

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER: RUTİN UYGULAMALARDAKİ YERİ

Anne-Pascale Meert, Thierry Berghmans

Department of Intensive Care and Oncologic Emergencies and Thoracic Oncology, Bruxelles, Belgium

e-posta: ap.meert@bordet.be

Çeviri: Serdar Evman

e-posta: sevman13@yahoo.com

doi:10.5152/tcb.2012.XX

Özet

Akciğer kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması; onkogenezi, tümör baskılayıcı genleri, büyüme faktörü reseptörleri veya anjiyogenezi hedef alan spesifik ilaçların gelişmesini sağlamıştır. Bu derlemede KHDAK hedef tedavilerini en iyi şekilde temsil eden çalışmaları; özellikle de rutin uygulamalara etki edebilecek araştırmalara odaklanarak gözden geçirdik. Seçilmiş hastalarda hedef terapisi, düşük toksisite ile belirgin fayda sağlayabilir. Bu tip avantajlar özellikle Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGF-R) inhibitörü (erlotinib ve gefitinib) EGF-R'e ya da Vasküler Endotelial Growth Faktör'e (VEGF) yönelik antikolar (sırasıyla cetuximab, bevacizumab) ve crizotinib kullanımında sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, hedefe yönelik tedavi, gefitinib, erlotinib, tirozin kinaz inhibitörü

GİRİŞ

Randomize çalışmalar ve metaanalizler, cisplatin-bazlı kemoterapinin ileri evre küçük-hücreli-dışı akciğer kanseri (KHDAK) yaşam süresini uzattığını tutarlı bir biçimde göstermiştir (1). Bununla birlikte alınan cevap ve yaşam süresi uzaması gibi sonuçlar çalışmalar arasında farklılıklar gösterdiği gibi toksisite de önemli bir sorun yaratmaktadır. Akciğer kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması, onkogenezi, spesifik olarak tümör baskılayıcı genleri, büyüme faktörü reseptörleri veya anjiyogenezi hedef alan yeni ilaçların gelişmesine yol açmıştır. Çoklu yönlü etki edebilen onkojenlerin varlığı ortaya konmuştur: Kras, EGRF, PI3K, raf domenleri veya EML4-ALK gen füzyonu mutasyonlarının tamamı olmasa da büyük çoğunun adenokarsinomlarda bulunduğu gösterilmiştir (2). Skuamöz hücreli karsinomda ise en önemli aday genler FGFR-1, SOX, MDM2, PDGFRA, MET... olarak sayılabilir (3).

Yani spesifik bir yolak ve/veya popülasyonu hedef alan yeni ilaçların; hem terapötik indeksleri daha güçlüdür hem de tedaviden en fazla fayda görecektir hasta popülasyonunu seçme imkanı sağlarlar. Hedef terapi-

ler, etki mekanizmalarına göre farklı gruplara ayrılırlar. Hedef tedavide kullanılan ajanlar büyüme faktörlerinin sinyal kaskadını bloke ederek (küçük inhibitör moleküller veya monoklonal antikolar), anjiyogenezi inhibe ederek (VEGF inhibitörleri, metalloproteinaz inhibitörleri, COX-2 inhibitörleri...) veya sinyal transdüksiyonunu inhibe ederek (antisens oligonükleotidler, farnesyl-transferaz inhibitörleri...) etki gösterirler.

Bu derlemenin amacı, rutin pratik üzerine doğrudan etkisi olan çalışmalara ağırlık vererek, KHDAK için hedef tedavilerini en iyi biçimde yansıtan araştırmaların sonuçlarını sunmaktır. Tarama esas olarak Faz III çalışmalarla ilgilidir.

1. Büyüme faktörü reseptörlerinin sinyal kaskadı blokajı: Epidermal Büyüme Hormonu Reseptörü (EGFR) örneği

a. Küçük inhibitör moleküller

Hedefe yönelik tedavi konusundaki başarılı araştırmaların en iyi örneği EGFR'dir. Gefitinib (ZD1839, Iressa®) ve erlotinib (OSI-774, Tarceva®), EGFR sinyal yolağını bloke eden ilk iki moleküldür ve ileri evre KHDAK için günümüzde yaygın olarak kullanılmakta-

dır. Bunlar tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) olup, intraselüler EGFR kinaz domenine ATP ile kompetitif olarak bağlanır.

EGFR için çok spesifik bir anilinkinazolin olan Gefitinib ve bir kinazolin türevi olan erlotinib oral olarak aktiftirler ve hem ilk seçenek tedavide tek başlarına veya platin-bazlı kemoterapi ile kombine olarak, hem de kurtarıcı tedavi olarak ileri evre veya metastatik KHDAK denenmiştir.

İlk Seçenek (First Line) Tedavi

Daha önceden kemoterapi almamış ileri evre KHDAK hastalarında, tedaviye gefitinib eklenmesinin etkisini inceleyen 2 adet faz III çalışma bulunmaktadır. (INTACT I'de cisplatin-gemcitabine ve INTACT II'de carboplatin-paclitaxel) (4, 5). Aynı çalışma tasarımı erlotinib için, TRIBUTE (carboplatin/paclitaxel+erlotinib veya plasebo) ve TALENT (cisplatin/gemcitabine+erlotinib veya plasebo) çalışmalarında uygulanmıştır (6, 7). Çalışmalarda, 6 kür kemoterapi ve TKI almış non-progresif hastalara idame için gefitinib ve erlotinib verilmiştir. Çalışmaların hiçbirinde konvansiyonel kemoterapiye TKI eklenmesi sürvi avantajı sağlamamıştır. Ancak, indüksiyon fazında TKI almamış ve herhangi bir platin-bazlı 4 kür kemoterapi sonrasında non-progresif olduğu görülen hastalara idame olarak TKI verildiğinde, yaşam süresinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (SATURN) (8). INFORM çalışmasında ise (faz III, randomize, çok merkezli, paralel grup çalışması), lokal ileri evre/metastatik, Çinli KHDAK hastalarında, platin-bazlı ilk seçenek kemoterapi sonrası idame tedavisinde gefitinib (G) ve plasebonun (P) etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliğini karşılaştırmıştır. Progresyonsuz sürvi G grubunda, P grubuna göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (9).

EGRF TKI'lerinin, kemoterapiye eklendiğinde etkisiz kalmasının sebebinin kemoterapi ile birlikte negatif etkileşimi olduğu düşünülmektedir ve kemoterapi sırasında uygulanmayıp kemoterapi periyodları arasına eklenen EGRF TKI etkileşimi bir faz III çalışmada incelenmiştir. Erlotinibin bu şekilde birinci sıra platin bazlı kemoterapiye eklenmesi progresyonsuz yaşam süresinin anlamlı şekilde uzamasını sağlamıştır (10).

Buna karşın bir başka araştırmada ise adenokarsinomlarda yaşam süresinde artış sağladığı beklendiği halde, ardışık platin çiftli kemoterapi ve gefitinib uygulamasının devamlı platin-çiftli kemoterapiye göre üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (11). Bu çalışmalar, seçilmemiş popülasyonlar üzerinde yapılmıştır. Ancak her iki TKI'nin kadın, adenokarsinom, sigara içmemiş ve Asya kökenli hastalar gibi alt gruplarda daha iyi aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu gruplarda ön seçenek olarak verildiklerinde TKIler cevap oranı (RR) ve progresyonsuz sürvi (PFS)'yi etkin bir biçimde artırırlar. Mok ve arkadaşları, daha önce tedavi almamış eskiden az miktarda sigara içmiş ve bırakmış ya da hiç sigara içmemiş Doğu Asyalı ileri evre akciğer adeno-

karsinomlu hastalardan rastgele seçtiklerine gefitinib veya karboplatin ve paclitaxel tedavisi düzenlemişlerdir. Gefitinib, daha iyi cevap oranı ve progresyonuz sağkalım sağlamasına karşın toplam yaşam süresi oranları her iki grupta eşit bulunmuştur. Bu çalışmada bir başka önemli değişken de EGRF gen aktif mutasyonudur. EGRF gen aktif mutasyonunun varlığı; TKI tedavisi ile daha iyi sonuç alınacağını önceden gösteren bir belirteçtir (12). Mutasyon iki ana lokasyonda yer alır: 19.eksondaki delesyon ve 21.eksondaki nokta mutasyonudur (13). Son zamanlarda yayımlanan 4 çalışma, EGRF mutasyonlu tümörü bulunan hastaların tedavisinde EGRF TKI'lerinin, platin-bazlı standart kemoterapiye göre kabul edilebilir toksisite ve daha uzun progresyonsuz yaşam sağlaması açısından ilk sıra tedavide de uygulanabileceklerini göstermektedir (14-17). Yaşam süresine etkisizliğinin sebebi ise TKI'nin çapraz uygulama tasarımı nedeniyle 2. sırada kullanılması olabilir. Mutasyon varlığı hesaba katıldığında -her ne kadar sarı ırkta (%30-40), beyaz ırka (%10) göre mutasyon ihtimali yüksek olsa da- etnik kökenin sürvi üzerine etkisi kaybolmaktadır. 5 randomize çalışma verilerine göre, aktif EGRF mutasyonu olan hastalar, birinci ya da ikinci basamak olarak TKI almak zorundadırlar. Buna karşın eğer mutasyon yoksa ya da mutasyon durumu bilinmiyorsa, ilk basamak tedavide TKI verilmesi RR, PFS ve sürvi açısından çok olumsuz sonuçlara yol açabilir (TORCH çalışması).

Lokorejyonel hastalık birinci basamak tedavisinde TKI'nin yeri olabilir mi? Ardışık kemoradyoterapi ve docetaxel ile konsolidasyon tedavisi alan inoperabl evre III KHDAK hastaları üzerinde yapılmış bir faz III çalışmada, indüksiyon sonrasında progresyon göstermeyen tümörler üzerinde gefitinib idame tedavisinin faydasının olmadığı gösterilmiştir. Ortanca yaşam süresi gefinitib grubunda 23 ay, plasebo grubunda ise 35 ay olarak bulunmuştur (18). Son olarak bir faz III çalışmada komplet rezeksiyon sonrası adjuvan gefitinib verilen erken evre KHDAK hastalarında, genel popülasyona göre hiçbir sürvi avantajı olmadığı gösterilmiştir (19).

Salvage Terapisi

BR.21, daha önceden tek veya çift kemoterapi uygulaması ile tedavi görmüş hastalarda, EGRF TKI tedavisinin evre IIIB ve IV KHDAK hastalarında sürviyi uzattığını gösteren ilk plasebo kontrollü çalışmadır. Progresyon olana kadar hastalar 150 mg/gün erlotinib veya plasebo almışlardır (20). Erlotinib, progresyonsuz ve genel sürvi süresinde uzama sağlamıştır (6.7 ay-4.7 ay). ISEL çalışmasında da gefitinib ve plasebo grupları sürvileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamış olsa da, TKI uygulanmasının faydalı olduğuna dair benzer sonuç gözlenmiştir (21). Her iki araştırma da seçilmemiş popülasyonlarda yapılmıştır. BR21 çalışmasının alt gruplarına baktığımızda (13),

“flüoresan hücre içi hibridizasyon” (FISH) analizi ile artmış EGFR gen kopya sayısı tespit edilmiş hastaların, hiç sigara içmemişlerin ve adenokarsinom hastalarının erlotinib tedavisinden daha fazla fayda gördükleri bulunmuştur. INTEREST çalışmasında ise önceden tedavi almış ileri evre küçük-hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının ikinci sıra tedavisinde gefitinibin, docetaxel tedavisinden aşağı kalmadığı kanıtlanmıştır (22). Ancak şu nokta da belirtilmelidir ki EGFR mutasyonu bulunmayan tümörlerde, docetaxelin erlotinibe göre PFS açısından üstünlüğü konusundaki çalışmalarda halen net bir sonuca varmamıştır (TAILOR çalışması) (23).

Günümüzdeki veriler, EGRF mutasyonu belirsiz hastalardaki başarısız platin-bazlı kemoterapi sonrasında erlotinib -ve muhtemelen gefinitib- tedavilerinin yararlı olabileceğini göstermektedir. Güncel sonuçlara göre, mutasyonu olmayan doğal (wild tip (WT)) tümörlerde TKI tedavisinin yeri hala tam olarak anlaşılamaştır. Daha önceden yayımlandığı üzere aktif EGRF mutasyonlu KHDAK hastalarında TKIler 1. ve 2. sıra tedavide benzer etki göstermektedirler.

Klinik uygulamada gefinitib ve erlotinib arasında bir etki farkı var mıdır? Her iki ilacın etkinliğini kıyaslayan daha önceden yapılmış randomize klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Retrospektif bir araştırmaya dayanılarak her iki ilacın aktivitesinin, metastatik veya rekürrent KHDAK hastalarındaki cevap oranı ve sürvi yönünden benzer olduğu söylenebilir (24). Günümüzde EGRF kinaz üzerine daha yüksek afinite gösteren yeni EGFR TKI ilaçlar üretilmektedir. Daha önceden tedavi almış KHDAK hastalarının da dahil edildiği bir faz III çalışmada, icotinib tedavisinin gefitinibe üstünlüğü gösterilmemiştir. Bir geri dönüşsüz TKI olan afatinibin ise, mutasyona uğramış tümörler üzerindeki kemoterapi uygulamasında, RR ve PFS açısından gefitinib ve erlotinibe üstün olduğu ispatlanmıştır (25). Gefinitib ile karşılaştırılması beklenmektedir.

Kemoterapiye duyarlı tümörlerde sık rastlanan bir sorun da dirençli nesillerin ortaya çıkmasıdır. Kazanılmış direncin yaklaşık %50 ila 60'ı, 20.eksonun 790'ıncı pozisyonunda bulunan treoninin yerine metionin geçmesi ile oluşan ek bir EGRF mutasyonuna bağlanmaktadır (T790M). Bir diğer kazanılmış direnç mekanizması da vakaların %20'sine yakınında bulunan MET amplifikasyonudur. Bu sorunu çözecek birçok değişik yaklaşım araştırılmıştır. Klinik öncesi aktivite faydasına rağmen, geri dönüşsüz EGRF TKI'nin tek ilaç olarak veya erlotinib ve heat-shock protein 90 inhibitörü veya cetuximab ile kombine tedavilerinin prospektif çalışmalarda ancak sınırlı bir aktivite gösterdiği bulunmuştur (26-28). Refrakter KHDAK hastalarında, tek başına erlotinib ile karşılaştırıldığında sunitinib artı erlotinib toplam sağkalım yönünden gelişme sağlama da istatistiksel olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım ve yüksek toplam yanıt oranı sağladığı bulunmuştur (29).

1. Monoklonal antikorlar

EGRF'nin dış domain bölgesine yönlendirilmiş antikorlar, ligandla bağlanmak için yarışmaya girer, reseptör endositozunu ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısını azaltırlar (downregülasyonunu sağlarlar). İnsanlaştırılmış (nimotuzumab, matuzumab), tamamen insan (panitumumab) şekilleri günümüzde test edilmekle beraber en gelişmiş form kimerik (insanlaştırılmış sıçan) bir antikor olan IMC-C225 (Cetuximab, Erbitux®) bileşimidir.

Faz III FLEX çalışmasında, EGRF pozitif (EGRF için immün boyanma gösteren 1'den fazla hücre) IIIB (wet)-IV KHDAK hastaları, 6 doz cisplatin (80 mg/m²) ve Vinorelbine (25-30 mg/m²) ile cetuximab alan (400 mg/m², ardından 250 mg/m²/hafta ve takiben progresyona kadar idame şeklinde) veya almayanlar olarak randomize edilmişlerdir (30). Cetuximab kolunda belirgin bir sürvi avantajı gözlenmiştir. Bu etki sadece, kompozit-H skorlamasına göre tümörde belirgin miktarda EGRF boyanması olduğunda gözlenmiştir (yoğunluk X pozitif hücre yoğunluğu yüzdesi; maksimum 300 üstünden 200'den fazla bulunması şeklinde hesaplanan).

FLEX ve diğer üç çalışma bir meta-analizde incelenmiştir (31). Toplam sürvi açısından toplam HR (HR, 0.87; %95 CI: 0.79-0.96; p=0.004) ve genel cevap oranı (RR, 1.19; %95 CI: 1.04-1.37; p=0.013), kemoterapiye cetuximab eklenmesinin avantajlı olduğunu göstermektedir. Ancak bu analiz, kombinasyon tedavisinin progresyonsuz sürvi (HR, 0.91; %95 CI: 0.83-1.00; p=0.06) ve 1-yıllık sürvi (RR, 1.10; %95 CI: 0.98-1.26; p=0.172) yönünden avantajını gösterememiştir.

2. Anjiogenez inhibisyonu

Anjiogenez var olan damarların endotelinden yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Tümör çapı 1-2 mm boyuta ulaştıktan sonra, tümör büyümesi ve genişlemesi için yeni kan damarlarının indüklenmesi gerekir. Anjiogenez tek başına metastatik süreç için yetersiz olmasına rağmen, malign hücrelerin kan dolaşımına karışmasını ve böylece metastaz olasılığını artırır. Tümör anjiogenezi büyüme faktörü ve ekstraselüler matriks enzimlerini içeren karmaşık çok faktörlü bir süreçtir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vasküler Endotelial Growth Factor VEGF), trombosit kökenli endotelial hücre büyüme faktörü (platelet derived endotelial growth factor (PGEF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor (bFGF) gibi tümör hücrelerinden salınan çeşitli proteinler anjiogenezin bilinen güçlü indüktörleridirler. Yeni kanitlar tümör anjiogenezinin KHDAK'yi de içeren bazı malignitlerde hastalığın seyriyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

Damarsal Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF),_en sık upregüle edilen anjiogenik faktördür ki bu da onu damarlanma karşıtı tedavide birincil hedef haline getir-

Tablo 1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde EGFR-TKI (Gefitinib and Erlotinib) değerlendiren randomize çalışmalar

ÇALIŞMA	Hasta sayısı/ tedavi basamağı	Tedavi	Faz	RR %	P	PFS (ay)	P	Sürvi (ay)	p
INTACT I (5)	1093/1.basamak	Cisplatine -gemcitabine	III	47.2	NS	6.00	0.76	10.9	0.45
		+ plasebo		51.2		5.8		9.9	
		+ gefitinib 250 mg/d		50.3		5.5		9.9	
		+ gefitinib 500 mg/d							
INTACT 2 (4)	1025/1. basamak	Carboplatine-paclitaxel+ plasebo	III	28.7	NS	5	0.056	9.9	0.64
		+ gefitinib 250 mg/d		30.4		5.3		9.8	
		+ gefitinib 500 mg/d		30.0		4.6		8.7	
Mitsudomi (14)	172/1.basamak	Gefitinib 250 mg/d	III			9.2	0.0001	NR	0.21
		Cisplatine docetaxel				6.3		30.9	
Maemondo (15)	228/1.basamak	Gefitinib 250 mg/d Kemoterapi	III	73.7 30.7	0.001	10.8 5.4	<0.001	30.5 23.6	0.31
IPASS (12)	1271 adenocarcinoma /1.basamak	Gefitinib 250 mg/d	III	43.0	0.001		0.001	18.6	NS
		Carboplatine paclitaxel		32.2				17.3	
INTEREST (22)	1433/relaps	Gefitinib	III	9.1		2.2	0.47	7.6	NS
		docetaxel		7.6	2.7	8			
ISEL (21)	1692 /relaps	Gefitinib 250 mg/d	III	8	<0.0001	3.0	0.0006	5.6	0.087
		Plasebo		1		2.6		5.1	
Erlotinib									
TRIBUTE (6)	1079/1.basamak	carboplatin/paclitaxel +plasebo	III	19.3	0.36	4.9	0.36	10.6	0.95
		+erlotinib 150 mg/d		21.5		5.1		10.8	
TALENT (7)	1172/1.basamak	cisplatin/gemcitabine + plasebo	III	29.9	NS	24.6 hafta	0.74	44.1 hafta	0.49
		+ erlotinib 150 mg/d		31.5		23.7 hafta		43 hafta	
BR21 (20)	731/relaps	plasebo		1	<0.001	2.2	<0.001	4.7	0.001
		erlotinib 150 mg/d		9		1.8		6.7	

mektedir. Tedavi yaklaşımlarından birisi, insan monoklonal antikoru (Bevacizumab, Avastin®) kullanarak tüm VEGF izoformlarının reseptörlere yapışmasını bloke ederek VEGF'nin biyolojik aktivitelerini engellemektir. Bir diğer seçenek ise sorafenib veya sunitinib gibi küçük TKI moleküllerini kullanmaktır.

a. Bevacizumab

İlk sıra tedavi

Bevacizumab'ı test eden iki adet faz III çalışma yürütülmüştür. Her ikisinde de beyin metastazı veya yüksek kanama riski olan skuamöz hücreli karsinomlu hastalar çalışma dışı tutulmuştur. ECOG çalışmasında her üç haftada bir bevacizumab ile birlikte veya bava-cizumabsiz karboplatin-paclitaxel (6 kür) kemoterapi-si uygulanmış ve bevacizumab uygulanmasına 3 haftada bir ilerleme veya kabul edilemez toksisite ortaya

çıkana kadar devan edilmiştir. Bevacizumab ile birlikte kemoterapi verilen grupta ortanca progresyonsuz ve sağkalım süresi 12.3 ay iken tek başına kemoterapi alanlarda medyan sürvi 10.3 ay bulunmuştur ölüm için Hazard Ratio (HR) ise 0.79'dur p=0.003 (32). AVAIL çalışmasının sonuçları henüz onaylanmamış olup, bu protokolda hastalara progresyona kadar 6 kür gemcitabine-cisplatin uygulanmış ve hastaların bir kısmı ek olarak progresyona kadar bevacizumab 7.5 ya da 15 mg/kg olarak almıştır. Bevacizumab ile daha iyi cevap oranı ve ortanca progresyonsuz sürvide fazladan 2 haftalık iyileşme gözlenmiştir, ancak bu sağkalım klinik anlamda ek faydaya dönüşmemiştir (33).

Salvage tedavi

Rekürren veya refrakter KHDAK olan hastalar erlotinib'e bevacizumab eklenmesi sağkalımda iyileşme sağlamamıştır (34).

b. Küçük TKI

Oral VEGF ile ilgili sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. Birinci sırada sorafenib ile carboplatin-docetaxel kombinasyonu bir fayda sağlamadığı gibi toksisiteyi arttırmıştır. Salvage sunitinib ile faz II'de gözlenen umut vaat eden sonuçlar için ileri değerlendirme gerekmektedir. Vandetanib gibi diğer ilaçlar salvage tedavisindeki erlotinib ile veya pemetrexed kombinasyonu ya da tek başına pemetrexed (35) ile kıyaslandığında sağ kalımda iyileşme sağlamamıştır (36).

3) Diğer etki mekanizmaları

EML4-ALK

Onkojenik bir genin ekinoderm-miktotubul-asososiye protein 4 (EMLK4) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) arasındaki füzyonu, küçük bir grup KHDAK alt grubunda mevcut olup bu tümörler aynı zamanda non- skuamöz tümörlerin %2 ile 7'sini oluşturur. ALK düzenlenmesi olan hastalar daha gençtir tütün maruziyetleri yoktur ve histolojik olarak adekoarsinom özelliğine sahiptir. Bir erken faz klinik çalışmada, küçük bir molekül olan ve oral uygulanan ALK tirozin kinaz inhibitörü olan crizotinib, %57 gibi etkileyici bir cevap oranı ve %33 stabil hastalık oranı göstermiştir (37). Bu sonuçlar genişletilmiş bir kohort çalışması ile de doğrulanmıştır (38). Crizotinib, ayrıca ROS-1 tümörlerde de umut vaat edici etkinliğe sahiptir (39). Diğer bileşikler araştırma sürecindedir.

Diğer Ajanlar

Birçok diğer genetik anomali hedefe yönelik tedavi için potansiyel hedef olmaktadır. BRAF, AKT, HER2, MEK, PİK3 mutasyonu veya MET amplifikasyonu adenomların %2'sinden daha azında tespit edilmiştir. Bu mutasyonları hedef alan ilaçlarla yapılan klinik deneyler devam etmektedir. RAS, ERK, MEK ve mTOR alt akım sinyalizasyon yolları da keşfedilmektedir. Ayrıca, skuamöz hücreli karsinomda da bulunan yeni anomalilere göre, FGFR1 amplifikasyonu, DDR2 mutasyonunu hedef alan ilaçlar ve diğerleri halen araştırma sürecindedir.

4) Toksikite

EGFR inhibitörleri, genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen spesifik yan etkilere sahiptir. En sık görülen akneiform döküntü (sıklıkla baş boyun bölgesinde) ve cilt kuruluğu ile kendini gösterebilen cilt toksisitesidir. Cilt toksisitesi sıklıkla topikal veya oral antibiyotiklerle uygun bir biçimde tedavi edilebilmektedir. Diğer sık görülen yan etkiler diyare, halsizlik ve iştahsızlıktır. Birkaç hastada (çoğunlukla Asyalı) hayati tehlike yaratabilecek interstisyel pnömopati görülmüştür. Allerjik reaksiyonlara cetuximab ile sık rastlanmakta ve anti-histaminik ve steroidler ile premedikasyon gerektirmektedir. Crizotinibin toksik etkileri arasında görme bozuk-

lukları, gastrointestinal yan etkiler ve artmış karaciğer sayılabilir. Bunlar genellikle tedavi gerektirmeyen hafif yan etkilendir.

Antianjiogenik ajanlarda ise yukarıdakilerle kıyaslandığında daha ciddi yan etkiler meydana getirmektedir. Hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve kanamalar sık bildirilmekte ve hayati tehlike arz etmektedir.

SONUÇ

Hedefe yönelik terapiler akciğer kanserli hastaların tedavisinde umut verici bir yere sahiptir. Bu tedaviler seçilmiş hastalarda az toksisite ile anlamlı fayda sağlayabilmektedir. Ancak, bunların rastgele kullanımının maliyeti yüksek ve klinik etkinliği azdır. Aslında bu ilaçların etkinliği tümörlerin moleküler profiline bağlıdır. Hedefe yönelik tedavilerden fayda sağlayabilecek hasta alt gruplarını belirlemek için iyi tasarlanmış çalışmalarla ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51:335-45. [\[CrossRef\]](#)
2. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-62. [\[CrossRef\]](#)
3. Heist RS, Sequist LV, Pujol JL, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer. A review. *J Thoracic Oncology* 2012;7:924-33. [\[CrossRef\]](#)
4. 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* 2004;22:785-94. [\[CrossRef\]](#)
5. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-84. [\[CrossRef\]](#)
6. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545-52. [\[CrossRef\]](#)
8. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Zhang L, Shenglin M, Song X, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). *J Clin Oncol* 2011;29.

10. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of intercalated erlotinib with gemcitabine-platinum in first-line advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): FASTACT-II. *J Clin Oncol* 2012;30.
11. Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010;28:753-60. [\[CrossRef\]](#)
12. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57. [\[CrossRef\]](#)
13. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-44. [\[CrossRef\]](#)
14. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46. [\[CrossRef\]](#)
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42. [\[CrossRef\]](#)
18. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450-6. [\[CrossRef\]](#)
19. Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, et al. A Phase III Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, Gefitinib in Completely Resected Stage IB-IIIa Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCIC CTG BR.19 P *J Clin Oncol* 2010;28:18.
20. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32. [\[CrossRef\]](#)
21. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-37. [\[CrossRef\]](#)
22. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18. [\[CrossRef\]](#)
23. Garassino MC, Martelli O, Bettini A, et al. TAILOR: a phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as second-line treatment of NSCLC patients with wild type (wt) EGFR. *J Clin Oncol* 2012;30:12.
24. Kim ST, Lee J, Kim JH, et al. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Cancer* 2010;116:3025-33. [\[CrossRef\]](#)
25. Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: a randomized open label phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR advanced mutations. *J Clin Oncol* 2012;30.
26. Janjigian YY, Azzoli CG, Krug LM, et al. Phase I/II trial of cetuximab and erlotinib in patients with lung adenocarcinoma and acquired resistance to erlotinib. *Clin Cancer Res* 2011;17:2521-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, et al. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3076-83. [\[CrossRef\]](#)
28. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4953-60. [\[CrossRef\]](#)
29. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, et al. Sunitinib Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2070-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31. [\[CrossRef\]](#)
31. Lin H, Jiang J, Liang X, et al. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70:57-62. [\[CrossRef\]](#)
32. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50. [\[CrossRef\]](#)
33. Reck M, Von PJ, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34. [\[CrossRef\]](#)
34. Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1846-54. [\[CrossRef\]](#)
35. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1059-66. [\[CrossRef\]](#)
36. de Boer RH, Arrieta O, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1067-74. [\[CrossRef\]](#)
37. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703. [\[CrossRef\]](#)
38. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30.
39. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol* 2012;30.