörü (EGFR) kanser hücrelerinde, normalden fazla çalışıyor. Böldüğüne bir sinyal iletiyor. Ye kanser tedavisindeki en önemli hedeflerden bir tanesi. Yani hedefli tedavilerin önemli



lan var. Ancak I. basamak tedavide başarılı ki, bu metastatik kolorektal kanser hastaları bu tedaviden son derece fayda görüyorlar, bu hasta grupları hiç yanırmıyor. Bu hastalar incelendiğinde, bu hastalarda K-ras mutasyonu olduğu ortaya çıktı. Geçtiğimiz de K-ras mutasyonu olan

mutasyonu testinin nasıl yapılması gerektiği, kimler tarafından yapılması gerektiği ve hangi yöntemlerin kullanılmasını gerektiğini anlatan Prof. Dr. Erdemur, geçtiğimiz 8 ay içinde Amerika ve Avrupa'dan çıkan güncel bilgilere ışıklandırdığı bir toplantı yapmış K-ras mutasyonu testinin kulları ortaya koyduğunu söyledi. Bu yıllardan birinin Avrupa'daki patoloji derneğinin gastrointestinal çağına grubunun ve moleküler patoloji çağına grubunun birliğine yapmış olduğu bir toplantıya katıldığına ifade eden Prof. Dr. Erdemur, "Bu toplantı bir algoritma sunuyor ve K-ras mutasyonu incelemesinin mutlaka patolojik tarafından yapılması gerektiğini düşünmektedir. Bu incelemede ilgili hastaların sayısı, tümörün boyutu, metastazın varlığına göre değerlendirilmelidir."

Yöntemler var. Hangi yöntemi kullanacağını kullanan standart olmalı ve akredite olmalı. Avrupa'da bu konuda bir akreditasyon merkezi var. Bu işi soyunan her merkezin barınması akredite olması gerekiyor. Her sene de kollektasyon yapacak onaylatılması gerekiyor. Bu son derece önemli. Özellikle de K-ras mutasyonunda HER2'den farklı olarak bir şey negatif veriyorsanız, pozitif veriyorsunuz. Bu yüzden yanlış negatif çok önemli. Belki de o şekilde mutasyon var ama siz yeterli tümenleri kullanmıyorsanız, doğru dokuya kullanılmıyorsanız ya da yeterli miktarda DNA elde etmiyorsanız teknik anlamda olumsuz sonuçlar bekleyebilirsiniz. Her iki algoritmayı değerlendirilmelidir ve inceleme için patolojik tarafından yapılmasını önemli vurgulanıyor" dedi.

**Metastatik kolon kanserli hastalarda K-ras mutasyonu bulunmaması hedefli bir kanser tedavisi olan setuksimab tedavisinin son derece başarılı olacağını gösteriyor.**



Prof. Dr. Gökhan Demir

hastalarda anti-EGFR tedavisi başarılı sonuç vermiyor. Bunun nedeni de, EGFR'nin hücreye bölünme proliferasyonu sıvialı günden, apoptozu bozan ve hücrenin canlılığını sürdürmesini sağlayan çok önemli bir molekül olması. İşte bu yüzden anti-EGFR tedavisi yapıyor. Ancak EGFR'nin aktivasyonu nedeneyle moleküler boyutta bir takım problemler devreye giriyor... Bunlardan bir tanesi şu yönde. Eğer hastada K-ras mutasyonu varsa, bu mutasyon aktive edici bir mutasyon şeklindedir. Siz yukarıdan EGFR'yi inhibe etmiş bile ki taraftan o hastada K-ras mutasyonu varsa, hücreye yine proliferasyonu sıvialı günden devam ediyor. Bu şekilde, anti-EGFR tedavi vermenin bir anlamı yoktur" dedi. Prof. Dr. Erdemur konuşurken bu bilginin hedefli yönelik tedavide doğru hastanın seçilmesi, metastazın kökeni de bellidir. Bu doğru hasta seçimi de bir individualize terapi ya da bireyselleştirilmiş tedavi olarak değerlendiriliyor. Burada da önce kanserindeki HER2 pozitifliği gibi bir durum var. Nasil ki HER2 pozitif olan hastaları ilgili ilaç veriyoruz daha etkili oluyor. Burada da benzer şekilde, K-ras gen değişikliği yoksa setuksimab tedavisi verilmesi gerekiyor" diye konuştu.

ICGC'deki konuşmasında K-ras

mutasyonu genetik tümör bölgesinin

gözetilmesi, oradan DNA ekstraksiyonu yapılması çok önemli. Daha sonra hangi yöntemler seçilmesi gerektiğini de düşünülüyor. Bu konuda çok yöntem var ve dünyada yöntemler konusunda bir fikir birliği yok. HER2'de standardizasyon olana kadar 5 yıl geçti. K-ras mutasyonunda da bunu yapacağız. Şu anda ön plana çıkan bazı yöntemler var. Bu yöntemlerden bir tanesi de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD'de konuşuldu. Biz şu anda alitinin optimizasyonu yaparsanız ama yakın zamanda bunu uygulamamızda hem de rutin incelemelerimizde kullanacağımız umuyoruz. O zaman Türk popülasyonundaki benzeri verilerimizle de ilgili daha sağlıklı sonuçlar vereceğiz. Bu konuda İstanbul'daki üniversiteler arasındaki tek merkez bizim merkezimiz. Ankara'da da Ankara Tıp Fakültesi bünyesinde de benzeri standardizasyon çalışmaları var. Farklı

## Multidisipliner Yaklaşım

K-ras mutasyonu ile ilgili olarak onkologlar, patolojiler ve cerrahlar arasında kollektasyon çok önemli olduğuna dikkat çekilen Prof. Dr. Si-



Prof. Dr. Sibel Erdemur

**K-ras mutasyonu incelemesi mutlaka bir patolojik tarafından yapılmalı, doğru yerden doku alınmalıdır.**

bel Erdemur, "Daha önce HER2'de yapılan yanlışlar vardı. Bizim kanserli hastaların k-

ras mutasyonunda da benzeri standartlar olmalı, x laboratuvarına gönderilmelidir. Orada ne yanlış ki patolojik olmayanlar tarafından matrisin tümenleri olmayan dokularda çalışmaya ve bir takım yanlış sonuçlara, yanlış ilaçlar yanlış ilaçlar verilmişti. K-ras mutasyonu konusunda benzeri standartlar gerekiyor. Doğru şekilde çalışılması herkeşin bilgilendirilmesi diğer o testi yaparsanız o konudaki referans merkez hastanın yönlendirilmesi oldukça önemli" diye konuştu.