Kanser hastalarında farmakogenetik uygulamaları ve farmakoekonomi

Pharmacogenetic applications and in pharmacoeconomics in cancer patients

Yasemin BASKIN[1], Gizem ÇALIBAŞI[1]

ÖZET

İlaçların, kullanan kişiler için yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir ancak bazen ilaç kullanımı kullanıcıda yan etkiler gösterebilmektedir. Bazı hastalarda aynı ilaç için beklenen sağaltım etkisi gözlenirken, bazı hastalarda ise yaşamı tehlikeye atacak kadar yan etki tespit edilmiştir. İlaç kullanımına bağlı olarak bireyler arasındaki bu etki değişkenliğinin etiyolojisi çok sebeplidir. Diyet, çevre, fizyolojik etkiler, cinsiyet, yaş ve sağlık durumu olası etkenler arasında yer almaktadır. Fakat bireyler arasında var olan genetik farklılıklar, ilaç alımı sonucunda oluşan etkiler, ilacın aktivitesi üzerine en büyük etkiye sahiptir. Bireylerin kullanımı sonucu ilaç tepkisinin değişkenliği bireydeki hedef genlerin ve metabolizma enzimlerinin genetik olarak belirlenen karakteristik özelliklerinin bir parçasıdır. Farmakogenetik bilim dalının amacı ise kişiye özgü genetik faktörlerin ilaç etkisi ve etkileşimi arasındaki bağlantısını araştırmaktır. Günümüze kadar farmakogenetik alanında elde edilen veriler ışığında "hepsi için uygun" (one size fits all) görüşünün yetersizliği gösterilmiştir. Her bireyin kendine özgü genetik kökeninden dolayı kanser sağaltımına yanıtların yorumlanmasında farmakogenomik kullanılır. Geleneksel yöntemlerle kanser sağaltımı vücuttaki hızla bölünen hücreleri hedef alır ancak vücuttaki tek bölünen hücreler kanser hücreleri değildir. Bu nedenle kişide

ABSTRACT

Drugs are assumed to make drug users better, but sometimes they can harm with their side effects. For the same drug, some patients show expected therapeutic effect while the others exhibit life-threatening drug side effects. In this inter individual variability, the etiology is multifactorial. Diet, environment, physiological influences, gender, age, and health status are possible factors. But variation in the genetic differences between individuals will have a major impact on drug activity. Variable drug response could be in part to genetically determined characteristics of target genes or drug metabolizing enzymes. Pharmacogenetics looks for these genetic factors which are linked to drug effects. With our increasing know ledges in the pharmacogenomic area we can say that "one size fits all" view is not correct. In cancer treatment, each individual's unique genetic origin of cancers because of pharmacogenomics in predicting responses to treatment is used. Traditional cancer treatment has targeted dividing cells in the body. But cancer cells are not the only dividing cells in the body, for these reason cancer therapies are liable to have many side-effects. Especially for many cancer types, approved multiple drug strategies are used. The more drug response rate from using combination therapy means as the more expense and adverse reactions. Pharmacogenetic tests

[1] Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, İZMİR

İletişim / Corresponding Author : Yasemin BASKIN
Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, İZMİR
Tel : +90 232 412 58 90 E-posta / E-mail : yasemin.baskin@deu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 11.01.2011
Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.77598

Baskın Y, Çalıbaşı G. Kanser hastalarında farmakogenetik uygulamaları ve farmakoekonomi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68 (3): 152-64.

kanser sağaltımları birçok yan etki göstermeye yatkındır. Özellikle birçok kanser tipinde hastaya çoklu ilaç stratejileri öngörülmektedir. Çoklu ilaç sağaltımlarının kullanımlarında daha fazla ilaç tepkisi, daha fazla maliyet ve daha fazla yan etki gözlemlenmektedir. Hastalar için kullanılacak olan farmakogenetik testler Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology - ASCO), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (United States Food and Drug Administration - US FDA) gibi önemli kuruluşlar tarafından da onaylanarak önerilmektedir.

Sağlık alanında teknolojik gelişmenin sonucu sağlık harcamaları artmış, bunun yanısıra, sağlığa ayrılan bütçenin gittikçe sınırlandığı bir dönem başlamıştır. Sağlık politikalarına yön veren kamu yöneticileri için bu kısıtlı kaynağın kanıta dayalı ve kamu yararına kullanılması zorunluluğu doğmaktadır. Yeni sağaltım seçenekleri için etkinlik değerlendirilmesinde yol gösteren en önemli gelişme farmakogenomik testler olmaktadır. Bu testler ile hastaya uygun olan ilaç ve doz tercihi yapılarak hastaya etkisi olmayan ilaçlara harcanan bütçede ve oluşacak yan etkilerin sağaltımı için harcanan bütçede önemli küçülmeler sağlanmaktadır. Bu gelişmeler farmakoekonomi kapsamında tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, farmakogenetik, farmakoekonomi.

whose primer advantage for patients are approved and suggested to clinicians by significant organizations such as American Society of Clinical Oncology National Comprehensive Cancer Network and United States Food and Drug Administration.

Health expenditures increased as a result of technological development in the field of health, as well as, increasingly constrained budgets allocated to health has started a period. Deciding the policies of this limited resource for public health managers to use evidence-based and public interest obligation arises. For the activity that led to the evaluation of new treatment options are the most important development in pharmacogenomics tests. These tests were done with the patient the appropriate medication and dosage to the patient profile, with no impact on the budget spent on drugs for the treatment of side effects will occur and the significant downsizing is provided in the budget spent. These developments are discussed within the scope of pharmacoeconomics.

Key Words: Cancer, pharmacogenetic, pharmacoeconomy.

GİRİŞ

Günümüzde, İngiliz Ulusal Sağlık ve Klinik Uygulama Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) gibi birçok ulusal sağlık enstitüsü; klinik süreçlerde genomik teknolojilerin ve genetik testlerin kullanımını önermeye başlamışlardır. Günümüze kadar olan süreçte, bin iki yüzden fazla değişik hastalık için, klinik kullanımı uygun, binden fazla genetik test geliştirilmiştir. Bunların birçoğu nadir görülen genetik bozuklukların tanısı için kullanılmaktadır. Kalıtsal genetik değişiklikleri taşıyanların populasyona dayalı uygulamalarda tespit edilmesi, sık karşılaşılan hastalıklar için kalıtsal risklerin belirlenmesinde ve ilaç yanıtının öngörülmesinde, farmakogenetik prediktif testlerin sayısı her geçen gün hızla artmaktadır. Bu anlamda kontrol ve korunma amaçlı genomik teknoloji uygulamaları, halk sağlığı açısından da oldukça önem kazanmaktadır (1).

Kişiye uygulanan sağaltımlarda gözlenen farklı sonuçlar, hasta ölümüne sebep olan ilaç yan etkileri ve artan sağlık harcamalarının, bireysel farklılıklarla şekillenen terapötiklere verilen yanıtlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (2).

Yaklaşık 50 yıldır hekimler tarafından hastalara uygulanan sağaltımlara, hastaların verdikleri yanıtların farklılığı gözlenmektedir (2). Bu farklılık bu zamana kadar hastaların ırksal tiplerine bağlı olarak yorumlanmıştır (3).

Popülasyondaki ırkların genetik farklılıklarına göre yapılan tıbbi sağaltım seçimi, ilaç yanıtlarındaki bu farklılığa çözüm getirmemiştir. Çözüm bulma arayışları genetik, çevresel ve immun sistemin genetik varyasyon üzerindeki etkilerinin anlaşılmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu varyasyon üzerinde genetik faktörlerin %20-95 oranında etkin olduğu tespit edilmiştir (3).

İnsanlar arasındaki sağaltım farklılıklarına sebep olan bu genetik varyantların tespiti ile kişiselleştirilmiş ilaç sağaltımını mümkün kılacak ve hekimlerin klinik uygulamalardaki teşhis ve tespitlerini kolaylaştıracaktır (4).

Kişilerin kullandıkları ilaca verdikleri yanıtta görülen çeşitliliğin genetik temellerini ortaya koymaya yönelik genom dizinleme ve bu genetik testlerin sonucu elde edilen verilerin yorumlanmasında kullanılan biyoinformatik teknolojilerindeki gelişmelerin ilaç uygulamaları ile ilişkilendirilmesi sonucunda farmakogenetik bilim alanını ortaya çıkarmıştır. Kişinin ilaç kullanımı sonucunda verdiği yanıt birden fazla gen ve gen ürününün rol aldığının tespitinin yapılan çalışmalarla ortaya çıkması ile araştırmaların gen düzeyinden genom düzeyine kaymasına, bunun sonucu olarak da farmakogenetik yerine farmakogenomik teriminin kullanılmaya başlanmasına yol açmıştır (5).

İlacın metabolizması, farmakodinamik (PD) ve farmakokinetik (PK) süreçlerini içerir ve her bir işleme birden fazla gen ve protein dahil olmaktadır. Farmakodinamik süreç, ilacın etkisini yerine gitmesinde görevli olan proteinleri ve hücre içinde ilaçla etkileşen proteinleri kapsar. Farmakokinetik süreç ise ilacın metabolizma ve vücuttan atılma sürecinde rol olan tüm enzim ve proteinleri kapsar. Metabolizmanın doğası gereği ilk faz, oksidatif süreçleri; ikinci faz, konjugatif süreçleri içerir (Tablo 1). İlacın farmakodinamik ve farmakokinetik süreçleri göz önünde alındığında farmakogenetik yerine, daha kapsamlı olan farmakogenomik teriminin kullanılması önerilmektedir (6).

Tablo 1. Metabolizma Faz I ve Faz II enzimleri

Faz I Enzimleri	Faz II Enzimleri
Sitokrom P450 ailesi	N- asetil transferaz (NAT)
Monoamin oksidaz	Tiyopürin metil ransferaz (TPMT)
Alkol dehidrogenaz	UDP glukronozil transferaz (UGT)
Aldehit dehidrogenaz	
Dopamin B- hidroksilaz	

"Hepsi için uygun" (One size fits all) yaklaşımıyla bireyler arasındaki genetik farklılıkları gözetmeksizin kullanılan ilaç dozu, kullanıcının karşısına farklı sorunlar çıkarmaktadır. Kullanılan ilaç dozu, sağaltımdan etkin bir yanıt almak için yetersiz kalabilmekte veya ilacın biyotransformasyon yolağındaki değişiklikler sonucu ilaç birikimi ya da toksik metabolitlerin oluşumu ile kişinin ölümüne neden olabilecek ciddi yan etkiler oluşturabilmektedir (7).

Bu nedenle farmakogenetik ve farmakogenomik çalışmalarının (PGx) amacı kişinin bireysel genotipine dayanan sağaltım uygulamalarını (örneğin; hedefe yönelik bireysel sağaltımlar) devreye sokmaktır. Günümüzde PGx, sağaltıma yön vermek amacıyla onkolojik, psikiyatrik, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kalıtsal ve sonradan oluşabilen genetik değişikliklerin hastalığın gelişim sürecinde rol aldığı alanlarında kullanılmaktadır (4,7).

Tablo 2. Farmokogenetik ve uygulama alanları

Farmakogenetik Testlerin Kullanım Alanları	Örnek
Hastalık riskinin belirlenmesinde	Meme kanseri riskinin değerlendirilmesinde "breast cancer 1 geni, (BRCA1)" mutasyon testi vb.
Sağaltımda kullanılacak ajanların seçiminde	Metastatik koleraktal kanserlerde v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) mutasyon testi vb.
İlaç doz uygulamalarında	"İrinotecan" için UDP glukuronil transferaz geni (UGT1A1) testi, "6-mercaptopurine" ve "azatiyopirin" için tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) mutasyon testleri

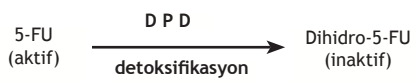
Onkoloji ve hematoloji alanında farmakogenomikler, hastalık riskinin belirlenmesinde, sağaltımda kullanılacak ajanların seçiminde ve ilaç doz uygulamalarında kullanılmaktadır (Tablo 2). Hem tümör hücrelerine hem de normal hücrelere birlikte etki eden ve yaşamı tehdit edebilecek toksisite potansiyeline sahip kemoterapotik ajanların kullanımındaki bu tartışılmaz yeri oldukça önemlidir (2).

KLİNİK ONKOLOJİ UYGULAMALARI

Onkoloji alanında sıklıkla kullanılan ilaçlar Tablo 3'de özetlenmiştir. Bu nedenle sağaltıma ilişkin cevabın veya olası toksisitenin öngörülebilmesine ışık tutan moleküler yapıların tanımlanması oldukça önem kazanmıştır (Tablo 3).

A. 5-Florourasil (5-Fluorouracil; 5-FU)

Gastrointestinal sistem, meme, baş ve boyun kanserlerinin sağaltımında kullanılan 5-Florourasil (5-FU) (Adrucil, Carac, Efudex ve Fluoroplex) metabolizmasının birçok gen ile ilişkili olmasından dolayı karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. 5-FU sağaltımı için öngörülen temel belirteçleri dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD) geninden eksprese olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) enzimi, 5-FU toksisitesinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. DPYD geninde görülen bir nokta mutasyonu (G→A) sonucunda sentezlenen hatalı bir mesajcı ribonükleik asit (mRNA), hatalı bir proteinin kodlanmasına neden olmaktadır. Mutant DPD proteinin hızlıca yıkılması sonucu oluşan düşük enzim aktivitesi, aktif 5-FU'nun zehirsizleştirilip inaktif dihidro-5-FU'a dönüşememesine (Şekil 1) ve ölümcül hematolojik, gastrointestinal veya nörolojik toksisitelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastayı bu şekilde istenmeyen durumlardan korumak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) 5-FU içeren sağaltım planlanmasından önce DYPD farmakogenetik testinin yapılmasını önermektedir (8-10).



Şekil 1. 5-FU detoksifikasyon mekanizması

B. Kapesitabin (Capecitabine; 5-FU ORAL ANALOĞU)

Kapesitabin (Xeloda, Roche) 5-FU oral analoğu olan floropirimidin tabanlı bir ilaçtır. Urasil ve timin içeren kapesitabin, pirimidin katabolizmasında rol oynayan DPD eksikliği sonucunda oluşan yoğun toksisite belirtileri ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle DPD eksikliğinin tespit edilebilmesi açısından DYPD geni mutasyonlarının incelenmesi FDA tarafından önerilmektedir. Ayrıca kapesitabin metabolizması açısından önemi olan diğer bir enzim ise sitidin deaminaz'dır (CDA).

Tablo 3. Kimyasal sağaltım ile ilişkili ilaca verilen tepki veya toksisiteyi öngörmek amacıyla kullanılan moleküler yapılar

İLAÇ	BİYOBELİRTEÇ	ROLÜ	SONUÇLA İLİŞKİSİ
5-Florourasil	DPD	5-FU metabolizmasındaki hız sınırlandırıcı basamağı katalizler.	DPD enzimindeki defekt ölümcül toksisitelere sebep olabilir.
Kapesitabin (5-FU oral analoğu)	TS	5-FU metabolizmasında dUMP'nin metillenerek dTMP'e dönüşümünü katalizler.	Enzimin ekspresyon düzeyleri tümörün 5-FU hassasiyeti ile ilişkilendirilmektedir
	TP	5-FU metabolizmasındaki ilk enzimdir.	Enzimin ekspresyon düzeyi kanser hücrelerinin, ilaca hassasiyetiyle ilişkilendirilmektedir.
	DPD	Pirimidin katabolizmasında rol oynar.	Enzimin eksikliği ciddi toksisite durumlarıyla ilişkilendirilmektedir.
İrinotekan	UGT1A1	İrinotekan'nın aktif metaboliti SN-38'i inaktif SN-38G'e dönüştürür.	Homozigot UGT1A1*28 genotipi metabolit inaktivasyonunu azaltıp ciddi nötropeninin oluşmasına sebep olabilir.
Okzaliplatin	ERCC1	Platin ajanların indüklediği DNA çapraz bağlarının tamirinden sorumludur.	ERCC'in yüksek düzeyleri DNA tamirinin artmasıyla beraber okzaliplatinin sitotoksik etki göstermesine neden olur.
	XPD	DNA çapraz bağlarının tamirinde helikazın ekspresyonundan sorumludur.	DNA onarım kapasitesindeki değişikliklere sebep olabilir.
	GSTP	Okzaliplatinin detoksifikasyonundan sorumludur.	Oxaliplatin detoksifikasyonundaki sorunlar ciddi nörotoksisite ve nöropati ile ilişkilidir.
6-merkaptopürin Azatiyopirin	TPMT	6-Merkaptopürin ve azatiyopirin yıkımından sorumludur.	TPMT bozuklukları ciddi hematolojik malinitelere sebep olabilir.
Tamoksifen	CYP2D6	Tamoksifenin aktif metabolitlere dönüşümünden sorumludur.	Tamoksifen tedavisinin etkili olmasından sorumludur.
Gefitinib Erlotinib	EGFR	Hücre proliferasyonundan sorumludur.	EGFR mutasyonları ajanların EGFR hassasiyetinin artmasından sorumludur.
Setuksimab Panitumumab	KRAS	Tümör hücre proliferasyonu için önemli EGFR sinyal yolağının önemli bir parçasıdır.	KRAS mutasyonları ilaca dirençten sorumludur.
İmatinib	BCR-ABL	Tümör hücre proliferasyonundan sorumludur.	BCR-ABL füzyon geninde yer alan, ilaç bağlanmasını ve kinaz aktivitesini etkileyen mutasyonlar, imatinibe direnç olarak tanımlanmıştır.
	KIT	Tümör hücre proliferasyonundan sorumlu tirozin kinazdır.	KIT geni ekzon 9,11,13 ve 17 mutasyonları imatinib sağaltımına verilecek cevabın öngörülmesinde etkilidir.

→

Tablo 3. (devam)

İLAÇ	BİYOBELİRTEÇ	ROLÜ	SONUÇLA İLİŞKİSİ
Sunitinib	KIT	Tümör hücre proliferasyonundan sorumlu tirozin kinazdır.	KIT geni mutasyonları sunitinib sağaltımına verilecek cevabın öngörülmesinde etkilidir.
Dasatinib	BCR-ABL	Tümör hücre proliferasyonundan sorumludur.	BCR-ABL genindeki mutasyonlar ilaç bağlanmasını etkileyerek ilaca direnç gelişimini sağlar.
Trastuzumab	HER2/NEU	Hücre büyümesi ve proliferasyonunda etkili hücre yüzey proteinidir.	HER2/NEU amplifikasyonu etkin trastuzumab sağaltımı ile ilişkilidir.
Rasburikaz	G6DP	İlaç metabolizmasında yer almaktadır.	G6DP enzim defekti olan hastalara uygulandığında ciddi hemoliz durumları söz konusu olabilir.
6-Tiyoguanin	TPMT	6-TG'yi inaktive ederek 6-tiyoguanin nükleotidlerini (TGN) oluşturmaktadır.	TPMT homozigot mutant allelleri, yüksek TGN düzeylerine sebep olacağından ciddi kemik toksisitesine yol açmaktadır.
Busulfan	Philadelphia kromozomu	Hücre siklus proteinleri aktiflenerek sürekli çoğalma sağlanır.	Busulfan Philadelphia kromozomu bulunmayan CML hastalarında etkisizdir.

Bu enzim, kapesitabin'in 5-FU'a dönüşüm işlevinde yer almaktadır. CDA, genetik polimorfizmlerin oluşması sonucunda, yapısında değişiklikler meydana gelebilen bozuk ve aşırı aktif bir profile sahip olabilir. Aşırı aktiviteye sahip profil, artan 5-FU toksisitesi ile ilişkilendirilmektedir (11).

Pirimidin metabolizmasında yer alan timidin fosforilaz (TP) ve timidilat sentaz (TS) enzimlerinin ekspresyonları da floropirimidin tabanlı ilaçların kullanılmasında önemlidir. Timidilat sentaz, deoksiüridin monofosfatın (dUMP) metillenerek deoksitimidin monofosfata (dTMP) dönüşümünü katalizler. 5-FU metabolizmasında yer alan bu basmakta, enzimin ekspresyon düzeyleri tümörün 5-FU hassasiyeti ile ilişkilendirilmektedir (12).

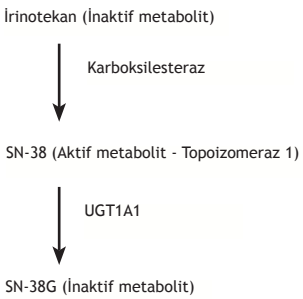
Timidin fosforilaz, 5-FU metabolizmasında oluşan ilk enzimdir. Bu nedenle, enzimin ekspresyon düzeyi kanser hücrelerinin, anti-pirimidin ajanına karşı hassasiyetiyle ilişkilendirilmektedir.

Nükleotid ve floroprimidin metabolizmasındaki rollerinden dolayı ekspresyon ve aktivite düzeyleri açısından TP, TS, DPD önemli biyobelirteçlerdir (13).

C. Irinotekan (Irinotecan)

Irinotekan (Camptosar®, Pfizer) ilişkili farmakogenetik uygulamaları, UGT1A1 polimorfizmleri üzerine odaklanmıştır. Irinotekan sağaltımı alan hastalarda, genin promotor bölgesindeki ikili nükleotid tekrarları, toksisite oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Topoizomeraz-I inhibitörü olan irinotekan, karboksilesterazlar ile kendinden daha kuvvetli bir inhibitör olan SN-38'e dönüşmektedir. SN-38 metaboliti de UGT1A1 enziminin yer aldığı glukuronidasyon işlemi ile inaktif SN-38G'ye dönüşmektedir (Şekil 2). Yabanıl tip (Wild-type, WT) UGT1A1 geni, altı adet ikili nükleotid tekrarı (TA6), varyant gen ise yedi adet ikili nükleotid tekrarı (TA7) içermektedir. In vitro deney ortamında gerçekleştirilen çalışmaların verileri değerlendirildiğinde, yedi adet ikili nükleotid

tekrarı içeren homozigot varyantlarda (TA7/7) SN-38 glukuronidasyonunun azalması; in vivo deneylerde de nötropeni ve uzun süreli diyare gibi toksik etkilerin arttığı gösterilmiştir (14, 15). Bu bağlamda, US FDA, irinotekan ile sağaltım planlanmasında UGT1A1 farmakogenetik testi ile olası toksisite riskinin belirlenmesini önermektedir (10, 16).



Şekil 2. İrinotekan metabolizması

D. Oksaliplatin (Oxaliplatin; OX)

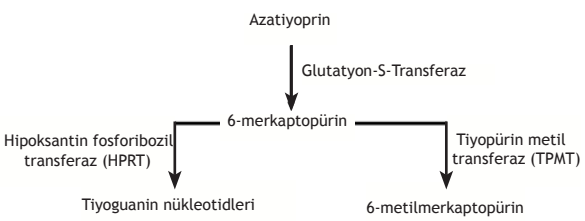
Oksaliplatin (Eloxatin®, Sanofi-Aventis) kolorektal kanserlerde 5-FU ve lökovorin (LV) (Wellcovorin®, GlaxoSmithkline) ile birlikte yapılan çoklu sağaltımlarda kullanılmaktadır. OX, tamamlayıcı DNA çift iplikleri arasında çapraz bağlar oluşturarak sitotoksik etki göstermektedir. Bu etki hücrenin programlı ölümüne (apoptozis) neden olmaktadır. Nükleotid eksizyon tamir mekanizmaları ile çapraz bağların kaldırılması OX direnci ile sonuçlanmaktadır. Nükleotid eksizyon tamirinde hız sınırlayıcı basamaktan sorumlu olan kemirgende tamamlama grubu 1, eksizyon onarımında çapraz-tamamlayıcı onarım eksikliği geninin (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1 (ERCC1) olağandan fazla ekspresyonu, DNA tamirinin artmasından sorumlu olarak OX'a karşı direnç oluşturmaktadır. ERCC1 geni dışında kseroderma pigmentozum grup-d geni' de (XPD) bu yolağın çalışması için gerekli olan helikaz'ın kodlanmasından sorumludur.

Glutatyon-S-transferaz enzimleri (GST) ise OX'un detoksifikasyon yolağında yer almaktadır. OX detoksifikasyonunun yapılamadığı durumlarda ilk olarak akut nörotoksisite ve nöropati ortaya çıkmaktadır. GSTP1-105G allelindeki oluşacak bir mutasyon sonucunda, 5-FU/LV/OX (FOLFOX-4) birleşimini alan hastalarda artmış nörotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (17).

Metastatik kolorektal kanseri hastalarında 5-FU ve LV ile birlikte OX (FOLFOX) veya irinotekan (FOLFIRI) birleşimlerinin birinci sıra sağaltım olarak planlanması sırasında ERCC1, XPD ve GST farmakogenetik testleri onkologlara yardımcı olmaktadır.

E. 6-merkaptopürin (6-mercaptopurine (6-MP)-Azathioprine (AZA)

6-MP (Purinethol®, GlaxoSmithkline) çocuklarda en çok karşılaşılan kanserlerden biri olan akut lenfositik lösemi sağaltımında yaygın olarak kullanılmaktadır. 6-MP'nin farmakogenetik olarak değerlendirilmesi düşük tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesinin % 95'inden sorumlu olan üç varyantın (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C) üzerine odaklanmıştır. 6-MP ve AZA (örneğin; Imuran® GlaxoSmithkline, Azasan® Salix), aktif tiyoguanin nükleotidlerine (TGN) dönüşebilen öncül ilaçlardır (Şekil 3) ve etki mekanizmaları pürin yerine geçerek DNA sentezini durdurmalarıdır. Otozomal resesif kalıtılan TPMT bozuklukları, 6-MP ve AZA sağaltımı gören hastalarda ciddi hematolojik toksisitelere sebep olduğundan hastaya verilecek olan 6-MP dozunun azaltılması gerekmektedir. Böyle bir durumda homozigot varyant (TPMT3*3A/TPMT*3A) TPMT taşıyan hastaya, normal 6-MP dozunun %10'unun altındaki doz yeterli olabilmektedir.



Şekil 3. 6-MP ve AZA metabolizması

Bu nedenle USFDA tarafından 6-MP ve AZA sağaltımı başlatılacak olgulara ilgili farmakogenetik testlerin yapılması önerilmiştir (7, 18-20).

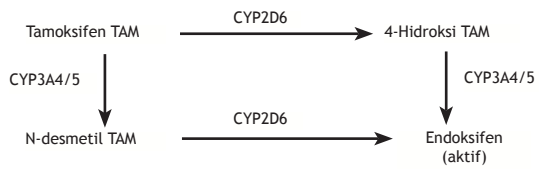
F. Tamoksifen (Tamoxifen; TAM)

Seçici östrojen reseptörü antagonisti olan tamoksifen (Nolvadex®, AstraZeneca) östrojen reseptörü pozitif meme kanseri sağaltımında ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (21).

Günümüze kadar klinik açıdan öngörüsel belirteçler (örneğin; diğer östrojen ve progesteron belirteçlerinin varlığı gibi) hastanın TAM sağaltımından göreceği yararı belirleyebilmektedir.

Bunlara ek olarak oldukça karmaşık olan TAM metabolizmasında, faz I ve II reaksiyonlarında yer alan enzim polimorfizmleri sağaltım sonucuyla ilişkilendirilmektedir. TAM, faz I reaksiyonları sonucu aktif metabolitleri olan 4-hidroksitamoksifen ve endoksifene dönüşür (Şekil 4). TAM'a oranla östrojen reseptörüne 100 kat daha özgü olan bu metabolitler, östrojen bağımlı hücre çoğalmasını durdurmakta ve 30-100 kat daha etkili olmaktadır. Bu dönüşümünden sitokrom P4502D6 (CYP2D6) enzimi sorumlu olduğu için TAM aktivitesi için belirleyici olmaktadır (22, 23).

TAM'ın aktif metabolitlere dönüşümü sağaltım açısından önemli olması nedeniyle USFDA tarafından TAM sağaltımı başlatılacak olan olgulara CYP2D6 genotipleme testi önerilmektedir (10).



Şekil 4. Tamoksifen metabolizması

G. Gefitinib ve Erlotinib

Gefitinib (Iressa®, AstraZeneca) ve Eerlotinib (Tarceva®, Roche, Genentech), epidermal büyüme faktör reseptörünün (EGFR) tirozin kinaz alt grubunu inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu ajanların kullanımı, geleneksel kemoterapi sağaltımından yanıt alamamış veya ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının sağaltımı için 2003 (Gefitinib) ve 2004 (Iressa) yıllarında onaylanmıştır. Gefitinib sağaltımından yanıt alan ve almayan kişiler arasındaki moleküler farklılıklar araştırıldığında, sağaltıma yanıt veren hastaların EGFR geninde somatik mutasyonlar belirlenmiştir. Buna karşıt olarak gefitinibe yanıt vermeyen hastalarda ise EGFR geninde mutasyonlara rastlanmamıştır. Bu mutasyonlar büyüme faktörü sinyal iletiminin ve EGFR hassasiyetinin artmasının sorumlusu olarak görülmüştür. Akciğer kanseri tümör dokusunda tanımlanan G719S ve L858R nokta mutasyonları ile nükleotid delesyonları daha çok adenokanserlerin bronşioalveolar alt grubunda, kadınlarda ve Japon'larda tanımlanmıştır ve sağaltıma yanıtla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenlerle USFDA, gefitinib ve erlotinib sağaltımı planlanmasında EGFR-TK farmakogenetik testi yapılmasını önermektedir (10, 24-26).

H. Setuksimab (Cetuximab) ve Panitumumab

Setuksimab (Erbitux®, Merck KgaA) ve panitumumab (Vectibix®, Amgen Thousand Oaks) EGFR inhibitörü olarak tasarlanan monoklonal antikorlardır ve EGFR' a bağlanarak reseptöre özgü ligandların bağlanmasını engellemektedir (27,28). Böylece reseptör tirozin kinaz aktivitesi ve bununla bağlantılı alt yolakların aktivasyonu inhibe edilmektedir (29,30).

EGFR yolağında yer alan KRAS proto-onkogenine fonksiyon kazandıran mutasyonlar; tümör hücre çoğalması, apoptoza karşı direnç, invazyon, metastaz ve anjiyogenez gibi hücre içi sinyal yolaklarının EGFR'ünden bağımsız olarak çalışmasını sağlar (31). KRAS geni, kodon-12 ve 13'de yer alan bu mutasyonlar kolorektal kanserlerde yaklaşık %40 (%20-50) oranında saptanmaktadır ve hedefe yönelik anti-EGFR sağaltımlarının başarısız olmasına neden olmaktadır (32-34).

KRAS mutasyonları ile hedefe yönelik antikor sağaltımları arasındaki ilişkinin belirlenmesinin

ardından Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology- ASCO) ve USFDA tarafından sağaltımdan yararlanacak hastaların moleküler bir testle belirlenmesi önerilmiştir (35-37).

I. Imatinib

Imatinib (Gleevec/Glivec; Novartis), kronik miyeloid lösemilerde BCR-ABL onkogenini inhibe etmeyi hedefleyen ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib aynı zamanda gastrointestinal stromal tümörlerde de (GIST) KIT ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGFR) gibi diğer sinyal yolaklarındaki proteinlerin tirozin kinaz alt birimlerinin inhibisyonunu da hedefleyen bir ajandır. Ancak imatinibin etki etmediği, kemoterapiye dirençli veya daha az etkinin görüldüğü hasta grubunun tanımlanmasıyla imatinibe cevap veren hastanın belirlendiği farmakogenetik testler de gün ışığına çıkmıştır. CML'de, BCR-ABL gen amplifikasyonu ile BCR-ABL füzyon geninde yer alan, ilaç bağlanmasını ve kinaz aktivitesini etkileyen mutasyonlar imatinibe direnç olarak tanımlanmıştır. Özellikle T315I mutasyonlarının ve BCR-ABL P-ilmiğindeki mutasyonların taranması ile dirençli hasta grubu belirlenebilmekte ve direnç sorunu imatinib dozunun arttırılması ya da başka tirozin kinaz inhibitörü ajanların kullanılması ile çözümlenmeye çalışılmaktadır (38, 39).

GIST'lerde ise KIT genindeki ekzon 9 ve 11 mutasyonuna sahip hasta grubunun yabanıl tip hastaya göre imatinibe daha iyi cevap verdiği belirlenmiştir. Ekzon 13, 14, 17 ve 18 bölgelerinde oluşan ve kinaz aktivasyon ilmiği, ATP bağlanma noktalarını kapsayan KIT proteini yapısını değiştirerek imatinib sensitivitesini düşüren mutasyonlar da ilaç direnç ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla imatinib direnci ile ilişkilendirilen mutasyonlar V654A, T670I, S709F, D816V, D820Y, N822K, Y823D, 559-560 VV delesyonlarıdır. GIST sağaltımında imatinib direnç sorunu imatinib dozu arttırılarak veya tirozin kinaz inhibitörü olan diğer ajanların (örneğin, sunitinib) kullanılmasıyla çözümlenmeye çalışılmaktadır (40).

J. Sunitinib

Sunitinib (Sutent, Pfizer) KIT, FLT3, PDGFR, ve vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü (VEGFR) tirozin kinazlarına karşı geliştirilen yeni ve çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. GIST'ler için VEGFR ile PDGFR inhibisyonunu sağlayarak anti-anjiyojenik bir etki oluştururken, KIT ve PDGFR inhibisyonu ile antitümör etkisini gösterir. Sunitinib sağaltımı alan hastalarda KIT geni ekzon 9 mutasyonu olanlar ile yabanıl tip olanlar, ekzon 11 mutasyonu olanlara göre sunitinibe daha iyi yanıt vermektedir. Sunitinib, KIT aktivasyon ilmiğinde imatinib direnç mutasyonu (ekzon 17'de 815, 820, 822, ve 823 numaralı kodonlar) olan tirozin kinaz yapılarına ve D842V mutasyonu olan PDGFRA tirozin kinaz yapılarına karşı etki gösteremez (41).

K. Dasatinib

Dasatinib, T315I mutasyonu ile imatinib direnci kazanan CML hastaları dışındaki İmatinib dirençli CML hastalarında Src/ABL inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) dirençli hastaların belirlenmesi için BCR-ABL taraması yapılmaktadır. Yüksek derecede dasatinib direnci ile ilişkilendirilen mutasyonlar T315I,T315A ve F317V' dır. Bunların yanında L248R, E255K, F317L ve V299L mutasyonları da dasatinibe karşı düşük hassasiyete sahiptir. Bu gibi durumlarda direncin geç ortaya çıkması için imatinib-dasatinib kombine sağaltım seçenekleri kullanılmaktadır (42).

L. Trastuzumab

Kanser yönetiminde hedefe yönelik sağaltımlar yarar görecek hasta alt grubunun belirlenmesi ile başarılı olabilmektedir. En belirgin örneklerden biri olan trastuzumab (Herceptin, Roche) adayı olan meme kanseri hastalarının belirlenmesidir. Trastuzumab HER2/NEU büyüme faktörü reseptörüne karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. Ancak trastuzumab HER2/NEU geninin amplifiye olduğu hastalarda etkili olmaktadır. Bu nedenle meme kanseri hastalarında HER2/NEU geninin amplifiye

olmasına yönelik yapılacak test sağaltımın başarılı olmasını öngörebilecek niteliktedir (38).

M. Rasburikaz (Rasburicase)

Rasburikaz (Elitek, Sanofi-Synthelabo), tümör lizis sendromunun tedavi edilmesi veya önlenmesinde USFDA tarafından kullanımı onaylanan rekombinant ürat oksidaz enzimidir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim bozukluğu olan hastalara uygulandığında ciddi hemoliz durumu oluşabildiği için G6PD defekti olan hasta grubuna verilmesinin uygun olmadığı belirtilmiştir (43, 44).

N. 6-Tiyoguanin (6-Thioguanine; 6-TG)

6-TG (Thioguanine Tabloid, GlaxoSmithKline) akut lenfoblastik ve akut miyeloblastik lösemilerin tedavisinde kullanılan öncül ilaçlardan biridir. Tiyopürin-S-metiltransferaz (TPMT), S-metilasyon işlemi ile 6-TG'yi inaktive ederek 6-tiyoguanin nükleotidleri (TGN) oluşturmaktadır. TPMT homozigot mutant allelleri yüksek TGN düzeylerine sebep olacağından ciddi kemik toksisitesine yol açmaktadır (12).

O. Busulfan

Busulfan (Myleran, GlaxoSmithKline, Busulfex IV, PDL BioPharma, Inc.) CML tedavisinde kullanılan alkilleyici neoplastik ajandır. Busulfan Philadelphia (Ph 1) kromozomu bulunmayan kronik miyeloid lösemilerde etkisizdir. Klinik kullanımı imatinib sağaltımının yaygın kullanımı sonrasında azalmıştır (45, 46).

FARMAKOEKONOMİ

"Hepsi için uygun" (One size fits all) ya da "deneme-yanılma" ('trial and error') yaklaşımıyla uygun olmayan sağaltım seçimleri sonucu sağaltımdan yarar sağlanamaması veya sağaltım ilişkili toksisite durumlarının ortaya çıkması, günümüz tıbbını kişiselleştirilmiş tıbba yönlendirmektedir (47).

Kişiselleştirilmiş tıpta, kişiye özgü tanımlamaları (ilaç metabolizma enzimleri ya da biyobelirteç polimorfizmleri) yapabilmek için gerekli olan genetik testler USFDA, ASCO ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) tarafından onaylanmaktadır. Amerika ve Avrupa ile birlikte ve Türkiye'de de kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı içerisinde hastaya birtakım ilaçların uygulanması için hastalık tanısına ve ilaca özgü farmakogenetik testlerin yapılması zorunluluğu bulunmaktadır. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) setuksimab gibi bazı ilaçların hastaya uygulanması için bunlara özgü farmakogenetik testlerin yapılmasını gerekli görmektedir. Bu yüzden hekimler farmakogenetik testler ve klinik uygulamalar arasındaki uyumun önemini bilerek davranmaktadır (7, 10).

PGx alanlarındaki çalışmaların artması ile hastaya daha etkili sağaltım seçeneklerinin sunulduğu kişiselleştirilmiş tıp, sağlık ekonomisi açısından birtakım değişikliklere sebep olmaktadır (5). İlk olarak ilaç firmalarının "hepsi için uygun" kavramına sahip çıktığı "sürümü "en yüksek ilaca yönlen" (blockbuster) olarak adlandırılan ve herkesçe bilinen ilaçların kullanımının azalması olasılığını ortaya çıkmaktadır. İlaç sanayisinin "blockbuster" modeller konusunda yeniden düşünmesi gerekirken, bu kavram değişikliği piyasaya uyum sağlamış iş stratejileri için yeni etkinlik modellerine ihtiyaç duyulmasını sağlamaktadır (48). Diğer taraftan prediktif biyobelirteçlerin kullanılabilirliği ile hasta popülasyonunda yapılan sınıflandırmalar klinik araştırmaların daha küçük popülasyonlarla yapılabilme kolaylığını sunmaktadır (49). Olası yan etkileri olabilecek hasta alt gruplarının toksisite biyobelirteçleriyle belirlenmesi sonucu klinik araştırmaların sayısı ve süresi azalmakta ve bu azalış araştırmalar için harcanan bütçelerin daha verimli kullanılmasını sağlamaktadır (48). Ayrıca hastaya ve tanıya uygun ilaçların kullanımı için toksisite biyobelirteçlerinin kullanımı yan etkilerin azaltılmasını sağlamakta ve ilaç şirketlerine açığa çıkan yan etkiler için açılan davaların ve bunun sonucu olarak da ilaç şirketleri tarafından kaybedilen davalar ile ilaçların pazardan çekilmesi riskini de azaltmaktadır (50).

Farmakogenetik çalışmaların hızla artması sonucu kişiselleştirilmiş tıpta tanımlayıcı olabilecek yeni moleküllerin ortaya çıkması daha etkili ve yeni sağaltım seçeneklerine zemin hazırlamaktadır. Bu da ilaç keşfinde biyobelirteçlerle birleşimin önemini vurgulamaktadır (47, 51, 52).

Farmakogenetik testler ve kişiselleştirilmiş tıp hastaların yarar görebileceği ve en az yan etki ile sağaltımlarını tamamlamaları yönünde çalışmaktadır. Çünkü farmakogenetik testlerle hastanın yarar göreceği sağaltım çeşidi belirlenirken gereksiz yan etkilerden ve toksisiteden hasta uzak tutulmaktadır. Bu yol, hem sağaltımın etkinliğini arttırmakta hem de sağlık masrafları için harcanan bütçenin azalmasına sebep olmaktadır (36, 37).

Daha fazla örneğin aynı anda analizini sağlayan "omik" teknolojilerinin gelişmesi ve ucuzlaması yanında, yöntemlerin ve uygulamaların validasyon süreçlerinin tamamlanması bu alanın gelişmesi için önemli basamaklar olacaktır (6, 48, 53, 54).

Sonuç olarak, hastaların genomundaki farklı moleküler yapıları; ilaç ve doz seçiminde, yan etkilerin önlenmesinde kullanıldığı yeni sağaltım imkanlarının geliştirilmesinde önemli olacağı yeni bir tıp anlayışının uygulama dönemi başlamıştır.

KAYNAKLAR

1. House of Lords - Science and Technology Committee. Genomic Medicine. 2nd Report of Session 2008-09 - Volume I: Report. Londra: TSO (The Stationery Office), 2009.
2. Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Anticancer Agents. CA Cancer J Clin, 2009; 59(1): 42-55.
3. http://www.parliament.uk/documents/post/postpn329.pdf (Erişim tarihi: 20.08.2010)
4. Meyer UA. Pharmacogenetics–5 decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet, 2004; 5(9): 669-76.
5. Baskın Y. Tıpta teknolojik gelişimin neden olduğu kavram değişimleri: Kişiselleştirilmiş tıp. Türk Hij Den Biyol Derg, 2007; 64 (2): 54-9.
6. Baysal K. Farmakogenomik: Genetiğin kişiselleştirilmiş ilaç tedavisinde kullanılması. İyi klinik uygulamalar, 2004; 9: 13-6.
7. Grabinski JL. Pharmacogenomics of Anticancer Agents: Implications for Clinical Pharmacy Practice. J Pharm Prac, 2007; 20 (3): 246-51.
8. Gardiner SJ, Begg EJ, Robinson BA. The effect of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency on outcomes with fluorouracil. Adverse Drug React Toxicol Rev, 2002; 21(1-2): 1-16.
9. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency,a Pharmacogenetic Syndrome Associated with Potentially Life-Threatening Toxicity Following. 5-Fluorouracil Administration. Clin Colorectal Cancer, 2004; 4(3): 181-9.
10. http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm (erişim tarihi: 23.09.2010)
11. Mercier C, Dupuis C, Blesius A, Fanciullino R, Yang CG, Padovani L ve ark. Early severe toxicities after capecitabine intake: possible implication of a cytidine deaminase extensive metabolizer profile. Cancer Chemother Pharmacol, 2009; 63: 1177–80.
12. Efferth T, Volm M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy. Pharmacol & Ther, 2005; 107: 155-76.

13. Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, Tai BC, Soo RA, Han HC ve ark. Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. Ann Oncol, 2008; 19: 915-9.

14. Kweekel D, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity, Cancer Treat Rev, 2008; 34(7): 656-69.

15. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. Pharmacogenomics J, 2002; 2(1): 43-7.

16. Khanna R, Morton CL, Danks MK, Potter PM. Proficient metabolism of irinotecan by a human intestinal carboxylesterase. Cancer Res, 2000; 60: 4725-8.

17. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. J Clin Oncol, 2007; 25: 1247-54.

18. Marsh S. Pharmacogenomics. Ann Oncol, 2007; 18 (Supplement 9): ix24-28. doi:10.1093/annonc/mdm289.

19. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, Fessing MY, Loennechen T, Schuetz JD,et al. Genetic polymorphism of thiopruine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. Pharmacogenetics, 1996; 6(4): 279-90.

20. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/09053s024lbl.pdf (Erişim tarihi: 20.08.2010)

21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 2005; 365(9472): 1687-717.

22. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of Tamoxifen Biotransformation Is Associated With Clinical Outcomes of Efficacy and Hot Flashes. J Clin Oncol, 2005; 23(36): 9312-8.

23. Massarweh S, Osborne CK, Creighton CJ, Qin L, Tsimelzon A, Huang S, et al. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. Cancer Res, 2008; 68(3): 826-33.

24. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med, 2004; 350(21): 2129-39.

25. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). J Clin Oncol, 2003; 21(12): 2237-46.

26. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. Science, 2004; 304(5676):1497-500.

27. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, Boeck S, Jung A. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. Cancer Treat Rev, 2009; 35(3): 262-71.

28. Van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. Virchows Arch, 2008; 453(5): 417-31.

29. Baskın Y, Çalıbaşı G, Kayacık N, Sarıoğlu S, Canda E, Yılmaz U. Pharmacogenomics of Anticancer Agents: Using Predictive Biomarkers to Select Patients with Colorectal Cancer for Treatment with Anti-EGFR Therapies. 5th International Conference Of Asian Pacific Organisation For Cancer Prevention. April,3-7, İstanbul-Turkey. 2010.

30. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer, 2007; 97(8): 1139-45.

31. Baskin Y. Kolorektal kanserlerde moleküler biyoloji ve klinik sonuçları. Aydın Onkoloji Günleri Klinik Onkolojide Güncel Tedaviler Sempozyumu, Kolorektal Kanser Kurs Programı, Lecture. Nisan, 9-12, Kuşadası-Türkiye.2009.

32. Baskın Y, Çalıbaşı G, Kayacık N, Canda E, Sarıoğlu S, Yılmaz U. Kolorektal kanserlerde KRAS geni mutasyonlarının saptanmasında Mikroarray yönteminin kullanımı. KBUD 6. Ulusal Kongresi. Eylül, 22-25, İzmir-Türkiye.2010.

33. Baskın Y, Çalıbaşı G, Akman T, Sarıoğlu S, Canda E, Sağol Ö, Ellidokuz H, Öztop İ, Yılmaz U. Kolorektal Karsinomlu Hastalarda Anti-EBFR Tedavisine Yanıtın Öngörülmesinde KRAS Mutasyon Testi: Farmakogenpmik Teranostik Bir Belirteç. VII. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi. Eylül, 22-26, Antalya-Türkiye. 2010.

34. Baskın Y, Çalıbaşı G, Canda E, Sarıoğlu S, Yılmaz U. KRAS Mutation Screening In Colorectal Cancer: A Comparison Between ARMS PCR and DNA Sequencing (as a gold standard). 22.Ulusal Biyokimya Kongresi "Hastalıkta ve Sağlıkta Biyomoleküllerin Yeri ve İzlemi". Ekim, 27-30, Eskişehir-Türkiye.2010.

35. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. J Clin Oncol, 2009; 27: 2091-6.

36. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf (erişim tarihi: 26.08.2010)

37. Shastry BS. Genetic diversity and new therapeutic concepts. J Hum Genet, 2005; 50(7): 321-8.

38. Kurzrock R, Markman M. Targeted cancer therapy. USA: Humana Press, 2008.

39. Terasawa T, Dahabreh I, Trikalinos TA. BCR-ABL mutation testing to predict response to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. PLoS Curr, 2010; 7; 2: RRN1204.

40. Matthews DJ, Gerritsen ME. Targeting protein kinases for cancer therapy. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010.

41. Heinrich M, Corless C, Liegl B, Fletcher CD, Raut C, Donsky R ve ark. Mechanisms of sunitinib malate (SU) resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2007; 25(18): Abstr 10006.

42. Xie HG, Frueh FW. Pharmacogenomics steps through personalised medicine. Personalized medicine, 2005; 2(4): 325-37.

43. http://www.sanofi-aventis.ca/products/en/fasturtec.pdf [Rasburicase (Fasturtec) Product Monograph.] (Erişim tarihi: 23.02.2011)

44. http://en.wikipedia.org/wiki/Rasburicase (Erişim tarihi: 23.02.2011)

45. http://en.wikipedia.org/wiki/Busulfan (Erişim tarihi: 23.02.2011)

46. http://www.druglib.com/druginfo/myleran/description_pharmacology/ (Erişim tarihi: 23.02.2011)

47. Duffy MJ, Crown JA. Personalized Approach to Cancer Treatment: How Biomarkers Can Help. Clin Chem, 2008; 54(11): 1770-9.

48. Reiss T. Implications of personalised medicine for the health Economy. New Biotechnology, 2009; 25S: 16- 17. doi:10.1016/j.nbt. 2009.06.042.

49. Baskin Y. Meme Kanseri Belirteçlerini Tanımlamada Proteomik Yöntemler. II. Multidisipliner Kanser araştırma Sempozyumu, Uluslar arası katılımlı, Lecture. Şubat, 24-27, Bursa-Türkiye. 2008.

50. Dan M. Roden, MD; Russ B. Altman, MD, PhD; Neal L. Benowitz, MD, et al. Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities. Ann Int Med, 2006; 145 (10): 749-57.

51. Baskin Y. Kanser Belirteçlerini Tanımlamada Yeni Bir Yaklaşım Olarak Proteomik Yöntemler. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği 5. Ulusal Kongresi. Ocak,11-15, Bursa-Türkiye, 2009.

52. Baskin Y, Yigitbasi T. Clinical Proteomics of Breast Cancer. Curr Genomics, 2010; (11): 528-36.

53. Baskın Y, Çalıbaşı G, Kayacık N, Sarıoğlu S, Canda E, Yılmaz U. K-RAS Mutation Detection In Colorectal Cancer Using The Real-Time Polymerase Chain Reaction With Melting Curve Analysis. 5th International Conference Of Asian Pacific Organisation For Cancer Prevention. April, 3-7, İstanbul-Turkey, 2010.

54. Baskın Y, Çalıbaşı G, Kayacık N, Canda E, Sarıoğlu S, Yılmaz U. Optimisation and Validation of KRAS Mutation Testing in Colorectal Carcinomas. III. Multidisipliner Kanser Araştırma Sempozyumu, Teorik Metot Çalıştayı. Mart, 14-17, Bursa-Türkiye, 2010.