

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (EGFR) İnhibitörlerinin Yeri

Özden ALTUNDAĞ*, Kadri ALTUNDAĞ**,***

* Department of Thoracic/Head&Neck Cancer Medicine The University of Texas
M .D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Medikal Onkoloji Bölümü, ANKARA

*** Department of Breast Medical Oncology The University of Texas
M .D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

ÖZET

Son zamanlarda akciğer kanserinin hedefe yönelik tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu derlemede küçük-hücreli dışı akciğer kanser tedavisinde kullanılan epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleriyle ilgili son gelişmeler konuyla ilişkili güncel makaleler ışığında özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Küçük-hücreli dışı akciğer kanseri, Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü, Tirozin kinaz, Gefitinib, Erlotinib, Cetuximab

ABSTRACT

The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Non-Small Cell Lung Cancer Treatment

Recently significant progress has been achieved in the targeted treatment of lung cancer. In this review we summarize recent developments in epidermal growth factor receptor inhibitors for non-small cell lung cancer treatment in the view of current pertinent literature.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Epidermal growth factor receptor inhibitor, Tyrosine kinase, Gefitinib, Erlotinib, Cetuximab

GİRİŞ

Akciğer kanserlerinin %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) teşkil etmektedir. Tanı anında hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Metastatik akciğer kanserinde beş yıllık yaşam oranları %2'nin altındadır. 1995 metanaliz sonuçları kemoterapinin destekleyici tedaviye küçük ama anlamlı üstünlüğünü ve hayat kalitesinde de iyileşmeye yol açtığını göstermiştir (1). Son yıllarda değişik mekanizmalarla etki gösteren, daha az yan etkisi olan çok sayıda yeni ajan KHDAK'nin tedavisinde kullanılmıştır. Daha önceden kemoterapi almamış performans durumu iyi olan metastatik hastalarda platinüm içerikli kemoterapiler destekleyici tedaviye oranla orta derecede sağkalım avantajı sağlamıştır (2). Buna rağmen yanıt oranları %30-40'larda ve medyan sağkalım 8-10 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları %30-40'dır. Dosetaksel veya pemetrexed'in kullanıldığı ikinci basamak kemoterapiler de sağkalımın uzamasına katkıda bulunmuştur (3, 4).

Bütün bu gelişmelere rağmen hala metastatik akciğer kanserlerinin tedavi yanıt oranları ve genel sağkalım oranları düşüktür. Bu nedenle yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Tümör biyolojisi ve onkogenez konularındaki hızlı gelişmelere paralel olarak, bir çok başka tümörlerde olduğu gibi, KHDAK'da da yeni moleküler hedefler bulunmuştur. Bu biyolojik yolları hedef alan yeni ajanlar KHDAK'nin tedavisinde güncel araştırma konusu olmuşlardır.

EGFR İNHİBİTÖRLERİ

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) malign hastalıklara karşı yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir stratejik hedeftir. EGFR, KHDAK, baş-boyun, böbrek, meme, pankreas, kolon ve mesane kanserlerinde eksprese olmaktadır. Beyin tümörlerinde ise EGFR geni amplifiye ve deregüle olmaktadır (5). Çeşitli çalışmalarda EGFR'nin KHDAK'de %43 ila %89 oranlarında eksprese olduğu bildirilmektedir (6). Ayrıca EGFR ekspresyonu rezeke edilmiş erken evre KHDAK'de negatif prognostik faktördür (7,8). EGFR ailesi yapısal olarak benzer 4 reseptör tirozin kinaz proteininden oluşmaktadır: ErbB-1 (EGFR), ErbB-2 (HER-2), ErbB-3 (HER-3), ErbB-4 (HER-4). Bu

dört molekülün hepsinin hücre içi ve dışı ve trans-membran kısımları mevcuttur (8). Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF)- α gibi ligandlar bu reseptörlere bağlanarak normal ve malign epitelyal hücrelerin büyümesine ve diferansiyasyonuna ve sağkalımına olumlu katkıda bulunurlar.

Anti-EGFR Antikorları

EGFR'nin ekstrasellüler kısmına ligandın bağlanmasını engelleyen moleküllerdir (8). Cetuximab, bu konuda en çok bilinendir. Cetuximab (IMC-C225), kimerik anti-EGFR monoklonal antikorudur. Baş-boyun ve kolon kanserlerinin tedavisinde kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte verildiğinde tedavi etkinliğini artırdığına dair birçok çalışma vardır (9-12). Şu ana kadar ileri evre KHDAK'nin tedavisinde tek ajan cetuximab'ın kullanıldığı sadece bir çalışma mevcuttur (13). Bu çalışmada, daha öncesinde 1 veya daha fazla kemoterapi almış rekürren veya metastatik evre IIIB/IV KHDAK'li hastalar çalışmaya dahil edilmişler. 66 hastanın katıldığı bu faz II çalışmada cetuximab 400 mg/m² ilk günlük dozdan sonra, 250 mg/m² haftalık dozda progresyon ya da beklenmedik toksisite ortaya çıkana kadar verilmiştir. Ciltte kızarıklık en sık (%77) görülen yan etki iken, ishal %6 vakada görülmüştür. Yanıt değerlendirmesi yapılan 60 hastanın ikisinde kısmi cevap gözlenmiştir.

Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO) 2005'de evre IIIA/B KHDAK'li hastalarda cetuximab'ın kemoradyoterapi ile birlikte verildiği RTOG 0324 çalışmasının ön sonuçları sunulmuştur (14). Bu çalışmada radyoterapi ile birlikte haftalık karboplatin/paklitaksel kemoterapisi ve cetuximab uygulanmıştır. Şu ana kadar toplam 79 hastanın dahil edildiği çalışma halen devam etmektedir.

Diğer bir çalışma, cetuximab'ın sisplatin/vinorelbinle birlikte kullanıldığı faz II çalışmadır (15). 2004 yılı ASCO'da sunulan bu çalışmada, sisplatin/vinorelbin kemoterapisi + cetuximab ile tek başına sisplatin/vinorelbin kemoterapisi karşılaştırılmıştır. Yanıt oranları ve medyan genel sağkalım sırasıyla %35 vs. %28 ve 8.3 vs. 7 ay olmak üzere cetuximab'lı kol lehine bulunmuştur. Yine ASCO 2004'te cetuximabın dosetaksel'le kombinasyonun

kullanıldığı çalışmada %25 yanıt oranı bildirilmiştir (16).

Karboplatin/paklitaksel ve karboplatin/gemcitabinle cetuximabin kullanıldığı faz III çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre daha anlamlı veriler elde edilecektir.

EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinaz reseptörlerinin hücre içi katalitik kısımlarının ATP ile reversibl olarak yarıştığı küçük moleküllerdir. Reseptörün hücre içi kısmındaki otofosforilasyonu inhibe ederek hücre içi iletimini etkilerler (17). Oral olarak kullanılmaktadırlar. Bu ajanlardan en çok bilineni gefitinibdir.

a. Gefitinib

Sentetik bir quinazolin inhibitörüdür. Preklinik çalışmalarda, büyüme inhibisyonu, hücre siklusunun durması, apoptozda artış, antiangiogenik etki gibi antitümöral etkileri gösterilmiştir (18). Ayrıca preklinik çalışmalarda, gefitinibin sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında proapoptotik etkinin doza bağımlı olarak arttığı görülmüştür (18). Faz I çalışmalarda da gefitinibin tolerabilitesi ve farmakokinetik özelliklerine bakılmıştır. Bunlardan biri daha önceden çeşitli kemoterapilerle tedavi edilmiş 100 ileri evre KHDAK'lı hasta üzerinde yapılan çalışmadır (19). On hastada major tümör regresyonu ve uzun süreli stabil hastalık ve spesifik semptomların palyasyonunun sağlandığı gözlenmiştir. En fazla görülen yan etkiler, grade 1-2 ishal, akne benzeri cilt değişikliği ve bulantıdır. Bu çalışmanın sonuçlarıyla faz II ve III çalışmalar planlanmıştır. Bu çalışmalarda ise gefitinib dozları faz I çalışmalarının sonuçlarına göre 250 mg ve 500 mg/gün olarak kullanılmıştır.

İlk faz II gefitinib çalışmasında (IDEAL-I [Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer]) daha önceden platinum içerikli kemoterapi alan KHDAK'lı hastalara 250 mg/gün ve 500 mg/gün dozlarında gefitinib verilmiştir (20). Bu çalışmadaki hastaların önceden 1 ya da 2 kemoterapi rejimi almış ve bunlardan en azından birinin sisplatin ya da karboplatin içermesi zorunluluğu vardır. Objektif tümör yanıtı % 18.4 olarak bulunmuştur. Semp-

tomlarda iyileşme oranları 250 mg ve 500 mg kollarında sırasıyla % 40.3 ve % 37 olarak rapor edilmiştir. Medyan progresyona kadar geçen süre (PFS) ve genel sağkalım (OS) her iki doz grubunda benzerdir (2.7'ye 2.8 ay ve 7.6'ya 8 ay). PFS ve OS de farklılık olmamasına rağmen 250 mg gefitinibin daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

IDEAL-I Japonya ve Avrupa'da 210 hasta üzerinde uygulanırken. IDEAL-II ise Amerika Birleşik Devletleri'nde 221 hastaya uygulanmıştır. IDEAL-II çalışmasında ise (21), gefitinib 250 mg dozunda % 43 hastada semptom kontrolü sağlanırken 500 mg alan hastalarda bu oran %35'tir (istatistiksel olarak fark yok). Bu çalışmada IDEAL-I'den farklı olarak önceden 2 ya da daha fazla kemoterapi alma gerekliliği ve bu protokollerin sisplatin veya karboplatin ve dosetaksel içermesi zorunluluğu vardır. İyileşme etkileri hastaların %75'inde ilk 3 hafta içinde olmuştur. Kısmi radyolojik yanıt 250 ve 500 mg kollarında sırasıyla %12 ve % 9 iken 1 yıllık genel sağkalım %25'dir. Yüksek doz gefitinib kolunda daha fazla akne benzeri cilt kızarıklığı ve ishal görülmüştür.

Kısaca IDEAL I'de 250 ve 500 mg lik dozlarda yanıt oranları sırasıyla %17 ve %18 iken, IDEAL-II'de %12 ve %9'dur. IDEAL I ve II çalışmalarının sonuçlarına göre, gefitinib Amerika, Avustralya ve Japonya gibi ülkelerde hızlı bir şekilde kullanım onayı almıştır (2002 ve 2003'te). 500 mg'lik dozla yanıt oranlarında farklılık olmamasına rağmen toksitenin daha fazla olması nedeniyle 250 mg'lik doz rutin kullanımda önerilmiştir. Gefitinib'e en fazla yanıt, kadın hastalarda, adenokarsinom/BAC histolojisi olanlarda, hiç sigara içmeyenlerde ve uzak doğu kökenlilerde görülmüştür. Bu nedenle bu özellikteki hastalar gefitinib kullanımı için pozitif prediktif faktörlerdir. Klinik olarak ciltte kızarıklık gözlenen hastalarda tümör cevabının daha iyi olduğu gözlemlense de kızarıklık gelişen ve gelişmeyenler arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir. Bütün dünyada gefitinib kullanan hastaların toplandığı EAP (compassionate-use global expanded access programme) program verileri ASCO-2004'te sunulmuştur (22). 21,064 hastanın değerlendirildiği bu programda medyan sağkalım 5.3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları %29.9 olarak bulunmuştur. Alt grup analizlerde ise kadınların erkeklerden (7.6 ya 4.8 ay) ve evre

Tablo 1. KHDAK’da kullanılan EGFR inhibitörleri

Hedef	İlaç	Özellik
EGFR	Cetuximab (IMC-C225), Panitumumab (ABX-EGF)	Kimerik monoklonal Ab Human monoklonal Ab
ErbB-2	Trastuzumab	Humanize monoklonal Ab
EGFR Tirozin kinaz	Gefitinib, Erlotinib	Reversibl inhibitör Reversibl inhibitör
Pan Erb-B Tirozin kinaz	CI-1033	Irreversibl inhibitör

IIIA ve IIIB’nin evre IV’den (9.2, 7.4 ve 5.1 ay) daha uzun medyan sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır. Bir yıllık sağkalım oranları beyazlarda %30.9 iken uzak doğu kökenlilerde %56.7 olarak bildirilmiştir.

Preklinik çalışmalarda gemsitabin paklitaksel ve karboplatinle kabul edilebilir toksisiteye rağmen antitümör etkisinden yola çıkılarak gefitinib’in gemsitabin/karboplatin veya paklitaksel/karboplatinle birlikte kullanıldığı INTACT I ve II çalışmaları yapılmıştır (23,24). Bu iki önemli çalışmanın ümit kırıcı sonuçları 2004 yılında yayınlanmıştır. Her iki çalışmada da kemoterapi ve kemoterapi+gefitinib karşılaştırıldığında remisyon ve sağkalım oranlarında farklılık saptanmamıştır. Gefitinib’in aditif etkisinin olmamasına dair çeşitli tezler öne sürülmüştür. Gefitinib tümör hücrelerini G0-G1 fazına çekerek kemoterapiye az duyarlı hale getirmiş olabilir. İkinci tez ise; kemoterapi ile gefitinib tümör hücrelerinde aynı hedefe yönelemlerinden gefitinibin etkisi kemoterapi tarafından baskılanmış olabilir. Son olarak, kemoterapi bir şekilde EGFR’nin işlevini ve ekspresyonunu değiştirerek gefitinib’in etkisini azlatmış olabilir (25).

Yazının başında da belirtildiği gibi KHDAK’de EGFR ekspresyonu ve overekspresyonu çok sık olmasına rağmen bu özelliği taşıyan hastaların çok az bir kısmı EGFR inhibitörlerine yanıt vermektedir. EGFR ekspresyonu EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine cevapta prediktif bir faktör değildir.

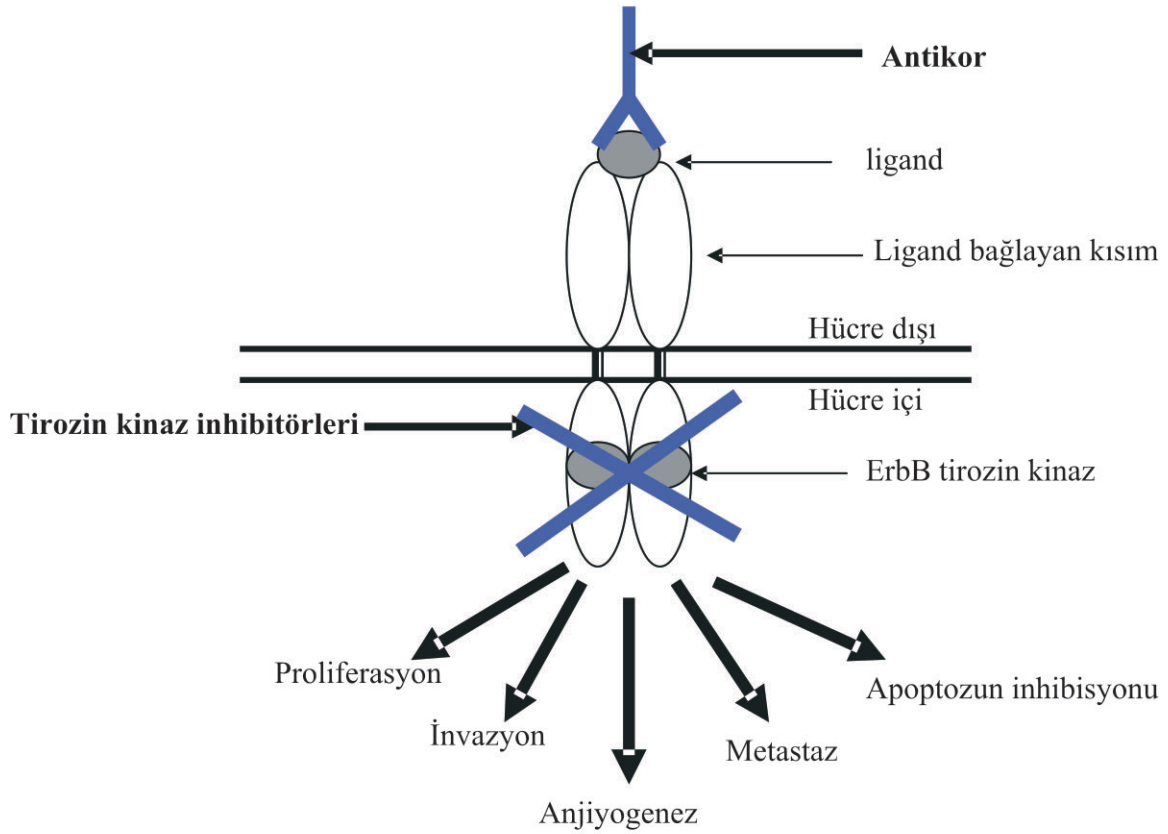
Bu arada gefitinibin hızlı bir şekilde ilaç kullanım onayı alması ve yaygın bir şekilde

kullanılmasından sonra başka prediktif faktörleri bulmaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. İlk kez Nisan 2004’de iki önemli dergide bazı EGFR kinaz kısmında somatik mutasyonu (exon 19 ve 21’de) tesbit edilen hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerinin çok etkili olduğu bildirilmiştir (26,27). Gefitinib yanıtı görülen 9 hastanın 8’inde EGFR geni tirozin kinaz kısmında somatik mutasyon gözlenirken, gefitinibe cevap vermeyen 7 hastanın hiçbirinde mutasyon gösterilememiştir ($P < 0.001$). Benzer mutasyonlar daha önceden gefitinib almamış 25 hastanın ikisinde de gösterilmiştir (%8). Bu mutasyonlar 747 ila 750. aminoasitlerde küçük delesyonlar ya da nokta mutasyonlarıdır. Mutasyonlar EGFR’u aktive ederek hücre içi alt ileti yollarının ve antiapoptotic mekanizmaların aktivasyonuna yol açar (28).

EGFR mutasyonunun saptandığı Nisan 2004’ten sonra bu konuda çalışmalar hızla sürerken, bir taraftan da faz III 709 ISEL (IRESSA Survival in Lung Cancer) çalışması devam etmekteydi. Randomizasyonun Ağustos 2004’te tamamlandığı, 1692 hastanın katıldığı çalışmanın sonuçları üretici firma tarafından Aralık 2004’te acil olarak tüm dünyaya sunuldu. Bu çalışmanın sonucuna göre, gefitinib kolunda plaseboya oranla sağkalım farklılığının olmadığı saptandı (HR 0.83, $p = 0.11$, medyan sağkalım gefitinib ve plasebo kollarında sırasıyla-6 ve 5.1 ay) (29). Hatta sadece adenokarsinom histolojisi olan hasta grubunda bile farklılık görülmedi (HR 0.83, $p = 0.07$, medyan 6.3 vs. 5.4 ay). Bu çalışma sonucu baz alınarak Amerikan ilaç dairesi (FDA) Haziran-2005’te gefi-

Tablo 2. KHDAK hastalarda tirozin kinaz kullanımı ile ilgili çalışmalar

Ajan	Yazar	Çalışma	Faz	Sonuç
Cetuximab	Lilenbaum ve ark (13)	2./3. line tek ajan 250 mg/m ² /hafta	II	RR:%4.5 Çalışma devam ediyor.
	Rosell ve ark (15)	Sisplatin/vinorelbin birlikte 1. line	II-randomize	Cetuximab kolu daha iyi RR:%35
	Werner-Wasik ve ark (14)	RTOG 0324 Karboplatin/paklitaksel ve radyoterapi ile birlikte		Toksiste verileri kabul edilebilir. Çalışma devam ediyor.
Gefitinib	Fukuoka ve ark (20)	IDEAL-I 2./3. basamak Tek ajan 250 ve 500 mg	II -randomize	RR:%18.4 ve %19 İki kol arasında fark yok
	Kris ve ark (21)	IDEAL-II 3. basamak Tek ajan 250 ve 500 mg	II-randomize	RR:%11 ve %8.8?
	Giaccone ve ark (23)	INTACT-I Gemsitabin/karboplatinle 1. basamak	III	Kombine kol tek başına kemoterapiye üstün değil
	Herbst ve ark (24)	INTACT-II Paklitaksel/karboplatinle 1. line	III	Kombine kol tek başına kemoterapiye üstün değil
	(29)	ISEL	III	Medyan sağkalımda gefitinibin plaseboya üstünlüğü yok
Erlotinib	Perez-Soler ve ark (37)	2./ 3. basamak 150/mg/gun	II	RR:%12.3
	Shepherd ve ark (38)	BR.21 2./3. basamak	III	Pozitif sonuc (Genel sağkalımda erlotinib kolu plasebodan daha iyi)
	Gatzemeier ve ark (41)	TALENT Gemsitabin/sisplatinle birlikte 1. basamak	III	Kombine kol tek başına kemoterapiye üstün değil
	Herbst ve ark (42)	TRIBUTE Karboplatin/paklitakselle birlikte 1. basamak	III	Kombine kol tek başına kemoterapiye üstün değil



Şekil 1*. EGFR yolu ve EGFR inhibitörlerinin etki ettiği yerler

* Rowinsky EK (5) tarafından yazılan makaledeki şemadan uyarlanmıştır

tinib'in KHDAK'de kullanımını kısıtlamıştır. (30). Daha önceden bu ilacı alan ve tedaviden fayda gören hastalarda tedavinin devam etmesi önerilmiştir .

Bütün bu gelişmeler olurken diğer taraftan gefitinib tedavisine iyi yanıt veren fakat daha sonra direnç geliştiren hastalarda gelişen olası mutasyonların tesbitine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Subat 2005'te gefitinib tedavisine direnç gelişmesine yol açan ikinci mutasyonun varlığı gösterilmiştir (31, 32). Exon 20'deki ikinci mutasyon, T790M olarak adlandırılmıştır. Bu mutasyonda 790 pozisyonundaki threonin methionin ile değişmektedir. Ayrıca ikinci çalışmada (32), hiçbir tümörün kazanılmış

ilaç direncine yol açan KRAS mutasyonu gösterildiği rapor edilmistir. İlginç olarak, T790M benzeri mutasyonların imatinib gibi diğer tirozin kinaz inhibitörlerine karşı gelişen kazanılmış dirençte de gözlenmiştir (33).

Geniş hasta katılımlı EAP çalışmasında, gefitinib monoterapisinin performansı düşük hastalarda ümit verici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Gefitinib bu çalışmada standart tedaviye cevap vermeyen veya sistemik kemoterapiye uygun olmayan hastalara verilmiştir (34). Performans durumu ECOG 2-3 olan hastalarda 1 yıllık sağkalım %17.6 iken 2 yıllık sağkalım %5.5 olarak bulunmuştur.

EGFR nin HER2 veya HER3 ile dimerizasyon yapması, EGR veya IGFR-1'in ekspresyonunun artması, EGFR'nin veya bunun alt ileti yollarının (pAKT, MAPK gibi) gefitinibe yanıtı belirleyen faktörler olarak rapor edilmiştir.

b. Erlotinib

Diğer küçük molekül oral EGFR tirozin kinaz inhibitörü Erlotinib (OSI-774)'de oral quinazoline derivativedir ve EGFR'ye reversibl olarak bağlanır. Invitro çalışmalarda tümör hücrelerinde G0/G1 fazında duraklamaya ve apoptoz indüksiyonuna yol açmıştır (35). Hidalgo ve arkadaşları tarafından yapılan faz I çalışmada (36), maksimum tolere edilebilen doz 150 mg/gün olarak bulunmuştur. Faz I çalışmada önerilen 150 mg/gün dozunun kullanıldığı ilk faz II çalışmanın (37) sonuçlarına göre, objektif yanıt oranı %12.3 olarak bulunmuştur. Daha önceden 2 ya da daha fazla kemoterapi protokolünün kullanılmasının gerekli olduğu ve tümör hücrelerinin yüzde onundan fazlasında EGFR ekspresyonu olmasının zorunlu olduğu bu çalışmada ortalama cevap süresi 19.7 hafta, medyan PFS ise 9 hafta olarak bulunmuştur. 1 yıllık sağkalım ise %40'dır. Bu tedaviyle hastalığa bağlı semptomlarda hızlı iyileşme saptanmıştır. Ciltte kızarıklık ve ishal ise en sık toksisitelerdir. Ancak grade 4 toksisite görülmemiştir. Grade 0, 1 ve 2-3 cilt toksisitesi görülen hastalarda sırasıyla OS 1.5, 8.5 ve 19.6 ay olarak bulunmuştur. EGFR düzeyi ile sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. Ciltteki kızarıklık klinik yararı olabileceğini gösteren bir prediktif markır olabilir. Fakat yürüyen ve daha sonra yapılacak çalışmalarla bu sonuçların teyid edilmesi gerekmektedir.

ASCO-2004'te birinci veya ikinci basamak kemoterapi sonrası rekürrensi gelişen 731 ileri evre KHDAK'li hastaya plasebo kontrollü 150 mg erlotinib'in verildiği faz III BR.21 çalışması sunulmuştur (38). Performans durumu 0-3 olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kısmi yanıt erlotinib alan hastaların %8'inde görülürken plasebo kolunda %1'in altında bildirilmiştir. Cevap süresi ise erlotinib kolunda 7.9 ay iken plasebo kolunda 3.7 ay, medyan PFS ise erlotinib kolunda 2.2 ay iken plasebo kolunda 1.8 ay ($p<0.0001$) olmuştur. Medyan OS ise çalışma kolunda 6.7 ay ve plasebo kolunda ise 4.7 ay ($p<0.0001$), 1 yıllık sağkalım

oranı erlotinib kolunda %31 iken plasebo kolunda %22 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada hayat kalitesinin bozulmasına kadar geçen süreye de bakılmış ve öksürük, nefes darlığı ve ağrının çalışma kolunda daha geç sürede kötüleştiği tesbit edilmiştir. En fazla görülen yan etkiler cilt kızarıklığı ve ishaldir. Bu çalışma akciğer kanserinin hedefe yönelik tedavisinde sağkalım avantajının gösterildiği ilk çalışmadır. 2005 yılı ASCO'da BR.21 çalışmasının bu kez moleküler analiz sonuçları sunulmuştur (39). Bu sunumda, EGFR tirozin kinaz inhibitorlerinin etkisinde prediktif faktörler olan cinsiyet, histoloji, etnik köken, sigara içimi gibi faktörlere bakıldığında sağkalımın hiç sigara içmeyenlerde daha önce sigara içenlere göre daha uzun olduğu görülmüştür ($p = 0.02$). Diğer faktörlerin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Doku örneklerinde exon 18, 19, 20, 21 de mutasyon analizi yapılırken, yetersiz dokularda ise tedaviye yanıt açısından daha fazla önem taşıyan exon 19 ve 21'deki mutasyon analizi yapılmıştır. Exon 19 746-752 delesyonları %29 oranında, exon 21 L858R mutasyonu %18 oranında saptanmıştır. Mutasyonlar, adenokarsinom histolojisi ($p=0.05$) ve asya kökenlilerde ($p=0.03$) adenokarsinom dışı histoloji ve diğer etnik gruplara göre daha fazla görülürken, cinsiyet ve sigara içmeme hikayesi ile mutasyon oranları arasında farklılık saptanmamıştır. EGFR geninde mutasyon olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım farklılığı saptanmamıştır ($p = 0.97$). Cappuzzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan FISH yöntemiyle (40) yapılan analizde, yüksek oranda EGFR kopyası olanlarda, az olanlara göre yanıt oranları daha fazla görülmesine rağmen ($p = 0.03$) sağkalım her iki grupta da benzer bulunmuştur ($p = 0.10$). Sonuçta mutasyon analizinin erlotinib'e cevabı belirlemede gerekli olmadığı vurgulanmıştır.

Gefitinibin kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda olduğu gibi erlotinibin de kemoterapi ile kombine olarak kullanıldığı faz III TALENT (41) ve TRIBUTE (42) çalışmalarının negatif sonuçları 2004 yılında ASCO'da sunulmuştur. TALENT çalışmasında, erlotinib, gemsitabin/sisplatin kemoterapisi ile birlikte verilmiş ve altı kür sonunda progresyon olana kadar erlotinib devam edilmiştir. TRIBUTE de ise karboplatin/paklitaksel kemoterapisi ile birlikte verilmiştir. 1000'den fazla hastanın alındığı her iki çalışmada da genel

sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve diğer tedaviye ait sonuçlarda farklılık saptanmamıştır.

Erlotinib Kasım 2004 yılında FDA tarafından lokal ileri evre ve metastatik KHDAK'nin tedavisinde en az birinci basamak kemoterapi sonrası rekürrens gelişen hastalarda kullanım onayı almıştır (43). İkinci basamak dosetaksel ve pemetrexed kullanımında genel yanıt oranları %8.8 ve %9.1 iken (4), erlotinib'de bu oran %8.9dur (38).

c. Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Here iki erbB reseptörünü aynı anda inhibe eden (dual inhibitör) tirozin kinaz inhibitörlerinin (PKI 166, GW 572016, EKB 569) kullanıldığı faz I çalışmaları devam etmektedir. Tüm erbB reseptörlerini inhibe eden pan-erb tirozin kinaz inhibitörü olan CI 1033 ile ilgili çalışmalar henüz faz I aşamasındadır.

SONUÇ

Retrospektif çalışmalar akciğer kanserli hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerine cevabın belirlenmesinde FISH ve immun boyama tekniği (IHC) ile EGFR ekspresyonunun gösterilmesinin EGFR mutasyonu pozitifliğinden daha prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. EGFR mutasyonlarını ve EGFR inhibitörlerine duyarlılığı gösteren diğer markırların prospektif çalışmalarla tasdik edilmesi gerekmektedir. Klinik ve biyolojik verilere göre bu tedavilere uygun hastaların seçilmesi gerekmektedir.

EGFR mutasyonuna yol açan faktörler ve özellikle sigara içmeyenlerde akciğer kanseri üzerinde bilinmeyen birçok nokta vardır ve bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir. EGFR inhibisyonu ile sigara içmeme durumu arasındaki ilişki nedeniyle, daha önceden sanıldığı gibi aksine sigara içen yüksek riskli hastalarda EGFR inhibisyonuna yönelik kemopreventif çalışmaların pek başarılı olmayacağı söylenebilir. Bununla beraber, sigaraya bağlı gelişen premalign hastalıklarda yüksek oranda gözükmeye başlaması nedeniyle, kanser öncesi dönemde EGFR inhibisyonu ile invazif kanser gelişmesi engellenebilir.

KAYNAKLAR

1. Chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer-a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Cooperative Group. BMJ 311: 899-909, 1995.
2. Grillo R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? J Clin Oncol 11:1866-1872, 1993.
3. Fossella F, DeVore R, Kerr R, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 18: 2354-2362, 2000.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 22: 1589-1597, 2004.
5. Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Ann Rev Med 55: 433-457, 2004.
6. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. Clin Cancer Res 10: 4227-4232, 2004
7. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 19: 183-232, 1995.
8. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol 21: 2787-2799, 2003.
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351: 337-345, 2004
10. Rubio ED, Tabernero J, van Cutsem E, et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study [Abstract 3535]. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 253s, 2004.
11. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation

- therapy with or without cetuximab [Abstract 5507]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 489s, 2004.
12. Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study [Abstract 5502]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 488s, 2004.
 13. Lilenbaum R, Bonomi P, Ansari R, et al. A phase II trial of cetuximab as therapy for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results [Abstract 7036]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:16S, 2005.
 14. Werner-Wasik M, Swann S, Curran W, et al. A Phase II Study of Cetuximab (C225) In combination with chemoradiation (CRT) in patients (PTS) with stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC): an interim overall toxicity report of the RTOG 0324 trial [Abstract 7135]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 654s, 2005.
 15. Rosell R, Daniel C, Ramlau R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [Abstract 7012]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 620s, 2004.
 16. Kim ES, Mauer AM, Tran HT, et al. A phase II study of cetuximab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer: Final report [Abstract 2581]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 642S, 2003.
 17. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (Iressa™): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett* 11: 1911–1914, 2001.
 18. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 6:2053-2063, 2000.
 19. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20: 3815-3825, 2002.
 20. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, 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* 21: 2237-2246, 2003.
 21. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290: 2149–2158, 2003.
 22. Ochs J, Grous JJ, Warner KL. Final survival and safety results for 21,064 non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who received compassionate use gefitinib in a U.S. expanded access program (EAP) [Abstract 7060]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 631S, 2004.
 23. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777-784, 2004.
 24. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785-794, 2004.
 25. Gridelli C, Rossi A, Maione P. Treatment of non-small cell lung cancer and targeted therapies: where are we? *Curr Opin Oncol* 17: 114-117, 2005.
 26. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-2139, 2004.
 27. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004.
 28. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 305: 1163-1167, 2004.
 29. <http://www.iressa-us.com> [21-06-2005'te alindi].
 30. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gefitinibHCP.htm> [21-06-2005'te alindi].
 31. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352: 786-792, 2005.
 32. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation

- in the EGFR kinase domain. PLoS Med 2: e73, 2005.
33. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2: 117–125, 2002.
 34. Zinner R, Govindan R, Wozniak AJ, et al. Compassionate use experience with gefitinib in poor performance (PS) patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated in an expanded access program (EAP) [Abstract 7082]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 636s, 2004.
 35. Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 57: 4838-4848, 1997.
 36. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 19: 3267-3279, 2001.
 37. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 3238-3247, 2004.
 38. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial [Abstract 7022]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 622s, 2004.
 39. Tsao MS, Sakurada A, Lorimer I, et al. Molecular analysis of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and protein expression in patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial BR.21 [Abstract 7007]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 622s, 2005.
 40. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:643-655, 2005.
 41. Gatzemeier U, Plizanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [Abstract 7010]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 619s, 2004.
 42. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIB-UTE - A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [Abstract 7011]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 619s, 2004.
 43. : <http://www.osip.com/osi/products.asp?id=171> [22-06-2005'te alındı].

Yazışma Adresi:

Özden ALTUNDAĞ
Thoracic/Head&Neck Medical Oncology
MD Anderson Cancer Center
1515 Holcombe Blvd Box:0432
Houston, Texas 77030
USA

Tel: +1-713-795-0438
Fax: +1 713-796-8655
E-mail: oaltundag@hotmail.com