



TRANSLASYONEL ARASTIRMALAR: Medikal Onkolojik Araştırmalardaki Gelişimin Cerrahiye Yansımı

Prof. Dr. Başak Oyan-Uluç
Acıbadem Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji Bölümü

Kocaeli, 11.11.2017

TRANSLASYONEL ARAŞTIRMA NEDİR?

Translasyonel Araştırma

- **Translasyonel araştırma: Laboratuvardan kliniğe köprü**
 - Temel bilim araştırma sonuğlarının klinik pratiğe uygulanması → insan sağlığına yarar sağlama

LABORATUVARDA GELİŐMELER (TEMEL BİLİM)

- Yeni bilgi
- Mekanizma
- Teknik



KLİNİK

- Tedavi
- Tanı
- Prevensiyon

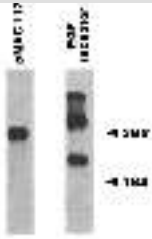
- 1990'da tanımlandı
- 2000 sonrası yaygın kullanım

Neden Translasyonel Araştırma?

- **Temel bilim klinik arası kopukluk**
- **Temel bilimlerdeki bulgu/buluşların günlük pratiğe yansması ne düzeydedir?**
 - **Yalnız %14' kliniğe yansıyor**
 - **Ortalama 17 yıl sonra**

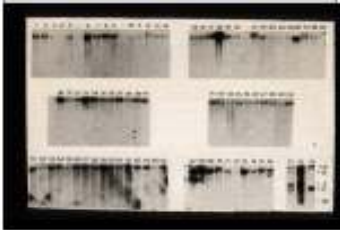
Trastuzumab'ın adjuvan tedaviye ulaşma süreci

King et al: Science
Meme kanserinde
HER2
amplifikasyonu



Eylül 1985

D. Slamon: Her-2
overexpression
correlates with
poor prognosis



September 1987

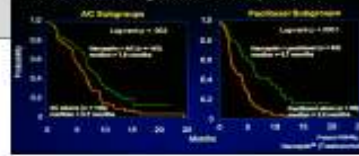
20 yıl

Targeted
Drug
Enters
Phase 1
Trials

1991-2

Phase
2 Trial
“+”

Phase III Trial of Herceptin in Combination
with Chemotherapy: First-Line Therapy
Time-to-Disease Progression — Primary Endpoint



1996

1998

Phase3
Adjuvant
Trials
Initiated

2000

Neo-
Adjuvant
Trials
shows
65% CR

May2003

Adjuvant
Trials Stopped
Early

May2005

Trastuzumab
Std of Care
for Her-2
cancers

Oct2005

12 years

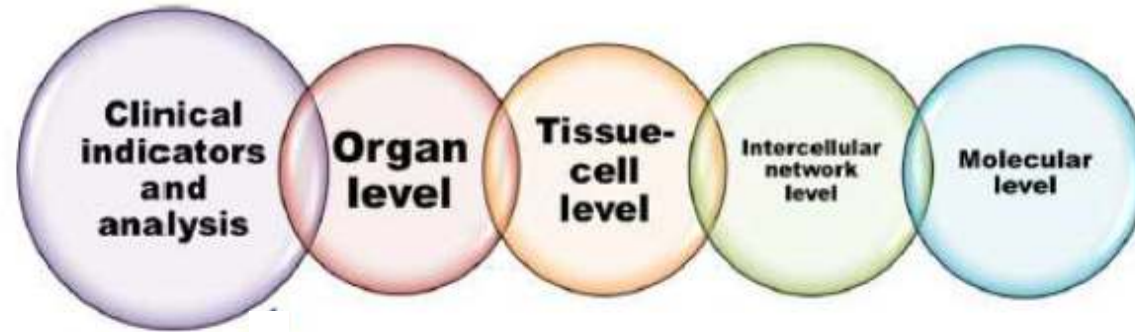
% CR 34 patients

AC: 10-15%

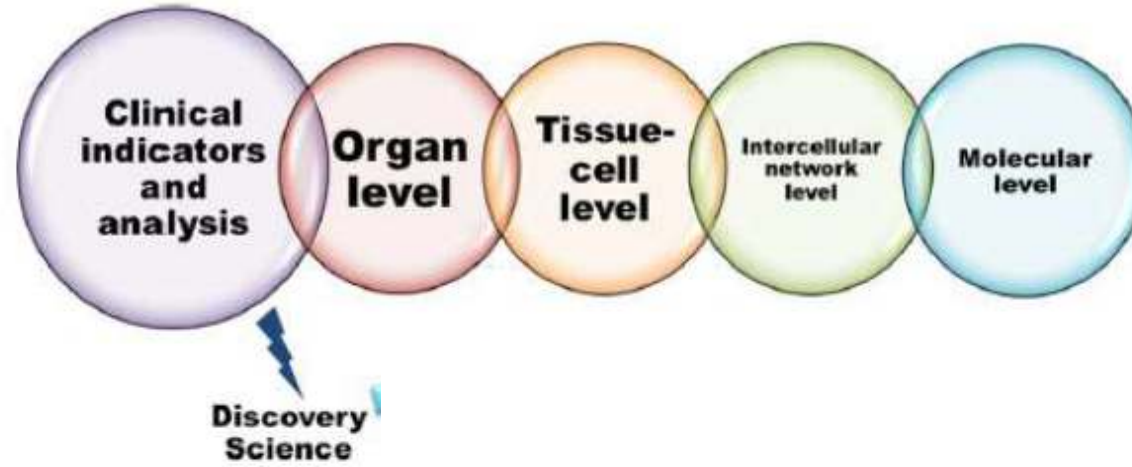
AC→T: 20-27%

AC→TH: 65%

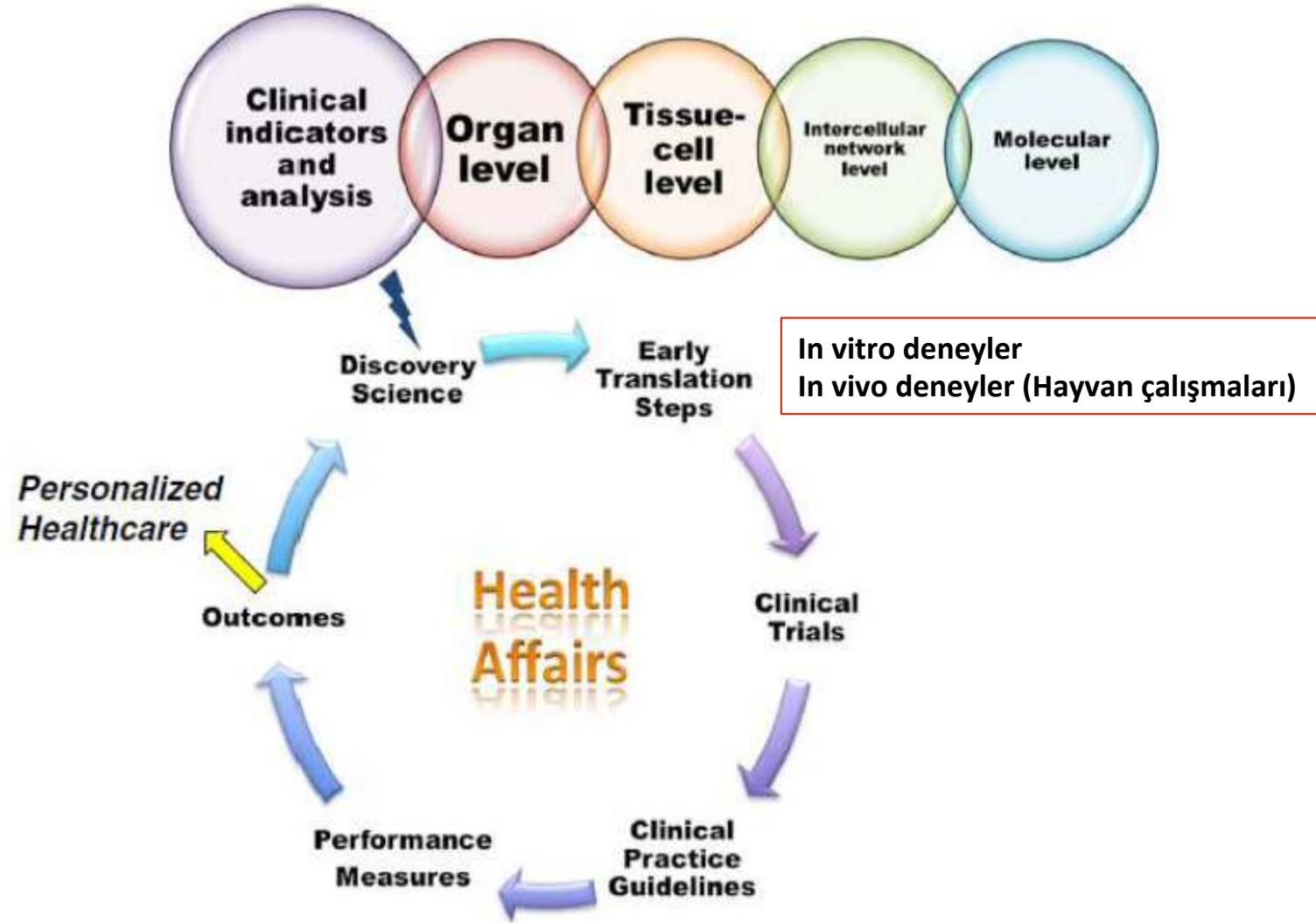
Translasyonel Araştırma



Translasyonel Araştırma



Translasyonel Araştırma



Translasyonel Tıp: Laboratuvardan kliniğe veya Klinikten laboratuvara

**TEMEL BİLİM
(LABORATUVAR)**

**KLİNİK
UYGULAMA**

Meme kanserinde HER2
amplifikasyonu → Artmış
proliferasyon

**Anti-HER2 Antikoru
(Trastuzumab)
geliştirilmesi**
Metastatik, neoadjuvan ve
adjuvan kullanım

Translasyonel Tıp: Çift yönlüdür

**TEMEL BİLİM
(LABORATUVAR)**

**KLİNİK
UYGULAMA**

KRAS, NRAS mutasyonu
olanlara cetuximab
verilmemeli

**Metastatik kolon kanserinde kemoterapiye
Anti-EGFR antikoru (cetuximab) eklenmesi**

- Daha etkin
- Her hastada etkinlik artmıyor → Kime
verilmeli, kime verilmemeli?

Translasyonel Tıp: Laboratuvardan kliniğe veya Klinikten laboratuvara

BIOMARKER SAPTANMASI → KİŞİYE ÖZEL TEDAVİLER

Translasyonel Araştırmalar ne sağlar?

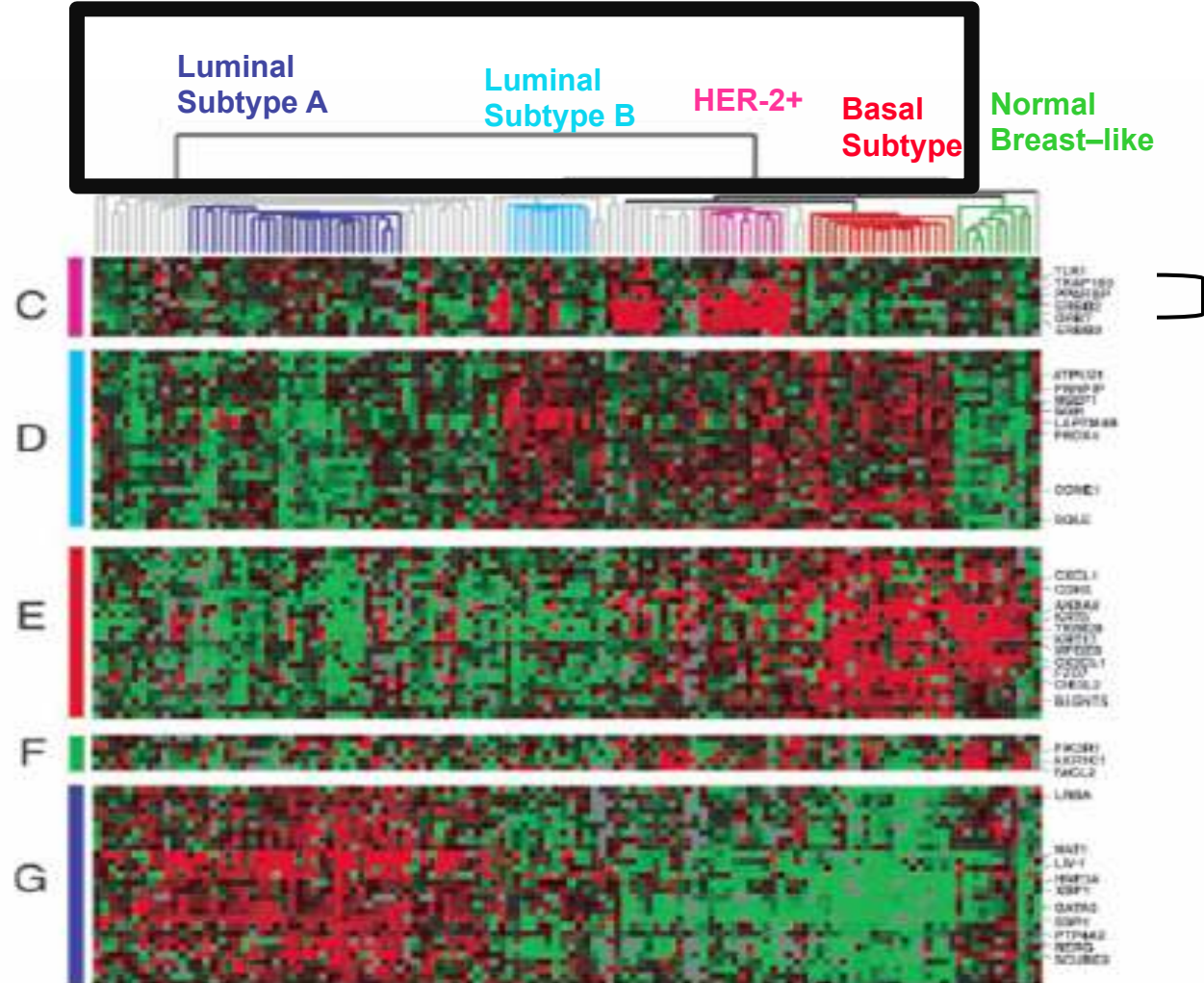
- Araştırmaların klinik pratiğe yansımı
- Çalışmaların süresi kısalır
- Doğru hastaya doğru tedavi
- Yarar-maliyet dengesi
 - Kaynakların doğru kullanımı
- Bildiklerimiz ve uyguladıklarımız arasındaki farkı kapar

Medikal Onkolojik Araştırmalardaki Gelişimin Cerrahiye Yansıması

Medikal Onkolojik Araştırmalardaki Gelişimin Cerrahiye Yansıması

MEME KANSERİ

Meme kanserinin genomik analizi: Meme Kanseri tek bir hastalık değildir!



+ claudin-low tip

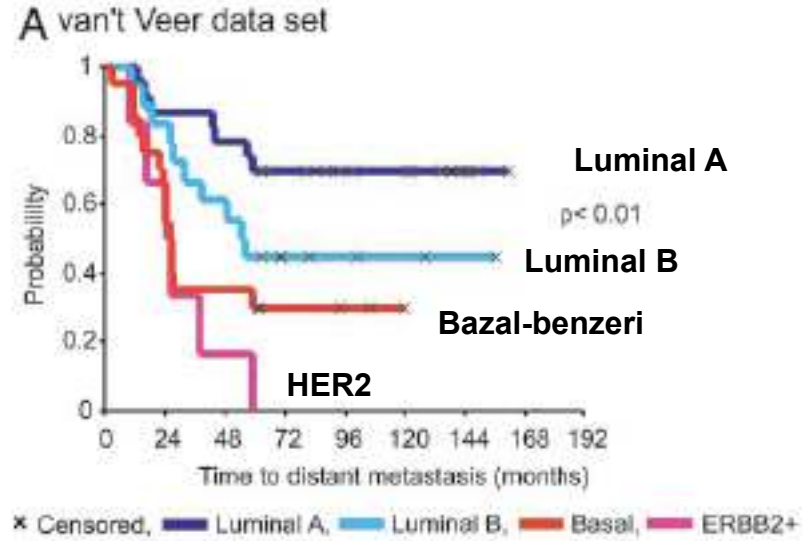
6 Subtip

Subtipler farklı davranır:

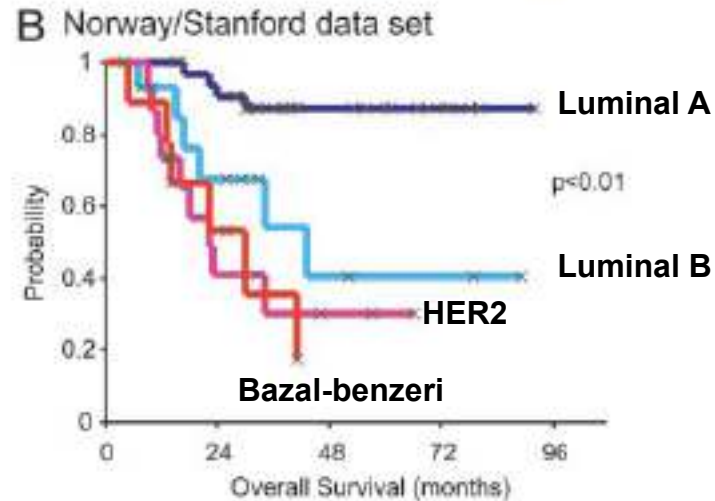
- Rekürrens riski
- Metastaz bölgesi
- Tedavi cevabı

Farklı moleküler alttipler: Farklı klinik seyir

- Uzak nüks riski farklı






- Genel sağkalım farklı



Farklı moleküler alttipler: Farklı metastaz paterni

Metastaz Bölgesi

- Luminal tip  Kemik metastazı daha sık
- HER2 (+)  Viserai organ metastazı
- Triple negatif  Beyin metastazı

Farklı moleküler alttipler : Farklı Tedavi yaklaşımları

- **Relaps riskini gösterir → Kemoterapi gerekliliği**
- **Kemoterapi duyarlılığı**
- **Hedefe yönelik tedaviler**
 - **HER2 (+) → Trastuzumab**
 - **Luminal tip meme kanseri → Hormonal tedavi**

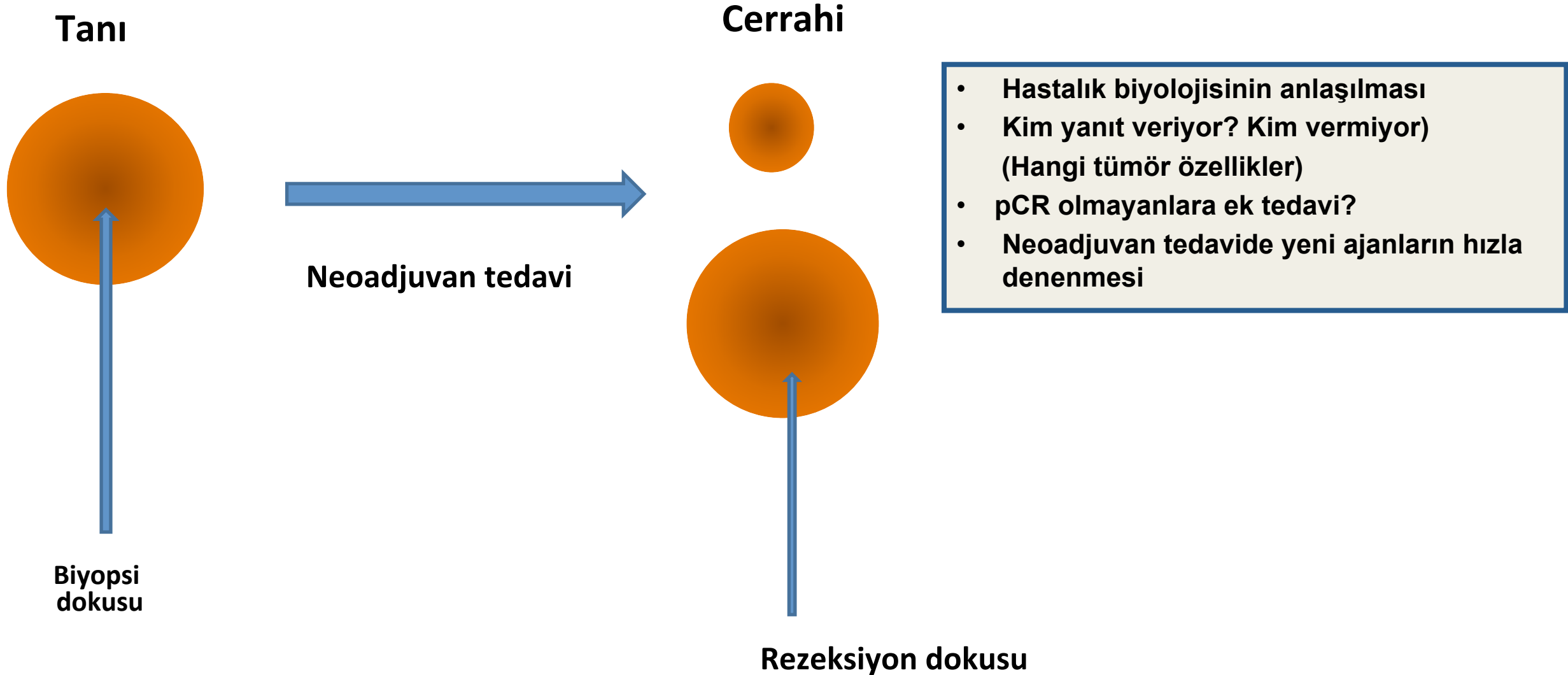
Meme kanserinin moleküler alttipleri

	Triple negatif	HER2 (+)	Luminal	
			Luminal A	Luminal B
ER	-	-	+++	++/+
PR	-	-	+++	+/-
HER2	-	+++	-	-/+
Ki-67	↑↑↑	↑↑↑	<%15	>%15

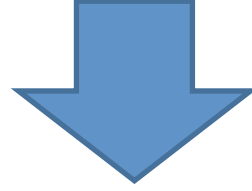
Meme kanserinin moleküler alttipleri

			Luminal	
	Triple negatif	HER2 (+)	Luminal A	Luminal B
ER	-	-	+++	++/+
PR	-	-	+++	+/-
HER2	-	+++	-	-/+
Ki-67	↑↑↑	↑↑↑	<%15	>%15
Relaps riski	+++	+++	+	++
Mortalite	+++	+++	+	++
Kemoterapi duyarlılığı	+++	+++	-	++

Neoadjuvan tedavi: Translasyonel araştırmalar için en iyi platform



**Translasyonel araştırma sonuçlarına göre doğru
hastaya en etkin neoadjuvan tedavi**



Meme cerrahisinde neyi değiştirdi?

Neoadjuvan tedavi

- **Lokal ileri inoperable**

- Evre IIIA (N2)
- Evre IIIB (T4)
- Evre IIIC (N3)

Inoperabl → Operabl
Neoadjuvan: Standart tedavi

- **Operabl hastalar neoadjuvan kullanımı**

- Lokal ileri operabl: T3N1M0 (Evre IIIA)
- Adjuvan tedavi gerektiren tüm evreler
 - >2 cm tüm tümörlerde

DFS ve OS açısından
Neoadjuvan = Adjuvan

Mastektomi → MKC

Operabl hastaya adjuvan yerine niye neoadjuvan?

Operabl hastaya adjuvan yerine niye neoadjuvan?

- **Sağkalım benzer**
 - 14 randomize çalışma (n: 5500 hasta) → Benzer OS
HR 0.98 (%95 CI 0.87-1.09)
- **Tedaviye yanıtın in vivo değerlendirmesi ve genel sağkalım için erken belirteç (pCR= Patolojik tam yanıt)**
- **Daha az cerrahi**

Neoadjuvan tedavi → Daha küçük cerrahi

Neoadjuvan tedavi downstaging yapar

- **Tümörde küçülme → Seçilmiş hastada meme koruyucu cerrahi**

Randomized Trials of Chemotherapy

Trial	Rate of BCT	
	CTx first	Surgery first
Royal Marsden	89	78
Institut Curie	82	77
NSABP B18	67	60
EORTC	37	21

%10-15 daha fazla MKC

- **Neoadjuvan tedavi öncesi aksiller LN pozitif ise, aksiller diseksiyon yapılmalı**

Neoadjuvan tedavi downstaging yapar

- **Tümörde küçülme → Seçilmiş hastada meme koruyucu cerrahi**

Randomized Trials of Chemotherapy

Trial	Rate of BCT	
	CTx first	Surgery first
Royal Marsden	89	78
Institut Curie	82	77
NSABP B18	67	60
EORTC	37	21

%10-15 daha fazla MKC

- **Aksiller downstaging → ~ %40 hasta (tümör subtipine göre değişir)**
 - Tedavi öncesi nod (+) hastada aksiller diseksiyon ihtiyacı azalabilir
 - Lenfödem riski azalır → Artmış hayat kalitesi



Neoadjuvan tedavi downstaging yapar

- Tümörde küçülme → Seçilmiş hastada meme koruyucu cerrahi



%10-15 daha fazla MKC

- Aksiller downstaging → ~ %40 hasta (tümör subtipine göre)
 - Tedavi öncesi nod (+) hastada aksiller diseksiyon ihtiyacı azalabilir
 - Lenfödem riski azalır → Artmış hayat kalitesi



LN(+) hastada neoadjuvan sonrası SLNB: Yanlış negatiflik kabul edilebilir düzeyde mi?

<u># of SN</u>	<u>FNR%</u>	
	<u>ACOSOG Z1071</u>	<u>SENTINA</u>
1	32	24
2	21	19
≥ 3	9	7

Eğer ≥ 3 SLN : kabul edilebilir yanlış negatiflik oranı (<%10)

Operabl hastaya adjuvan yerine niye neoadjuvan?

- **Daha az cerrahi**
- **BRCA1 ve BRCA2 sonucuna göre cerrahi şekli değişecekse**
 - **BRCA 1 veya BRCA 2 (+): MKC/mastektomi → Bilateral mastektomi**

Her operabl hastaya neoadjuvan verilmeli mi?

Yanıt oranı özellikle patolojik tam yanıt (pCR) olasılığı yüksek tümörlerde düşünölmeli

Patolojik tam yanıtı belirleyen nedir?

- **Moleküler alttip**
 - Daha agresif tm → ↑ pCR

	pCR
Triple negatif	%35-45
HER2+	% 45-60
Luminal B	%28
Luminal A	%10

- **Verilen tedavi (hedefe yönelik ajanlar gibi) ve süresi**

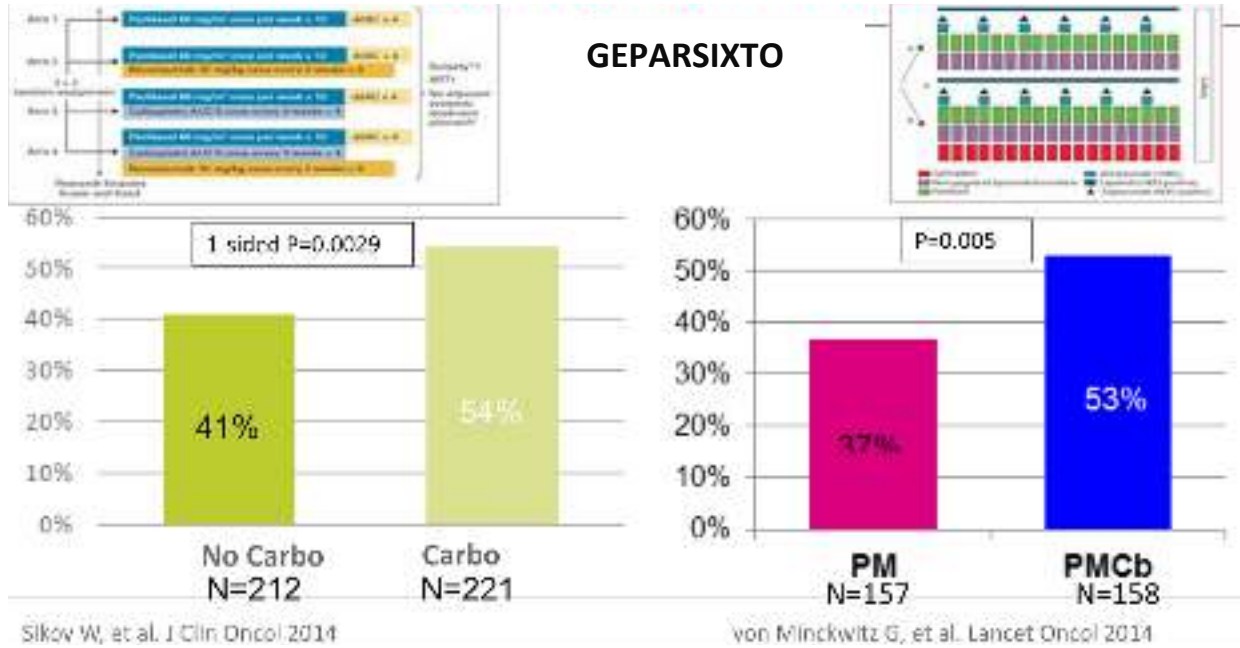
Moleküler alttiplere göre tedavi seçimi

- **Standart tedavi: Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiler**

Moleküler alttiplere göre tedavi seçimi

- Standart tedavi: Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiler
- Triple negatif: Standart tedaviye platin eklenmesi

CALGB
40603



Artmış pCR: Net +%13-17

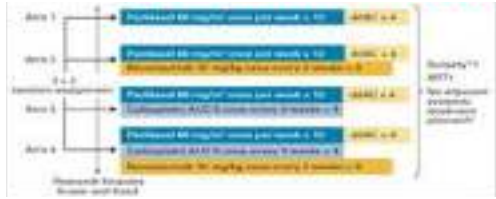
pCR: %41 → %54

pCR: %37 → %53

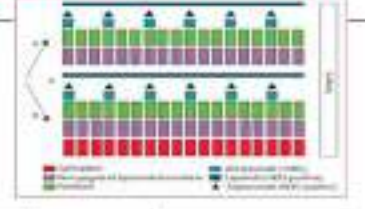
Moleküler alttiplere göre tedavi seçimi

- Standart tedavi: Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiler
- Triple negatif: Standart tedaviye platin eklenmesi

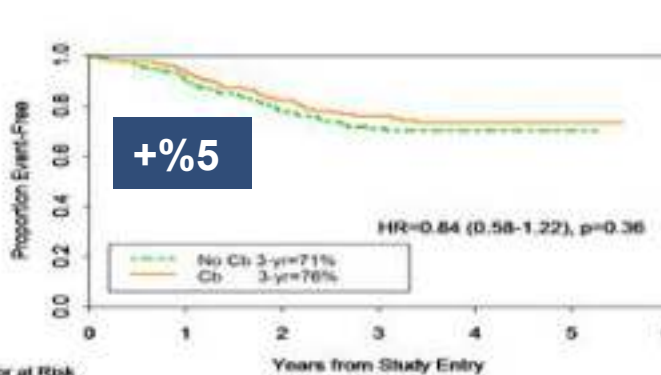
CALGB
40603



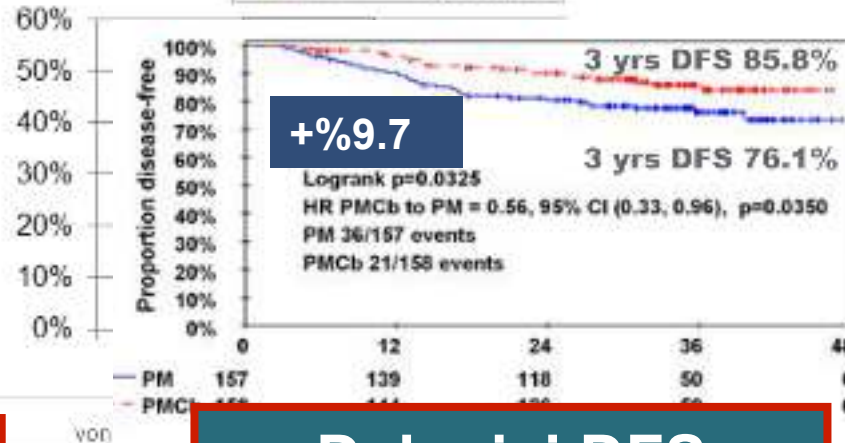
GEPARSIXTO



Artmış pCR: Sağkalımın artma olasılığı



+%5



+%9.7

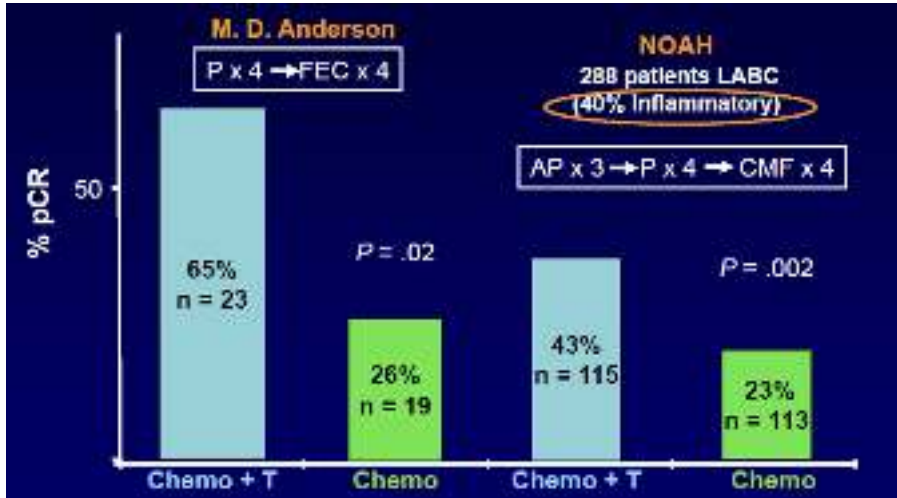
EFS üzerine etki yok

Daha iyi DFS

Moleküler alttiplere göre tedavi seçimi

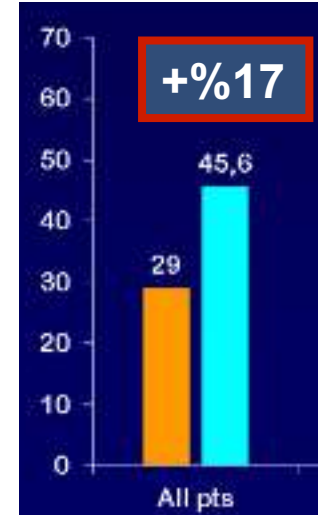
- Standart tedavi: Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiler
- Triple negatif: Standart tedaviye platin eklenmesi
- HER2 (+) meme kanseri: Kemoterapi + trastuzumab +pertuzumab

Kemoterapiye trastuzumab eklenmesi



pCR'da %20-39 artış

Kemoterapi+trastuzumaba pertuzumab eklenmesi

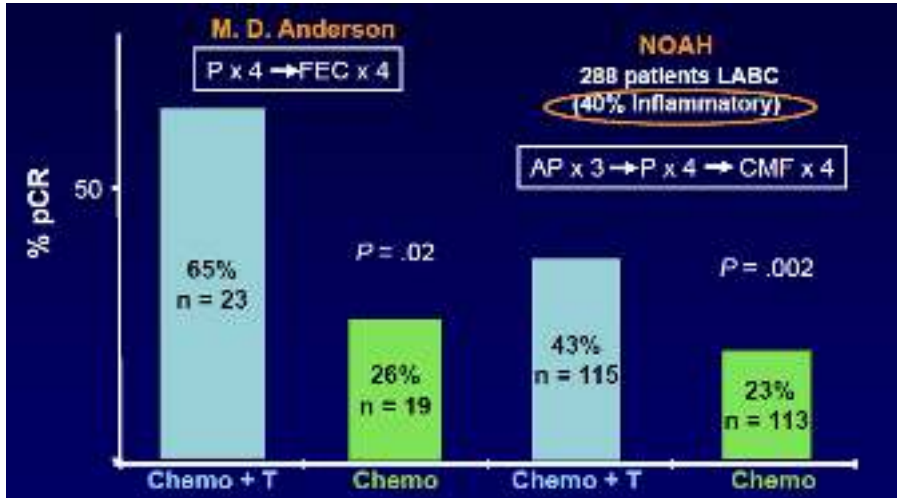


pCR'da
%17 artış

Moleküler alttiplere göre tedavi seçimi

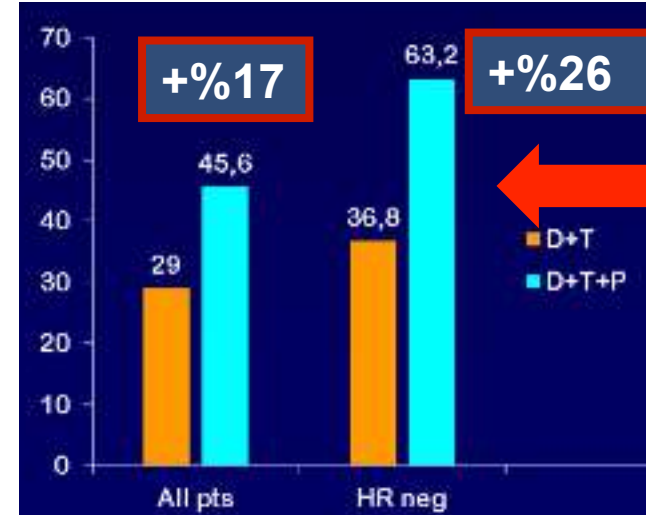
- Standart tedavi: Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiler
- Triple negatif: Standart tedaviye platin eklenmesi
- HER2 (+) meme kanseri: Kemoterapi + trastuzumab +pertuzumab

Kemoterapiye trastuzumab eklenmesi



pCR'da %20-39 artış

Kemoterapi+trastuzumaba pertuzumab eklenmesi



Antrasiklinsiz taksan+tras +pertu ile %63 pCR

+%17

HR negatif ise: +%26

Moleküler alttiplere göre tedavi seçimi

- **Standart tedavi: Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiler**
- **Triple negatif: Standart tedaviye platin eklenmesi**
- **HER2 (+) meme kanseri: Kemoterapi + trastuzumab +pertuzumab**
- **Luminal A: Kemoterapi ile pCR düşük (<%10)**
 - **Inoperabl, postmenopozal ve kemoterapi verilemeyecek/istemeyen hastada neoadjuvan hormonal tedavi verilebilir**
 - **Hormonal tedavi, kemoterapi ile karşılaştırıldığında**
 - Benzer yanıt ve pCR oranı
 - Benzer MKC olasılığı
 - Daha az toksisite

Operabl olan her hastaya neoadjuvan tedavi verelim mi?

- Adjuvan tedavi verilecek her hasta neoadjuvan tedavi alabilir
- Hedef meme ve aksiller downstaging ise:

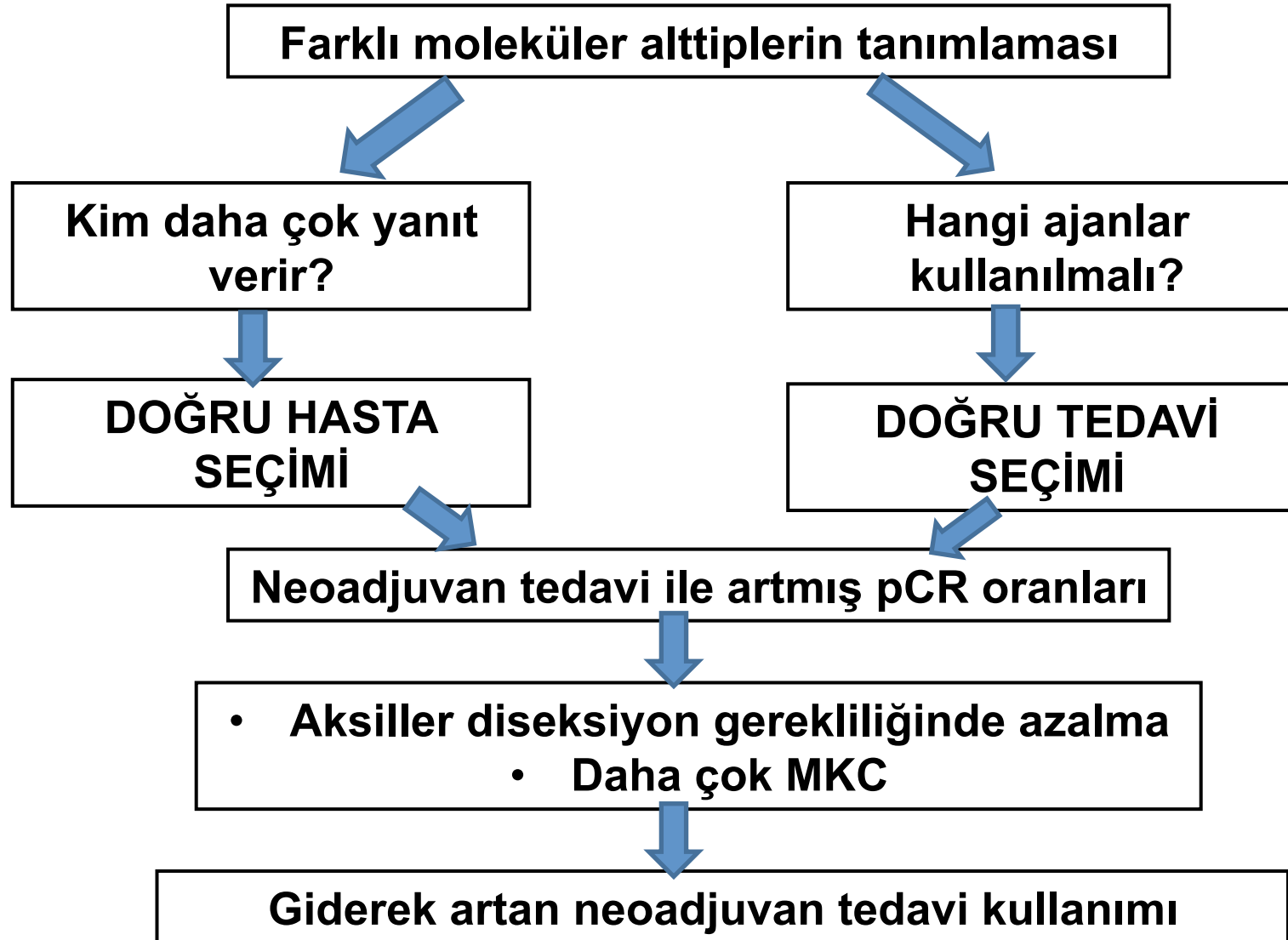


Tedaviye yanıt olasılığı yüksek olan hastalar seçilmeli

	pCR
✓ Triple negatif	%35-45
✓ HER2+	% 45-60
✓ Luminal B	%28
✗ Luminal A	%10

4 cm tümör
Aksillada 1 adet LN

Translasyonel araştırma sonuçları meme kanseri cerrahisinde neleri değiştirdi?



Neoadjuvan kemoterapi

Kişiselleştirilmiş tedavi dönemi olan günümüzde

neoadjuvan tedavi daha fazla düşünülmelidir

Kimlerde neoadjuvan düşünülmeli?

- **>1 cm Triple negatif ve Her2 (+) meme kanseri**
- **LN (+) olan luminal B meme kanseri**
- **Luminal A: Inoperabl ise**

Operabl meme kanserinde yeni yaklaşıım

Kişiselleştirilmiş
neoadjuvan tedavi

DAHA AZ CERRAHİ

Rezidü varlığına göre tekrar
kişiselleştirilmiş tedavi

TNBC

NEOADJUVAN

Antrasiklin ve taksan
bazlı

+Karboplatin

Cerrahi

ALND'siz
cerrahi

Rezidü varsa:

Kapesitabin x8 kür

GELECEK: PARP inhibitörü
Immünoterapi

HER2 (+)

NEOADJUVAN

Antrasiklin ve taksan
bazlı

Trastuzumab+
Pertuzumab

Cerrahi

ALND'siz
cerrahi

HER2+: Trastuzumab 1 yıl
ER+: Hormonal tedavi

GELECEK:
Rezidü varsa: TDM1?
Adjuvan pertuzumab?

HR+

NEOADJUVAN

Antrasiklin ve taksan
bazlı

Cerrahi

ALND'siz
cerrahi

Hormonal tedavi

GELECEK:
Rezidü varsa: + CDK4/6
inhibitörleri (ör.
palbociclib)

Medikal Onkolojik Araştırmalardaki Gelişimin Cerrahiye Yansıması

GIS TÜMÖRLERİ

Metastatik kolorektal kanser

- Tanıda unrezektabl olan bazı hastalar rezektabl hale çevrilebilir
 - Rezektabl hale dönüşüm: %12-%33
 - R0 rezeksiyon: %3.3-%36
- R0 rezeksiyon yapılanlarda 5 yıllık sağkalım: %10-11 → %30-35

Metastatik kolorektal kanser



Figure 2a

En etkin tedavi verilmeli

**anti EGFR antikoru
(setuksimab, panitimumab)**

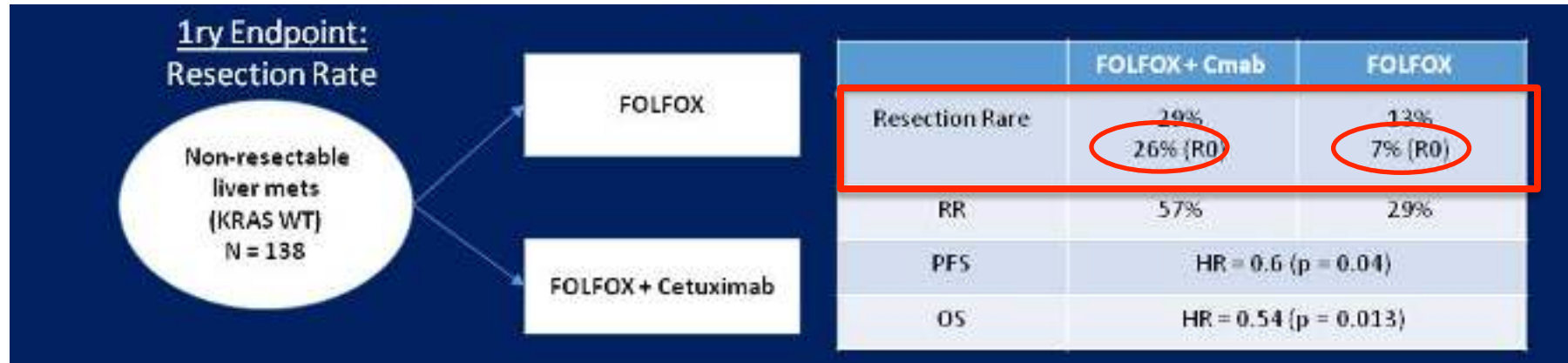


Figure 2b

Figure 2

Tümör moleküler özelliklerine göre kemoterapiye hedefe yönelik tedavi eklenmesi

- **Anti-EGFR (Setuksimab, panitimumab)**
 - R0 rezeksiyonda net +%3-5 artış
 - Çin çalışması:



- **Anti-VEGF (Bevacizumab, aflibercept)**
 - R0 rezeksiyon oranında net +%2-3 artış

Kime, hangi hedefe yönelik ilaç verilmeli?

- **SOL KOLON TÜMÖRÜ**
 - KRAS ve NRAS ve BRAF wild ise: Anti-EGFR
 - KRAS veya NRAS veya BRAF mutasyonu varsa: Bevacizumab
- **SAĞ KOLON TÜMÖRÜ: Bevacizumab**

Translasyonel araştırma sonuçları kolorektal kanser cerrahisinde neleri değiştirdi?

Tümör bölgesi (sağ/sol) ve mutasyon durumuna göre hedefe yönelik ajan seçimi



Unrezektabl tümörlerin rezektabl hale getirilmesi



Kolorektal kanserde kúratif cerrahi yapılabilen hasta sayısında artış

Gastrointesitinal stromal tümör (GIST)

- 1998 öncesi sınıflandırma: Leiomyom, leiomyosarkom, leiomyblastom veya schwannoma
- 1998: c-kit protoonkogeninin keşfi → GIST tanımı
- CD 117 (KIT) varlığı ile karakterize
- Mutasyonlar:
 - KIT gen mutasyonu (95%)
 - KIT mutasyonu yok (5%) (KIT negatif GIST)
 - PDGFRA gen mutasyonları (7-10%)
 - Wild KIT (10-15%)- KIT veya PDGFRA mutasyonu yok

İmatinib öncesi

- Agresif tümör
- Kemoterapi yanıtı çok az (<%10-15)
- RT'nin rolü yok
- Ana tedavi: Cerrahi



Regimen	Partial Response	
	n	n (%)
DOX + DTIC	43	3 (7%)
DOX + DTIC +/- IF	60	10 (15%)
DOX + DTIC+ IF	11	3 (27%)
IF + VP-16	10	0 (0%)
Paclitaxel	15	1 (7%)
Gemcitabine	17	0 (0%)
Liposomal DOX	15	0 (0%)
DOX	12	0 (0%)
DOX or docetaxel	9	0 (0%)
High-dose IF	26	NR (0-8%)
EPI + IF	13	0 (0%)
Various (e.g., DOX, gemcitabine, CT2584)	40	4 (10%)
DTIC + MMC + DOX + CDDP + GM-CSF	21	1 (5%)
TOTAL	266	22 (8.3%)

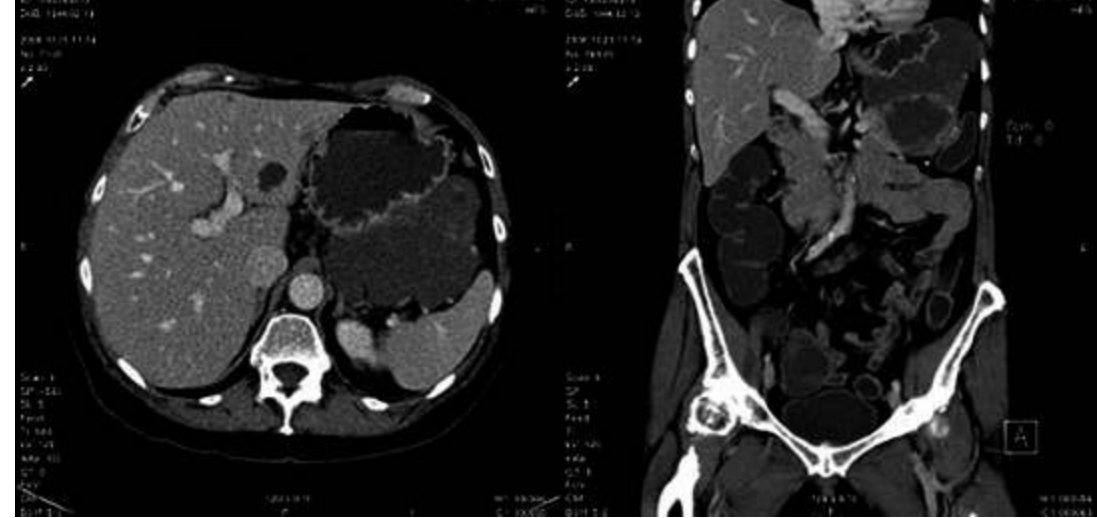
Neoadjuvan imatinib ile rezektabilite şansı



20 × 15 × 15 cm



8 ay neoadjuvan imatinib
tedavisi (400 mg/day)



13.3 × 8 × 7.6 cm

SONUÇ

Medikal Onkoloji gelişimler → Cerrahi gelişim

Biomarkerlar, tümörün moleküler alttiplerine göre tedavi seçimi:

1. Unrezektabl hastanın rezektabl hale gelmesi

- Biomarker, tümör moleküler altgrubuna göre sistemik tedavi (neoadjuvan) → artmış yanıt oranı → Rezektabl tümör

2. Cerrahinin küçülmesi

- Azalmış morbidite
- Organ koruyucu yaklaşımlar

3. Bir grup hastada cerrahisiz tedavi?

TEŐEKKÖR EDERİM