

# ONKOLOJİDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

**Editör**

Ali Murat SEDEF

© Copyright 2020

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

**ISBN** 978-625-727-516-3  
**Yayıncı Sertifika No** 47518

**Kitap Adı** Onkolojide Moleküler Hedefli Tedaviler  
**Baskı ve Cilt** Vadi Matbaacılık

**Editör** Ali Murat SEDEF  
**Bisac Code** MED062000

**Yayın Koordinatörü** Yasin Dilmen  
**DOI** 10.37609/akya.1478

**Sayfa ve Kapak Tasarımı**  
Akademisyen Dizgi Ünitesi

## UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tam amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

*Akademisyen Kitabevi*, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

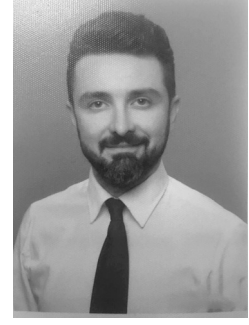
## GENEL DAĞITIM

**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A  
Yenişehir / Ankara  
Tel: 0312 431 16 33  
siparis@akademisyen.com

**www.akademisyen.com**

## ÖNSÖZ



Onkoloji alanındaki tüm dünyanın yakın takip ettiği bilimsel gelişmeler ışığında günümüzde artık sistemik kemoterapi gibi konvansiyonel tedaviler yerlerini büyük ölçüde immünoterapi, moleküler hedefli ilaçlar ve gen tedavilerine bırakmaya başlamıştır. Bu tedavi seçeneklerinin her biri ayrı ayrı vazgeçilmez önemde olup tedavi seçimleri ve sıralamaları bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri sayesinde her hastaya özgü bir şekilde planlanmaktadır. Bu bağlamda moleküler hedefli tedavilerin kullanımında ve uygun hastaların seçiminde genetik temelli belirteç ve testlerin önemi büyüktür. Ayrıca hastalıkların patofizyolojileri ve davranış paternlerinin ve dolayısıyla moleküler hedefli tedavilere uygunluklarının da moleküler temellerin bilinmesi ile mümkün olabileceği bilinmektedir. Ayrıca bu tedavilerin sistemik kemoterapilerden farklı, kendilerine özgü ve özel yönetilme ihtiyacı olan yan etki profilleri vardır ve bu ilaçların kullanımında bu hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu kitabımızda MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER konularını ülkemizin değerli Patoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Onkoloji, Hematoloji, Gastroenteroloji, Göğüs Hastalıkları, Nefroloji, Dermatoloji ve İç Hastalıkları alanında uzman ve akademik vizyonu olan hocalarımızın katkılarıyla hazırladık. Emeği geçen hocalarıma teker teker davetimi kırmayıp verdikleri destek için teşekkür ediyorum. Ayrıca Onkoloji alanında yayımladığımız ve yayımlamayı planladığımız kitapların hazırlanmasında emeği geçen ve her an yanımızda olan başta Akademisyen Yayınevi sahibi Yasin DİLMEN olmak üzere tüm yayınevi çalışanlarına da teşekkür ederim.

Son olarak, akademik yürüyüşümde beni yalnız bırakmayan, iyi ve kötü günlerimde desteğini ve sevgisini esirgemeyen ve ayrıca kitaplarımıza Radyasyon Onkoloğu olarak da katkıları olan kıymetli eşim Dr. Ayşe KÖTEK SEDEF' e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle.

Ali Murat SEDEF

# İÇİNDEKİLER

## 1. KISIM GİRİŞ

1. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilerde Hücre Döngüsünün Önemi.....	3
	<i>Hikmet Taner TEKER</i>	
2. Bölüm	Onkolojide Klinik Önemi Olan Büyüme Faktörü Reseptörleri .....	15
	<i>Mustafa GÖKOĞLU</i>	
3. Bölüm	Kanser Tedavisinde Hedeflenen Sinyal Yolakları .....	25
	<i>Hale ÖNDER YILMAZ</i>	
4. Bölüm	Kanser Tedavisinde Anjiyogenez İnhibisyonu .....	35
	<i>İlknur YURTSEVER</i>	
5. Bölüm	Onkolojide Kimerik RNA'ların Önemi.....	43
	<i>Gülay GÜLBOL DURAN</i>	
6. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavi Prensipleri .....	49
	<i>Ulaş IŞIK</i>	
7. Bölüm	EGFR Hedefli Moleküler İlaçlar ve Etki Mekanizmaları.....	57
	<i>Seher Yıldız TACAR</i>	
8. Bölüm	HER2 Hedefli Moleküler İlaçlar ve Etki Mekanizmaları .....	63
	<i>Necla DEMİR</i>	
9. Bölüm	Diğer Büyüme Faktörü Reseptörlerini Hedefleyen İlaçlar ve Etki Mekanizmaları .....	75
	<i>Halil İbrahim YILDIZ</i>	
10. Bölüm	Map-Kinaz Sinyal Yolağını Etkileyen İlaçlar ve Etki Mekanizmaları.....	83
	<i>Ferit ASLAN</i>	
11. Bölüm	PI3K/AKT/MTOR Sinyal Yolağını Hedefleyen İlaçlar ve Etki Mekanizmaları .....	89
	<i>Serdar İLERİ</i>	
12. Bölüm	Janus Kinaz-Sinyal Transduseri-Transkripsiyon Aktivatörü (JAK-STAT) Yolağı İnhibitörleri ve Etki Mekanizmaları .....	93
	<i>Selin AKTÜRK ESEN</i>	
13. Bölüm	Füzyon Proteinlerinin İnhibisyonunu Sağlayan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları (BCR-ABL, ALK, RET, ROS1).....	101
	<i>Sezai TUNÇ</i>	

14. Bölüm	Poli Adp-Riboz Polimeraz (PARP) İnhibitörleri ve Etki Mekanizmaları.....	111
	<i>Yakup ERGÜN</i>	
15. Bölüm	Siklin Bağımlı Kinaz İnhibisyonu Sağlayan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları .....	121
	<i>Nazan DEMİR</i>	
16. Bölüm	Hedgehog Yolağı İnhibisyonunu Sağlayan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları.....	131
	<i>Ali OĞUL</i>	
<b>2. KISIM MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERİN KLİNİK KULLANIMLARI</b>		
17. Bölüm	Akciğer Kanserinde EGFR Hedefli Moleküler Tedaviler.....	137
	<i>Ali Murat SEDEF</i>	
18. Bölüm	Akciğer Kanserinde ALK ve ROS-1 Hedefli Moleküler Tedaviler.....	145
	<i>Osman SÜTCÜOĞLU</i>	
19. Bölüm	Akciğer Kanserinde Diğer Moleküler Hedefli Tedaviler .....	153
	<i>Canan KARAN</i>	
20. Bölüm	Hormon Reseptörü Pozitif ve Triple Negatif Meme Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	165
	<i>Tahir YERLİKAYA</i>	
21. Bölüm	HER2 Pozitif Meme Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler .....	175
	<i>Selami BAYRAM</i>	
22. Bölüm	Baş Boyun Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	191
	<i>Gökhan UÇAR</i>	
23. Bölüm	Primer Beyin Tümörlerinde Hedefe Yönelik Tedaviler .....	201
	<i>Özgen Ahmet YILDIRIM</i>	
24. Bölüm	Özefagus ve Mide Tümörlerinde Moleküler Hedefli Tedaviler .....	205
	<i>Mustafa GÜRBÜZ</i>	
25. Bölüm	Kolorektal Kanselerde Moleküler Hedefli Tedaviler .....	213
	<i>Aykut ÖZMEN</i>	
26. Bölüm	Pankreas Kanselerinde Hedefe Yönelik Tedaviler.....	221
	<i>Muslih ÜRÜN</i>	
27. Bölüm	Hepatosellüler Kanserde Kullanılan Moleküler Hedefli Tedaviler .....	225
	<i>Gülçin ŞAHİNGÖZ ERDAL</i>	
28. Bölüm	Nöroendokrin Tümörlerde Moleküler Hedefli Tedaviler .....	235
	<i>Okan AVCI</i>	
29. Bölüm	Prostat Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler .....	241
	<i>Semiha URVAY</i>	
30. Bölüm	Böbrek Tümörlerinde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	251
	<i>Serdar KARAKAYA</i> <i>İbrahim KARADAĞ</i>	

31. Bölüm	Mesane Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	257
	<i>Mert TOHUMCUOĞLU</i>	
32. Bölüm	Jinekolojik Tümörlerde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	261
	<i>Tülay KUŞ</i>	
33. Bölüm	Malign Melanomda Moleküler Hedefli Tedaviler.....	271
	<i>Şafak YILDIRIM DİŞLİ</i>	
34. Bölüm	Melanom Dışı Cilt Tümörlerinde Moleküler Hedefli Tedaviler.....	277
	<i>Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK</i>	
35. Bölüm	Yumuşak Doku Sarkomlarında Moleküler Hedefli Tedaviler.....	281
	<i>Ertuğrul BAYRAM</i>	
36. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedaviler ile Gelişen Direnç Mekanizmaları.....	287
	<i>Mürüvvet AKÇAY ÇELİK</i>	
37. Bölüm	Hodgkin Lenfomada Moleküler Hedefli Tedaviler.....	295
	<i>Hakan KESKİ</i>	
38. Bölüm	Non-Hodgkin Lenfomada Moleküler Hedefli Tedaviler.....	301
	<i>Orhan Kemal YÜCEL</i>	
39. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilerin Yanıt Değerlendirmesinde Radyolojik Görüntülemenin Yeri.....	313
	<i>Aylin Güneşli Yetişken</i>	
<b>3. KISIM MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE ÖZGÜ YAN ETKİLERİN YÖNETİMİ</b>		
40. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilere Bağlı Gelişen Hematolojik Toksikite Yönetimi.....	325
	<i>S. Gülkan ÖZKAN</i>	
41. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilere Bağlı Gelişen Gastrointestinal ve Hepatik Toksikite Yönetimi.....	333
	<i>Elif Dizen Kazan</i>	
42. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilere Bağlı Gelişen Dermatolojik Toksikite Yönetimi.....	339
	<i>Işıl Deniz OĞUZ</i>	
43. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilere Bağlı Gelişen Pulmoner Toksikite Yönetimi.....	355
	<i>Sibel KARA</i>	
44. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilere Bağlı Gelişen Kardiyak Toksikite ve Yönetimi.....	361
	<i>Mehmet ÖZGEYİK</i> <i>Müfide OKAY ÖZGEYİK</i>	
45. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilere Bağlı Gelişen Renal Toksikite Yönetimi.....	369
	<i>Sinan KAZAN</i>	
46. Bölüm	Moleküler Hedefli Tedavilerde Endokrinolojik Yan Etkiler ve Yönetimi.....	375
	<i>Yunus COŞKUN</i>	

## YAZARLAR

### Hikmet Taner TEKER

Öğr. Gör. Çankaya Üniversitesi, Temel Mühendislik AD  
ORCID iD: 0000-0002-6621-3071

### Mustafa GÖKOĞLU

Uzm. Dr., Necip Fazıl Şehir Hastanesi  
Tıbbi Genetik Birimi  
ORCID iD: 0000-0002-4124-0604

### Hale ÖNDER YILMAZ

Uzm. Dr., Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir  
Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü,  
ORCID iD: 0000-0003-1542-6998

### İlknur YURTSEVER

Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi,  
Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Programı  
ORCID iD: 0000-0001-7944-5077

### Gülay GÜLBOL DURAN

Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD  
ORCID iD: 0000-0002-4672-2960

### Ulaş IŞIK

Uzm. Dr., Kocaeli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0002-4800-1665

### Seher Yıldız TACAR

Uzm. Dr., Dr. Sadi Konuk Bakırköy Eğitim  
Araştırma Hastanesi, Dahiliye  
ORCID iD: 0000-0001-7581-0962

### Necla DEMİR

Uzm. Dr., Sivas Medicana Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Birimi  
ORCID iD: 0000-0003-1051-4032

### Halil İbrahim YILDIZ

Uzm. Dr., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Birimi  
ORCID iD: 0000-0002-0037-9773

### Ferit ASLAN

Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi  
Medicalpark Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0002-9153-6921

### Serdar İLERİ

Dr. Ar. Gör. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji BD  
ORCID iD: 0000-0002-3739-3528

### Selin AKTÜRK ESEN

Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0002-3426-9505

### Sezai TUNÇ

Arş. Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji BD  
ORCID iD: 0000-0002-4972-9367

### Yakup ERGÜN

Uzm. Dr., Batman Bölge Devlet Hastanesi  
Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0003-4784-6743

### Nazan DEMİR

Arş. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0002-2177-7260

### Ali OĞUL

Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği  
ORCID iD: 0000-0003-4886-7060

### Ali Murat SEDEF

Doç. Dr., Tarsus Medicalpark Hastanesi,  
ORCID iD: 0000-0002-3955-2705

### Osman SÜTCÜOĞLU

Arş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji BD  
ORCID iD: 0000-0003-3835-2741

**Canan KARAN**

Tıbbi Onkoloji Yandal Asistanı Pamukkale  
Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD  
ORCID iD: 0000-0002-1293-2046

**Tahir YERLİKAYA**

Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0003-2212-1412

**Selami BAYRAM**

Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği  
ORCID iD: 0000-0002-0930-5025

**Gökhan UÇAR**

Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0002-7649-1075

**Özgen Ahmet YILDIRIM**

Uzm. Dr., Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Kliniği  
ORCID iD: 0000-0002-4139-067X

**Mustafa GÜRBÜZ**

Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Onkoloji BD,  
ORCID iD: 0000-0001-7680-4142

**Aykut ÖZMEN**

Uzm. Dr., Dr Sadi Konuk Bakırköy Eğitim  
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği  
ORCID iD: 0000-0003-4312-724X

**Muslih ÜRÜN**

Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Kliniği  
ORCID iD: 0000-0002-9883-3398

**Gülçin ŞAHİNGÖZ ERDAL**

Uzm. Dr., İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Medikal Onkoloji Kliniği  
ORCID iD: 0000-0001-5815-5847

**Okan AVCI**

Uzm. Dr. Namık Kemal Üniversitesi,  
ORCID iD: 0000-0003-3773-6620

**Semiha URVAY**

Uzm. Dr., Kayseri Acıbadem Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0002-0181-3842

**Serdar KARAKAYA**

Uzm. Dr., S.B.Ü. Dr. A. Y. Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0002-2111-7131

**İbrahim KARADAĞ**

Uzm. Dr, S.B.Ü. Dr. A. Y. Tıbbi Onkoloji Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
ORCID iD: 0000-0002-2356-6790

**Mert TOHUMCUOĞLU**

Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0003-3653-4429

**Tülay KUŞ**

Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD  
ORCID iD: 0000-0001-5781-4820

**Şafak YILDIRIM DIŞLI**

Uzm. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi  
Onkoloji BD  
ORCID iD: 0000-0002-5869-0679

**Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK**

Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji  
ORCID iD: 0000-0001-6356-9059

**Ertuğrul BAYRAM**

Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç  
Hastalıkları AD  
ORCID iD: 0000-0001-8713-7613

**Mürüvvet AKÇAY ÇELİK**

Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma  
Hastanesi Patoloji AD  
ORCID iD: 0000-0002-0335-4045

**Hakan KESKİ**

Uzm. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0002-5644-823X

**Orhan Kemal YÜCEL**

Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hematoloji BD,  
ORCID iD: 0000-0002-0455-1382

**Aylin GÜNEŞLİ YETİŞKEN**

Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Radyoloji,  
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, AD  
ORCID iD: 0000-0002-8337-6905

**S. Gülkan ÖZKAN**

Uzm. Dr., Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji  
ORCID iD: 0000-0001-5917-8071



**Elif Dizen KAZAN**

Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD  
ORCID iD: 0000-0003-3550-0964

**Işıl Deniz OĞUZ**

Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
ORCID iD: 0000-0001-8628-6107

**Sibel KARA**

Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut  
Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs  
Hastalıkları  
ORCID iD: 0000-0002-7832-3868

**Mehmet ÖZGEYİK**

Uzm. Dr. Eskişehir Şehir Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0001-5317-0597

**Müfide OKAY ÖZGEYİK**

Uzm. Dr. Eskişehir Şehir Hastanesi, Hematoloji  
Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0002-8510-3505

**Sinan KAZAN**

Uzm. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ORCID iD: 0000-0001-7290-4680

**Yunus COŞKUN**

Uzm. Dr., S.B.Ü. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,  
ORCID iD: 0000-0002-4580-2678

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERDE HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN ÖNEMİ

# 1.

## BÖLÜM

Hikmet Taner TEKER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser çeşitli hücre döngüsü proteinlerinin anormal aktivitesi sonucu kontrolsüz tümör hücre proliferasyonu bölünmesi olarak karakterize edilmektedir<sup>(1)</sup>. Bu bölümde moleküler hedefli tedaviler için hücre döngüsü sırasında rol alan önemli sinyal yolları ve kanserli hastalarda hücre döngüsü düzenleyicilerinde gözlemlenen değişimler incelenecektir.

### HÜCRE BÖLÜNME DÖNGÜSÜ

Yetişkin bir memelide hücrelerin çoğu, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak aktif olmalarına karşın bölünme ve çoğalma açısından durağan haldedir. Organizmanın hayatta kalabilmesi ve fizyolojik ihtiyaçlarının karşılanması için, bu hücrelerin bulunduğu bölge ve organlar organ spesifik hücresel bölünme oranı sergiler ve yüksek bölünme kapasitesine sahip hücreler arasında bağırsak ve hematopoetik hücreler örnek olarak verilebilir. Ortalama olarak, yetişkin bireyde 24 saat içerisinde 2 trilyon hücre bölünmesi gerçekleşmektedir<sup>(2,3)</sup>.

Hücre bölünmesi, belirli bir organizasyon göstermekte ve çok kontrollü aşamalardan geçerek gerçekleşmektedir. Hücre bölünmesi, hücrenin proliferatif olmayan ve G0 olarak bilinen aşamasından, bölünme sürecine hazırlandığı ilk faz olan G1'e geçişi ile başlar. Bu süreç, hem transkripsiyonel hem de translasyonel programların dramatik bir şekilde regülasyonu ile gerçekleşmektedir. Bu sürecin amacı sadece hücre bölünmesini dü-

zenlemek için gerekli proteinleri sağlamak değil, aynı zamanda, bir hücre için hücre boyutu kaybı olmaksızın makromoleküllerin eşit ve yeterli bir şekilde iki hücreye dağılımını gerçekleştirmektir. Hücre kültürü çalışmaları; mitojenik büyüme faktörlerinin G1 fazından geçiş için gerekli olduğunu göstermektedir. Spesifik olarak, G1 fazında büyüme faktörleri geri çekilirse, hücre bölünmesinin durduğu, bununla beraber bu fazın sonlarında, bu faktörlerin etkisinin azaldığı gözlenmiştir.

Hücre, G1 fazından sonra DNA sentez (S) aşamasına girer. G1'i, 3 ila 5 saat süren ve G2 adı verilen ikinci bir faz izler. Ve daha sonra hücre, kromozomların ayrıldığı hızlı bir faz olan (yaklaşık 1 saat süren) M fazını başlatır. Mitozun tamamlanması üzerine, oluşan yavru hücreler ortama bağlı olarak sessizliğe (G0) girebilir veya ikinci bir hücre bölünmesi turu başlatabilir. Hücreler ortama bağlı olarak sessizliğe (G0) girebilir veya ikinci bir hücre bölünmesi turu başlatabilir<sup>(4)</sup>.

Hücre döngüsünün bu farklı aşamaları; transkripsiyon, translasyon veya hücre bölünmesi için gerekli yapısal değişiklikleri yönlendiren anahtar moleküllerin aktivitesiyle gerçekleşmektedir (Tablo 1)<sup>(5)</sup>. Prostat ve diğer organ kanserlerinde risk artışına neden olan genler ve yaşam boyu kanser ve/veya tümör riskleri Tablo 2'de sıralanmıştır<sup>(29)</sup>:

Bu değişikliklerin büyük bir kısmı protein fosforilasyonu ve defosforilasyon ile modüle edilir. Bunun yanı sıra SUMOlaşım, asetilasyon veya ubiquitine bağlı protein yıkımları gibi diğer mo-

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Çankaya Üniversitesi, tekertaner@yahoo.com ORCID iD: 0000-0002-6621-3071

Bazı insan kanserlerinde Chk2 ve Chk1 mutasyonları da gözlemlenmektedir. Chk1 mutasyonları insan kolon ve endometriyal kanserlerinde, Chk2 mutasyonları ise akciğer kanseri de dahil birçok kanserde bildirilmiştir<sup>(57,58)</sup>. Ayrıca Chk2'nin heterozigot değişimi, p53 gen mutasyonları olmayan Li-Fraumeni benzeri sendromlu kişilerde gözlemlenmiştir<sup>(59)</sup>. Bu bulgular, p53'ün sağlam olduğu insan tümörlerinde, bu sinyal yolunun fonksiyonunun, p53'ün seviyelerini veya aktivitesini modüle eden hücrel proteinlerdeki değişikliklerle bozulabileceğini göstermektedir. Genomik stabilitenin korunmasında önemli tümör süpresör genler olan BRCA1 ve BRCA2'nin DDR'ye ve onarımına katıldığı bilinmektedir. Bu genlerin mutasyonlarında, meme, over, prostat ve pankreas gibi organlarda kanser riski artmıştır<sup>(60,61,70,71)</sup>. Benzer şekilde, başlangıçta artan kanser yatkınlığı (özellikle akut miyeloid lösemi) ile ilişkili Fanconi anemisi adı verilen resesif bir gelişim bozukluğu ile ilişkilendirilmesiyle tanımlanan Fanconi anemi proteinleri de DDR'de işlev görür<sup>(60)</sup>. MRN kompleksinin parçası olan Nbs1 geninde gerçekleşen mutasyonlar kromozom dengesizliği, iyonlaştırıcı radyasyona aşırı duyarlılık ve tümör gelişimine yüksek duyarlılık ile karakterize nadir bir otozomal resesif bozukluk olan Nijmegen kırılma sendromundan sorumludur<sup>(62)</sup>.

### Anöplöidi ve Kromozomal Dengesizlik

Anöplöidi adı verilen anormal kromozom sayıları, kanser hücrelerinde sık gözlemlenen bir durumdur. Birçok kanser hücresinde kromozomal dengesizlik veya karyotipte anormal değişiklikler gözlenebilmektedir<sup>(63,71)</sup>. Kromozomal dengesizlik anöplöidiye yol açabilir ancak tüm anöplöidi hücreleri kromozomal kararsızlık göstermez. Çünkü birçok kanser hücresi kararlı anöplöidi karyotipleri sergilemektedir. Anöplöidi, insan tümörlerinde yüksek bir sıklığa (% 75'ten fazla) sahiptir<sup>(64)</sup>.

BUB1 mutasyonları, yüksek derecede anöplöidi olduğu bilinen insan kolon karsinom hücre hatlarında gözlemlenmiştir. BUB1 ve BUB1B, mozaik alacalı anöplöidi (MVA) ve erken kromatid ayrılma sendromu hastalarında gözlemlenmiştir. Bazı tümörlerde BUB1 ve BUB1B genlerinde hipermetilasyon da bildirilmiştir. SAC bileşenleri olan Mad1 ve Mad2'de ek mutasyonlar ve epigenetik

değişiklikler bulunmuştur. Mad2'nin aşırı ekspresyonu, tümör duyarlılığının artmasına ve kromozomal olarak kararsız tümörlerin nüksetmesine neden olur. Bu değişikliklerin çoğu, SAC'nin çeşitli tümörlerde rol aldığını göstermektedir. Mad2 gibi separase, sekurin, kondansinler, Cdc20 veya Aurora kinazlar gibi diğer bazı mitotik düzenleyiciler ve ayrıca SAC bileşeni Mps1, kromozomal olarak kararsız kanserlerde aşırı eksprese edilir<sup>(65)</sup>. Ek olarak, yanlış kromozom ayrışması yalnızca tam kromozom anöplödisine yol açmaz, aynı zamanda kromozom kırılmaları ve yeniden düzenlemeler oluşturabilir<sup>(66)</sup>.

### SONUÇ

Kanser hücrelerinin en temel özelliği, hücre döngüsü kontrollerinin deregülasyonudur. Bu nedenle dolayı moleküler hedefli tedaviler önemli araştırma konularından biridir. Bu alanda gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda; sağlıklı hücrelerin etkilenmeyeceği, sadece kanser hücrelerinin etkileneceği moleküler hedeflerin belirlenmesi hücre döngüsü hedefli tedavilerin başarısını artırması açısından önem arz etmektedir.

### KAYNAKÇA

1. Otto, T. & Sicinski, P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 17, 93–115 (2017).
2. Malumbres, M. & Barbacid, M. Cell cycle kinases in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 17, 60–65 (2007).
3. Malumbres, M. & Barbacid, M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 1, 222–231 (2001).
4. Salazar-Roa, M. & Malumbres, M. Fueling the Cell Division Cycle. *Trends Cell Biol.* 27, 69–81 (2017).
5. Avissar, Y. & Malumbres, M. Control of the Cell Cycle - Biology. *OpenStax Coll. Rice Univ.* 56-73.e5 (2017) doi:10.1016/B978-0-323-47674-4.00004-9.
6. Deshpande, A., Sicinski, P. & Hinds, P. W. Cyclins and cdks in development and cancer: a perspective. *Oncogene* 24, 2909–2915 (2005).
7. Malumbres, M. & Barbacid, M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem. Sci.* 30, 630–641 (2005).
8. Kellogg, D. R. Wee1-dependent mechanisms required for coordination of cell growth and cell division. *J. Cell Sci.* 116, 4883–4890 (2003).
9. Boutros, R., Lobjois, V. & Ducommun, B. CDC25 phosphatases in cancer cells: key players? Good targets? *Nat. Rev. Cancer* 7, 495–507 (2007).
10. Sherr, C. J. & Roberts, J. M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 13, 1501–1512 (1999).

11. Besson, A., Dowdy, S. F. & Roberts, J. M. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev. Cell* 14, 159–169 (2008).
12. Besson, A., Assoian, R. K. & Roberts, J. M. Regulation of the cytoskeleton: an oncogenic function for CDK inhibitors? *Nat. Rev. Cancer* 4, 948–955 (2004).
13. Jäkel, H., Weinl, C. & Hengst, L. Phosphorylation of p27Kip1 by JAK2 directly links cytokine receptor signaling to cell cycle control. *Oncogene* 30, 3502–3512 (2011).
14. Larrea, M. D. et al. Phosphorylation of p27Kip1 regulates assembly and activation of cyclin D1-Cdk4. *Mol. Cell. Biol.* 28, 6462–6472 (2008).
15. Chu, I. et al. p27 phosphorylation by Src regulates inhibition of cyclin E-Cdk2. *Cell* 128, 281–294 (2007).
16. Grimmmler, M. et al. Cdk-inhibitory activity and stability of p27Kip1 are directly regulated by oncogenic tyrosine kinases. *Cell* 128, 269–280 (2007).
17. Dyson, N. J. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev.* 30, 1492–1502 (2016).
18. van den Heuvel, S. & Dyson, N. J. Conserved functions of the pRB and E2F families. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 713–724 (2008).
19. Mocciano, A. & Rape, M. Emerging regulatory mechanisms in ubiquitin-dependent cell cycle control. *J. Cell Sci.* 125, 255–263 (2012).
20. Fujimitsu, K., Grimaldi, M. & Yamano, H. Cyclin-dependent kinase 1-dependent activation of APC/C ubiquitin ligase. *Science* 352, 1121–1124 (2016).
21. Brown, N. G. et al. Dual RING E3 Architectures Regulate Multiubiquitination and Ubiquitin Chain Elongation by APC/C. *Cell* 165, 1440–1453 (2016).
22. Yang, K.-T. et al. Aurora-C kinase deficiency causes cytokinesis failure in meiosis I and production of large polyploid oocytes in mice. *Mol. Biol. Cell* 21, 2371–2383 (2010).
23. Fry, A. M., O'Regan, L., Sabir, S. R. & Bayliss, R. Cell cycle regulation by the NEK family of protein kinases. *J. Cell Sci.* 125, 4423–4433 (2012).
24. Wang, F. et al. Histone H3 Thr-3 phosphorylation by Haspin positions Aurora B at centromeres in mitosis. *Science* 330, 231–235 (2010).
25. McKinley, K. L. & Cheeseman, I. M. The molecular basis for centromere identity and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 17, 16–29 (2016).
26. Wurzenberger, C. & Gerlich, D. W. Phosphatases: providing safe passage through mitotic exit. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 469–482 (2011).
27. Virshup, D. M. & Shenolikar, S. From promiscuity to precision: protein phosphatases get a makeover. *Mol. Cell* 33, 537–545 (2009).
28. Kolupaeva, V. & Janssens, V. PP1 and PP2A phosphatases--cooperating partners in modulating retinoblastoma protein activation. *FEBS J.* 280, 627–643 (2013).
29. Manchado, E. et al. Targeting mitotic exit leads to tumor regression in vivo: Modulation by Cdk1, Mastl, and the PP2A/B55 $\alpha$ , $\delta$  phosphatase. *Cancer Cell* 18, 641–654 (2010).
30. Sherr, C. J. & Bartek, J. Cell cycle-Targeted cancer therapies. *Annu. Rev. Cancer Biol.* 1, 41–57 (2017).
31. Klingseisen, A. & Jackson, A. P. Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism. *Genes Dev.* 25, 2011–2024 (2011).
32. Matsuoka, S. et al. Ataxia telangiectasia-mutated phosphorylates Chk2 in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 10389–10394 (2000).
33. Busino, L. et al. Degradation of Cdc25A by beta-TrCP during S phase and in response to DNA damage. *Nature* 426, 87–91 (2003).
34. Hirao, A. et al. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science* 287, 1824–1827 (2000).
35. Manfredi, J. J. The Mdm2-p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor. *Genes Dev.* 24, 1580–1589 (2010).
36. Waldman, T., Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. *Cancer Res.* 55, 5187–5190 (1995).
37. Vousden, K. H. & Lu, X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat. Rev. Cancer* 2, 594–604 (2002).
38. Palmero, I., Pantoja, C. & Serrano, M. p19ARF links the tumour suppressor p53 to Ras. *Nature* vol. 395 125–126 (1998).
39. Malumbres, M. et al. Cellular response to oncogenic ras involves induction of the Cdk4 and Cdk6 inhibitor p15(INK4b). *Mol. Cell. Biol.* 20, 2915–2925 (2000).
40. Sherr, C. J. The INK4a/ARF network in tumour suppression. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 731–737 (2001).
41. Raman, M., Havens, C. G., Walter, J. C. & Harper, J. W. A genome-wide screen identifies p97 as an essential regulator of DNA damage-dependent CDT1 destruction. *Mol. Cell* 44, 72–84 (2011).
42. Flynn, R. L. & Zou, L. ATR: a master conductor of cellular responses to DNA replication stress. *Trends Biochem. Sci.* 36, 133–140 (2011).
43. Smith, J., Tho, L. M., Xu, N. & Gillespie, D. A. The ATM-Chk2 and ATR-Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer. *Adv. Cancer Res.* 108, 73–112 (2010).
44. Bassermann, F. & Pagano, M. Dissecting the role of ubiquitylation in the DNA damage response checkpoint in G2. *Cell Death Differ.* 17, 78–85 (2010).
45. van Vugt, M. A. T. M. & Medema, R. H. Getting in and out of mitosis with Polo-like kinase-1. *Oncogene* 24, 2844–2859 (2005).
46. Sullivan, M. & Morgan, D. O. Finishing mitosis, one step at a time. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 894–903 (2007).
47. Foley, E. A. & Kapoor, T. M. Microtubule attachment and spindle assembly checkpoint signalling at the kinetochore. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14, 25–37 (2013).
48. Weir, J. R. et al. Insights from biochemical reconstitution into the architecture of human kinetochores. *Nature* 537, 249–253 (2016).
49. Manning, A. L. & Dyson, N. J. RB: mitotic implications of a tumour suppressor. *Nat. Rev. Cancer* 12, 220–226 (2012).
50. Weinstat-Saslow, D. et al. Overexpression of cyclin D mRNA distinguishes invasive and in situ breast carcinomas from non-malignant lesions. *Nat. Med.* 1, 1257–1260 (1995).
51. Wu, W., Fan, Y. H., Kemp, B. L., Walsh, G. & Mao, L. Overexpression of cdc25A and cdc25B is frequent in

- primary non-small cell lung cancer but is not associated with overexpression of c-myc. *Cancer Res.* 58, 4082–4085 (1998).
52. Edlund, K. et al. Data-driven unbiased curation of the TP53 tumor suppressor gene mutation database and validation by ultradeep sequencing of human tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 9551–9556 (2012).
  53. Momand, J., Jung, D., Wilczynski, S. & Niland, J. The MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res.* 26, 3453–3459 (1998).
  54. Scheffner, M., Werness, B. A., Huijbregt, J. M., Levine, A. J. & Howley, P. M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 63, 1129–1136 (1990).
  55. Khanna, K. K. Cancer risk and the ATM gene: a continuing debate. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 795–802 (2000).
  56. Petrini, J. H. The Mre11 complex and ATM: collaborating to navigate S phase. *Curr. Opin. Cell Biol.* 12, 293–296 (2000).
  57. Bertoni, F. et al. CHK1 frameshift mutations in genetically unstable colorectal and endometrial cancers. *Genes. Chromosomes Cancer* 26, 176–180 (1999).
  58. Matsuoka, S. et al. Reduced expression and impaired kinase activity of a Chk2 mutant identified in human lung cancer. *Cancer Res.* 61, 5362–5365 (2001).
  59. Bell, D. W. et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286, 2528–2531 (1999).
  60. Wang, W. Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat. Rev. Genet.* 8, 735–748 (2007).
  61. Duzkale, N., Eyerci, N., Oksuzoglu, B., Teker, T. & Kandemir, O. Novel BRCA2 pathogenic genotype and breast cancer phenotype discordance in monozygotic triplets. *Eur. J. Med. Genet.* 63, 103771 (2020).
  62. di Masi, A. & Antocchia, A. NBS1 Heterozygosity and Cancer Risk. *Curr. Genomics* 9, 275–281 (2008).
  63. Kops, G. J. P. L., Weaver, B. A. A. & Cleveland, D. W. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat. Rev. Cancer* 5, 773–785 (2005).
  64. Beroukhi, R. et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature* 463, 899–905 (2010).
  65. Pérez de Castro, I., de Cárcer, G. & Malumbres, M. A census of mitotic cancer genes: new insights into tumor cell biology and cancer therapy. *Carcinogenesis* 28, 899–912 (2007).
  66. Crasta, K. et al. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature* 482, 53–58 (2012).
  67. Otto, T. & Sicinski, P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 17, 93–115 (2017).
  67. Düz kale Teker N, 2019. Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerde Genetik Yaklaşım Köse F, Beşen A, Sedef M, Güler C. *Jinekolojik Tümörler (283-288): Akademisyen Kitabevi A.Ş.*
  68. Düz kale Teker N, 2019. Tiroid kanserlerinde Genetik Yaklaşım Sezer A, Sümbül A, Sedef M, Özdemir Y. Baş Boyun ve Santral Sistem Tümörleri (249-254): Akademisyen Kitabevi A.Ş.
  69. Duzkale N, Teker T. (2020). The study of genetic and clinicopathologic characterization of Turkish bilateral breast cancer patients. *Oncology in Clinical Practice*, 16, 1-8. DOI: 10.5603/OCP.2020.0026
  70. Yiğenoğlu T, Bahsi T, Erdem H, Duzkale N, Uncu Ulu B, İskender D, Kızıl Çakar M, Dal S, Altuntaş F. (2020). P210 breakpoint is associated with less minimal residual disease compared to p190 breakpoint in acute lymphoblastic leukemia patients with Philadelphia chromosome. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 3,307-311. Doi:10.32322/jhsm.735979
  71. Düz kale Teker N, 2019. Prostat kanserlerine genetik yaklaşım. Köse F, Beşen A, Sedef M, Güler C. *Genitoüriner Sistem Tümörleri (181-188): Akademisyen Kitabevi A.Ş.*

# ONKOLOJİDE KLİNİK ÖNEMİ OLAN BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİ

## 2.

## BÖLÜM

Mustafa GÖKOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bir dokudaki farklı hücre tiplerinin homeostasisinin korunması, hasar görmüş hücrelerin yenilenmesi, istenmeyen hücrelerin yok edilmesi gibi faaliyetlerin sorunsuz olması sağlıklı bir doku varlığında mümkündür. Sağlıklı doku varlığı için hücre gruplarının birbirleriyle iletişim ve dayanışmalarının sorunsuz olması gerekmektedir. Bu iletişimin büyük çoğunluğu büyüme faktörleri aracılığıyla sağlanmaktadır. Büyüme faktörleri, birtakım hücrelerden salınıp kendilerine ya da başka bir hücreye rastlayarak biyolojik mesajlar aktaran proteinlerdir. Hücrelerin çoğalıp çoğalmama, büyüüp büyümeme konusundaki kararsızlıklarını (G0 evresi, istirahat durumu) ortadan kaldırarak büyüme ve çoğalmayı teşvik etmeye ve bu konuda hücreleri ikna etmeye, onlara yol göstermeye (hücre döngüsüne giriş) çalışırlar. Bu fonksiyonlarını yerine getirmeleri için büyüme faktör reseptörlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Büyüme faktörü reseptörleri hücre dışında var olan bir büyüme faktörü sinyalinin hücre içindeki önemli sinyal yolaklarına aktarılmasını sağlayan köprülerdir. Böylece hücre bölünmesi, proliferasyonu, farklılaşması ve yaşam süresi için önemli düzenleyici ve uyarıcı role sahiptir. Bu bağlamda değişime uğramış bir büyüme faktörü reseptörü bir onkoprotein olarak fonksiyon görebilmektedir.

Bir kanser hücresini kanser olmayan başka bir hücreden ayıran farklılaşmanın kaybı, kontrolsüz bölünme, dokuya invazyon ve metastaza eğilim gibi birtakım özellikler bulunmaktadır. Bu

durumun altında yatan moleküler ve patogenetik mekanizmalar belirlenmiş ve farklı neoplazi türleri arasında, farklı hastalarda birbirinden farklı moleküler değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu farklılıkları hedefleyen daha spesifik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve böylelikle non-spesifik tedaviler nedeniyle meydana gelen tedaviye yetersiz cevap, direnç gelişimi, yan etki, yüksek mali yük gibi olumsuzlukların en aza indirgenebilme fikrini doğurmuştur. Bu fikir, kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine), hassas tıp (precision medicine) ve hassas Onkoloji (Precision Oncology) kavramlarını gündeme getirmiştir. Buradan yola çıkılarak bir neoplaziye özgü, bir neoplazinin alt tipine özgü ve hatta bir gende var olan tek bir nokta mutasyona özgü bile hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir ve büyük bir hızla araştırma ve geliştirme faaliyetlerine devam edilmektedir. Bu bağlamda büyüme faktörü reseptörleri önemli bir hedef konumundadır.

### KLİNİK AÇIDAN ÖNEMLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİ

Çeşitli büyüme faktörü reseptörleri kanser hücrelerinin otonom özelliklerinin gelişmesinde rol oynamaktadır. Bu reseptörlerin çok büyük çoğunluğu tirozin kinaz reseptör ailesine ait üyelerdir. Bir tirozin kinaz reseptörü temel olarak, büyüme faktörü ligandının bağlandığı *ekstraselüler domain veya ektodomain (ECD)*, hücre membranını boyolu boyunca kateden *transmembran domaini (TMD)*, katalitik tirozin kinaz aktivitesini sağlayan tirozin

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Necip Fazıl Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Birimi, mustafagokoglu88@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-4124-0604

korlardır (Emibetuzumab, onartuzumab, telisotuzumab) (67-69)

### 8.ALK1 (Anaplastic lymphoma kinase-1)

İnsulin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Tipik tirozin kinaz reseptörü bileşenlerini taşımaktadır. Ekstraselüler domaininde 2 tane MAM (meprin/A5-protein/phosphotyrosine phosphatase mu) bölgesi, bunların arasında yer alan LDLa (low-density lipoprotein receptor class A) bölgesi ve membran proksimalinde glisinden zengin bölge bulunmaktadır. LDLa bölgesi ligand bağlanmasında rol oynarken; MAM bölgesinin fonksiyonu netleştirilememekle beraber hücreler arası etkileşimlerde rolü olduğu düşünülmektedir (70). Pleiotrofin (PTN) ve midkine (MK) ligandlarıdır. Ligand bağlanması sonrası MAPK, PI3K-AKT, JAK-STAT sinyal yolları aktive olmaktadır (71).

ALCL (anaplastic large cell lymphoma), KHD-DAK ve nöroblastomda rolü olmakla birlikte, füzyon tipi değişiklikleri ön plana çıkmaktadır(71). Bilinen 30 kadar füzyon partneri bulunmaktadır. Örneğin, inv(2)(p21p23) sonucu oluşan EML4-ALK gen füzyonu KHD-DAK vakalarında %3-7 oranında görülmektedir. t(2;5)(p23;q35) sonucu oluşan NPM1-ALK füzyonu ALCL için önemlidir (71).

Tedavi hedefleri olarak küçük molekül terapileri ile tirozin kinaz inhibisyonu (Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib .vb) ön plana çıkmaktadır.

## SONUÇ

Büyüme faktörü reseptörleri hücre dışında var olan bir büyüme faktörü sinyalinin hücre içindeki önemli sinyal yollarına aktarılmasını sağlayan araçlardır. Herhangi bir nedenle anormal aktivasyonları ile onkogene dönüşerek birtakım neoplastik süreçlerde rol oynarlar. Neoplazi hastalarında farklı büyüme faktörü reseptörlerinde saptanan değişikliklere yönelik moleküler hedefli tedavi yaklaşımları etkin tedaviler ve hassas tıp kavramı açısından büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*. 2006;366(1):2-16.
2. Marmor MD, Yarden Y. Role of protein ubiquitylation in regulating endocytosis of receptor tyrosine kinases. *Oncogene*. 2004;23(11):2057-70.
3. Yaffe MB. Phosphotyrosine-binding domains in signal transduction. *Nature reviews molecular cell biology*. 2002;3(3):177-86.
4. Torrisi MR, Lotti LV, Belleudi F, Gradini R, Salcini AE, Confalonieri S, et al. Eps15 is recruited to the plasma membrane upon epidermal growth factor receptor activation and localizes to components of the endocytic pathway during receptor internalization. *Molecular biology of the cell*. 1999;10(2):417-34.
5. Levkowitz G, Waterman H, Zamir E, Kam Z, Oved S, Langdon WY, et al. c-Cbl/Sli-1 regulates endocytic sorting and ubiquitination of the epidermal growth factor receptor. *Genes & development*. 1998;12(23):3663-74.
6. Nair P. Epidermal growth factor receptor family and its role in cancer progression. *Current Science*. 2005;890-8.
7. Carpenter G. ErbB-4: mechanism of action and biology. *The EGF Receptor Family: Elsevier*; 2003. p. 69-80.
8. Bollu LR, Mazumdar A, Savage MI, Brown PH. Molecular pathways: targeting protein tyrosine phosphatases in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(9):2136-42.
9. Yu Z-H, Zhang Z-Y. Regulatory mechanisms and novel therapeutic targeting strategies for protein tyrosine phosphatases. *Chemical reviews*. 2018;118(3):1069-91.
10. Roda-Navarro P, Bastiaens PI. Dynamic recruitment of protein tyrosine phosphatase PTPD1 to EGF stimulation sites potentiates EGFR activation. *PloS one*. 2014;9(7):e103203.
11. Mitchell RA, Luwor RB, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: Structure-function informing the design of anticancer therapeutics. *Experimental cell research*. 2018;371(1):1-19.
12. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *The EMBO journal*. 2000;19(13):3159-67.
13. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor  $\alpha$ . *Cell*. 2002;110(6):763-73.
14. Ward CW, Hoyne PA, Flegg RH. Insulin and epidermal growth factor receptors contain the cysteine repeat motif found in the tumor necrosis factor receptor. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 1995;22(2):141-53.
15. Burgess AW, Cho H-S, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ, et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Molecular cell*. 2003;12(3):541-52.
16. Domagala T, Konstantopoulos N, Smyth F, Jorissen RN, Fabri L, Geleick D, et al. Stoichiometry, kinetic and binding analysis of the interaction between epidermal growth factor (EGF) and the extracellular domain of the EGF receptor. *Growth factors*. 2000;18(1):11-29.

17. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer cell*. 2014;25(3):282-303.
18. Wang Z. ErbB receptors and cancer. *ErbB Receptor Signaling*: Springer; 2017. p. 3-35.
19. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1995;19(3):183-232.
20. DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, Whalen SG, Moore D, Thor AD. Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(6):1152-60.
21. Fujino S, Enokibori T, Tezuka N, Asada Y, Inoue S, Kato H, et al. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 1996;32(12):2070-4.
22. Wikstrand C, Reist C, Archer G, Zalutsky M, Bigner D. The class III variant of the epidermal growth factor receptor (EGFRvIII): characterization and utilization as an immunotherapeutic target. *Journal of neurovirology*. 1998;4(2):148-58.
23. Ennis BW, Lippman ME, Dickson RB. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy. *Cancer investigation*. 1991;9(5):553-62.
24. Pavelic K, Banjac Z, Pavelic J, Spaventi S. Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma. *Anticancer research*. 1993;13(4):1133.
25. Kuan C, Wikstrand C, Bigner D. EGF mutant receptor vIII as a molecular target in cancer therapy. *Endocrine-related cancer*. 2001;8(2):83-96.
26. Pedersen M, Meltorn M, Damstrup L, Poulsen H. The type III epidermal growth factor receptor mutation: biological significance and potential target for anti-cancer therapy. *Annals of oncology*. 2001;12(6):745-60.
27. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer cell*. 2005;7(4):301-11.
28. Voigt M, Braig F, Göthel M, Schulte A, Lamszus K, Bokemeyer C, et al. Functional dissection of the epidermal growth factor receptor epitopes targeted by panitumumab and cetuximab. *Neoplasia*. 2012;14(11):1023-IN3.
29. Marting ZL. Targeting the 'Oligomerization Region' of the Epidermal Growth Factor Receptor using Small Molecule Inhibitors as Novel Anticancer Agents. 2015.
30. Klapper LN, Glathé S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(9):4995-5000.
31. DiGiovanna M, Lerman M, Coffey R, Muller W, Cardiff R, Stern D. Active signaling by Neu in transgenic mice. *Oncogene*. 1998;17(14):1877-84.
32. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177-82.
33. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, Kimura H, Yamaguchi A, Fushida S, et al. Expression of C-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for C-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 1991;67(11):2914-8.
34. Press MF, Pike MC, Hung G, Zhou JY, Ma Y, George J, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer research*. 1994;54(21):5675-82.
35. Siegel PM, Muller WJ. Mutations affecting conserved cysteine residues within the extracellular domain of Neu promote receptor dimerization and activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(17):8878-83.
36. Shi F, Telesco SE, Liu Y, Radhakrishnan R, Lemmon MA. ErbB3/HER3 intracellular domain is competent to bind ATP and catalyze autophosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(17):7692-7.
37. van Noesel J, van der Ven WH, van Os TA, Kunst PW, Weegenaar J, Reinten RJ, et al. Activating germline R776H mutation in the epidermal growth factor receptor associated with lung cancer with squamous differentiation. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(10):e161-e4.
38. Huang S, Li C, Armstrong EA, Peet CR, Saker J, Amler LC, et al. Dual targeting of EGFR and HER3 with MEHD7945A overcomes acquired resistance to EGFR inhibitors and radiation. *Cancer research*. 2013;73(2):824-33.
39. Earp 3rd HS, Calvo BF, Sartor CI. The EGF receptor family--multiple roles in proliferation, differentiation, and neoplasia with an emphasis on HER4. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2003;114:315.
40. Lee J-C, Wang S-T, Chow N-H, Yang H-B. Investigation of the prognostic value of coexpressed erbB family members for the survival of colorectal cancer patients after curative surgery. *European Journal of Cancer*. 2002;38(8):1065-71.
41. Abd El-Rehim D, Pinder S, Paish C, Bell J, Rampaal R, Blamey R, et al. Expression and co-expression of the members of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family in invasive breast carcinoma. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1532-42.
42. Farooqi AA, Siddik ZH. Platelet-derived growth factor (PDGF) signalling in cancer: rapidly emerging signalling landscape. *Cell biochemistry and function*. 2015;33(5):257-65.
43. Heldin C-H, Eriksson U, Östman A. New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2002;398(2):284-90.
44. Pietras K, Sjöblom T, Rubin K, Heldin C-H, Östman A. PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer cell*. 2003;3(5):439-43.
45. Liu K-W, Hu B, Cheng S-Y. Platelet-derived growth factor signaling in human malignancies. *Chinese journal of cancer*. 2011;30(9):581.
46. Kim Y, Kim E, Wu Q, Guryanova O, Hitomi M, Lathia JD, et al. Platelet-derived growth factor receptors differentially inform intertumoral and intratumoral heterogeneity. *Genes & development*. 2012;26(11):1247-62.



47. Lacial PM, Graziani G. Therapeutic implication of vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) targeting in cancer cells and tumor microenvironment by competitive and non-competitive inhibitors. *Pharmacological research*. 2018;136:97-107.
48. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Experimental cell research*. 2006;312(5):549-60.
49. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti-and pro-angiogenic therapies. *Genes & cancer*. 2011;2(12):1097-105.
50. Karaman S, Leppänen V-M, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development*. 2018;145(14).
51. Yang J, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. *Frontiers in immunology*. 2018;9:978.
52. SOYDİNÇ HO, DURANYILDIZ D, BİLGİN E, TAŞ F, YASASEVER V. Küçük hücreli akciğer kanserinde anjiogenik faktörler (VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2). *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2012;27(2).
53. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *The Journal of Biochemistry*. 2013;153(1):13-9.
54. Werner H, Sarfstein R, Bruchim I. Investigational IGF1R inhibitors in early stage clinical trials for cancer therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019;28(12):1101-12.
55. Lindsay CR, Evans TJ. The insulin-like growth factor system and its receptors: A potential novel anticancer target. *Biologics: Targets & Therapy*. 2008;2(4):855.
56. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017;772:78-104.
57. Sun Y, Sun X, Shen B. Molecular imaging of IGF-1R in cancer. *Molecular imaging*. 2017;16:1536012117736648.
58. Oates AJ, Schumaker LM, Jenkins SB, Pearce AA, Da-Costa SA, Arun B, et al. The mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R), a putative breast tumor suppressor gene. *Breast cancer research and treatment*. 1998;47(3):269-81.
59. Xia Y, Jin L, Zhang B, Xue H, Li Q, Xu Y. The potentiation of curcumin on insulin-like growth factor-1 action in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Life sciences*. 2007;80(23):2161-9.
60. Roskoski Jr R. The role of fibroblast growth factor receptor (FGFR) protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancers including those of the urinary bladder. *Pharmacological Research*. 2020;151:104567.
61. Kelleher FC, O'Sullivan H, Smyth E, McDermott R, Viterbo A. Fibroblast growth factor receptors, developmental corruption and malignant disease. *Carcinogenesis*. 2013;34(10):2198-205.
62. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. *Clinical cancer research*. 2016;22(1):259-67.
63. Huynh LK, Hipolito CJ, ten Dijke P. A perspective on the development of TGF- $\beta$  inhibitors for cancer treatment. *Biomolecules*. 2019;9(11):743.
64. Colak S, ten Dijke P. Targeting TGF- $\beta$  signaling in cancer. *Trends in cancer*. 2017;3(1):56-71.
65. Muraoka RS, Dumont N, Ritter CA, Dugger TC, Brantley DM, Chen J, et al. Blockade of TGF- $\beta$  inhibits mammary tumor cell viability, migration, and metastases. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(12):1551-9.
66. Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, Firuzi O. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2019;56(8):533-66.
67. Kim K-H, Kim H. Progress of antibody-based inhibitors of the HGF-cMET axis in cancer therapy. *Experimental & molecular medicine*. 2017;49(3):e307-e.
68. Roskoski Jr R. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. *Pharmacological research*. 2016;103:26-48.
69. Mo H-N, Liu P. Targeting MET in cancer therapy. *Chronic diseases and translational medicine*. 2017;3(3):148-53.
70. Huang H. Anaplastic lymphoma kinase (Alk) receptor tyrosine kinase: A catalytic receptor with many faces. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(11):3448.
71. Kong X, Pan P, Sun H, Xia H, Wang X, Li Y, et al. Drug discovery targeting anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;62(24):10927-54.

# KANSER TEDAVİSİNDE HEDEFLENEN SİNYAL YOLAKLARI

# 3.

## BÖLÜM

Hale ÖNDER YILMAZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hücrelerin yaşayabilmesi, büyüyüp çoğalabilmesi ve çevrelerine adapte olabilmesi için hücre dışından alınan bilgileri (sinyalleri) alması ve işlemesi gerekmektedir. “Cell signalling” olarak bilinen bu haberleşme mekanizması, hücre içerisindeki temel aktiviteleri kompleks cevaplar ile kontrol altında tutmaktadır. Haberleşme farklı veya aynı hücre grupları arasında, hücre ile ekstrasellüler matris arasında veya yalnızca hücre içerisinde hücre membranı ve nükleus arasında olabilmektedir (1). Bu yollardan sadece bir tanesinin anormal sinyalleri, normal hücrenin kontrolsüz çoğalmasına ve kanserleşmesine hatta metastazına neden olan daha geniş sinyal ağları üzerinde büyük etkilere sahip olabilir.

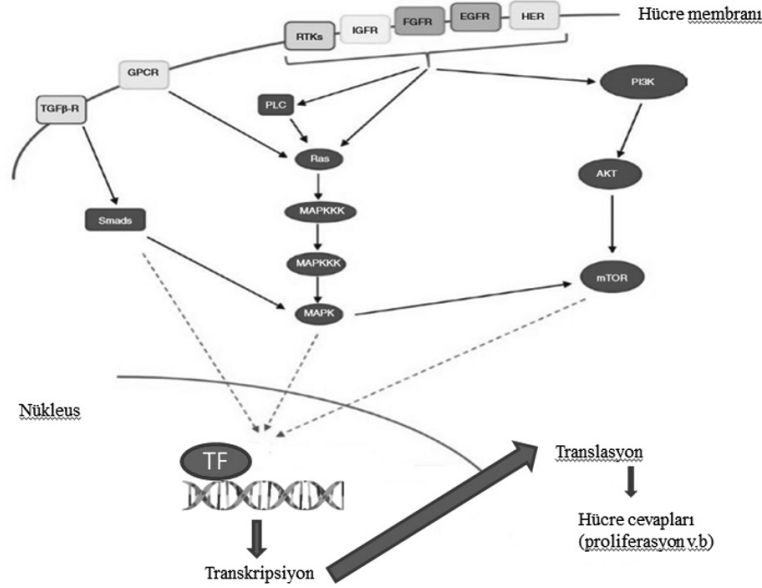
Kanser tedavisinde halen geleneksel sitotoksik kemoterapi tercih edilen bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, son yıllarda kanser hücreleri için daha seçici etki gösterecek ve böylece normal hücreler üzerinde istenmeyen yan etkileri önleyip daha az yan etkiye sebep olacak yeni ilaçlar tasarlanmaya başlamıştır (2). Bu bölümde günümüz kanser tedavisinde hedeflenen ana hücre sinyal yolları hakkında genel bilgiler verilecektir.

### HÜCRE SİNYAL YOLAKLARI VE KANSER İLE İLİŞKİSİ

Kanser, genetik ve çevrenin ortak katkılarının sonucu hücrenin farklılaşması ve çoğalmasının

kontrolünün kaybolduğu klonal bir hastalık olup çok basamaklı bir süreç sonunda gelişmektedir. Temel mekanizma, hücrenin bu çoğalma ve farklılaşmasında anahtar rol alan tümör baskılayıcı genler ve protoonkogenlerde (mutasyon ile onkogenlere dönüşürler) meydana gelen mutasyonlardır. Kanserli bir hücrenin ortaya çıkabilmesi için tümör baskılayıcı genlerin her iki allelinin de işlevini kaybetmesi gerekir; oysa ki protoonkogenlerde yalnızca bir allelde ortaya çıkan mutasyon kanser oluşumu için yeterlidir. Bu sebeptendir ki ailevi kanser sendromlarında daha çok tümör süpressör genlerde bir mutasyon görmeyi beklerken, sporadik kanserlerde çoğunlukla protoonkogenlerde mutasyon tespit etmeyi bekleriz. Tümör süpressör genlerdeki mutasyonlar kodladıkları proteinde genellikle işlev kaybına neden olurken, mutasyona uğramış protoonkogenler (yani onkogenler) kodladıkları proteinde genellikle işlev artışına veya aynı proteinin farklı bir işlev kazanmasına neden olurlar. Görevleri hücrenin çoğalmasını teşvik etmek olan onkogenlerin büyük çoğunluğu hücre sinyal yollarında görevli proteinler (büyüme faktörleri, büyüme faktörü reseptörler vb.) kodlamaktadır (Tablo-1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, drhaleonder@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0003-1542-6998



**Şekil-1:** Kanserde yaygın görülen sinyal yolları. TF: transkripsiyon faktörü. (7) nolu kaynaktan modifiye edilerek çizilmiştir.

karsinogenezde rolleri olduğunu düşündürmektedir. Bu sebeple son zamanlara kanser tedavisinde ilaç hedefi haline gelmişlerdir (41).

## SONUÇ

Yukarıda tartışılmış olan tüm yollar hücre aktivitesine katkıda bulunmaktadır. Bu aktivitelerin olması gerekenden fazla olması veya anormal bir biçimde gerçekleşmesi karsinogenez oluşumuna neden olabilmektedir. Yollar kimi zaman tek başına, kimi zaman ise birbirleri ile etkileşerek karsinogenez patogenezinin katkıda bulunabilirler. Sinyal yollarındaki bu ortaklık, özellikle sinyal yollarının aşırı aktivite göstermesi nedeniyle ortaya çıkan kanser hastalığının hedefe yönelik tedavileri için bir bariyer olabilmektedir. Çünkü bu hastalık grubunda daha çok yollarinhibitörleri kullanılmaktadır ve iletimde ortak kullanılan molekül ve yollar nihai aktivitenin devam etmesine neden olabilmektedir. Bu sebeple günümüzde multiple inhibitörler denenmeye başlanmıştır. Bunların yanı sıra yolları birbirine bağlayan adaptör moleküllerin hedeflenmesinin (örn: multiple mTOR inhibitörleri, dual mTOR/PI3K inhibitörleri) ise en iyi etkiyi vereceği düşünülmektedir ve bu alanda çalışmalar devam etmektedir (7).

## KAYNAKÇA

1. Bradshaw RA, Dennis EA. Handbook of cell signaling: Academic press; 2009.
2. Mubeen M, Kini SG. A review on the design and development of EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. International Journal of Therapeutic Applications. 2012;5:29-37.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. cell. 2000;100(1):57-70.
4. Weinberg RA. The biology of cancer 2nd edn. Garland Science, Taylor & Francis Group. 2014.
5. Díaz-Serrano A, Sánchez-Torre A, Paz-Ares L. Necitumumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Future Oncology. 2019;15(7):705-16.
6. Forster T, Huettner FJ, Springfield C, Loehr M, Kalkum E, Hackbusch M, et al. Cetuximab in pancreatic cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. Oncology. 2020;98(1):53-60.
7. Harvey AJ. Overview of cell signaling pathways in cancer. Predictive Biomarkers in Oncology: Springer; 2019. p. 167-82.
8. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. Biochemical Journal. 2011;437(2):199-213.
9. Katoh M. Therapeutics targeting FGF signaling network in human diseases. Trends in pharmacological sciences. 2016;37(12):1081-96.
10. Hoy SM. Pemigatinib: First Approval. Drugs. 2020.
11. K Rowinsky E, D Schwartz J, Zojwalla N, Youssoufian H, Fox F, Pultar P, et al. Blockade of insulin-like growth factor type-1 receptor with cixutumumab (IMC-A12): a novel approach to treatment for multiple cancers. Current drug targets. 2011;12(14):2016-33.

12. Gualberto A. Figitumumab (CP-751,871) for cancer therapy. Expert opinion on biological therapy. 2010;10(4):575-85.
13. Mullen AC, Wrana JL. TGF- $\beta$  family signaling in embryonic and somatic stem-cell renewal and differentiation. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2017;9(7):a022186.
14. Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGF $\beta$  signalling pathway in disease. Nature reviews Drug discovery. 2012;11(10):790-811.
15. Sullivan LA, Brekken RA, editors. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. MABs; 2010: Taylor & Francis.
16. Javle M, Smyth EC, Chau I. Ramucirumab: successfully targeting angiogenesis in gastric cancer. Clinical cancer research. 2014;20(23):5875-81.
17. Reth M. Antigen receptors on B lymphocytes. Immunoglobulin Genes: Elsevier; 1995. p. 129-42.
18. Dushek O, Goyette J, van der Merwe PA. Non catalytic tyrosine phosphorylated receptors. Immunological reviews. 2012;250(1):258-76.
19. Mestermann K, Giavridis T, Weber J, Rydzek J, Frenz S, Nerretter T, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells. Science translational medicine. 2019;11(499):eaau5907.
20. Sierra JR, Tsao M-S. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. Therapeutic advances in medical oncology. 2011;3(1\_suppl):S21-S35.
21. Mcgary EC, Onn A, Mills L, Heimberger A, Eton O, Thomas GW, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor receptor phosphorylation of melanoma cells but does not affect tumorigenicity in vivo. Journal of investigative dermatology. 2004;122(2):400-5.
22. Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, Spalato Ceruso M, Santini D, Tonini G, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2019;11:1758835919841946.
23. Kumar R, Herbert P, Warrens A. An introduction to death receptors in apoptosis. International Journal of Surgery. 2005;3(4):268-77.
24. Ukrainskaya V, Stepanov A, Glagoleva I, Knorre V, Belogurov A, Gabibov A. Death receptors: new opportunities in cancer therapy. Acta Naturae (англоязычная версия). 2017;9(3 (33)).
25. McLoughlin NM, Mueller C, Grossmann TN. The therapeutic potential of PTEN modulation: targeting strategies from gene to protein. Cell chemical biology. 2018;25(1):19-29.
26. Liu Y, Yang F, Zou S, Qu L. Rapamycin: a bacteria-derived immunosuppressant that has anti-atherosclerotic effects and its clinical application. Frontiers in pharmacology. 2019;9:1520.
27. Bastians H. UCN-01 Anticancer Drug. In: Schwab M, editor. Encyclopedia of Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 3832-5.
28. Sanchez JN, Wang T, Cohen MS. BRAF and MEK inhibitors: use and resistance in BRAF-mutated cancers. Drugs. 2018;78(5):549-66.
29. Khan AS, Frigo DE. A spatiotemporal hypothesis for the regulation, role, and targeting of AMPK in prostate cancer. Nature Reviews Urology. 2017;14(3):164-80.
30. Avcı O. Hedgehog. Turkish Journal of Dermatology/ Turk Dermatoloji Dergisi. 2012;6(4).
31. McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, Davis NM, Sokolosky M, Abrams SL, et al. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. Oncotarget. 2014;5(10):2881.
32. Göker Bağca B, Avcı ÇB. Ruxolitinib ve etki mekanizmaları. 2016.
33. Jung Y-S, Park J-I. Wnt signaling in cancer: therapeutic targeting of Wnt signaling beyond  $\beta$ -catenin and the destruction complex. Experimental & Molecular Medicine. 2020:1-9.
34. Yuan X, Wu H, Xu H, Xiong H, Chu Q, Yu S, et al. Notch signaling: an emerging therapeutic target for cancer treatment. Cancer letters. 2015;369(1):20-7.
35. Yağcı E, Güneş HV. Notch Sinyal Yolağı ve Karsinogenez/Notch Signaling Pathway and Carcinogenesis. Os-mangazi Tıp Dergisi. 2017;39(1):109-16.
36. Huang Q, Li J, Zheng J, Wei A. The carcinogenic role of the notch signaling pathway in the development of hepatocellular carcinoma. Journal of Cancer. 2019;10(6):1570.
37. Xia L, Tan S, Zhou Y, Lin J, Wang H, Oyang L, et al. Role of the NF $\kappa$ B-signaling pathway in cancer. OncoTargets and therapy. 2018;11:2063.
38. Espinoza-Sánchez NA, Györfly B, Fuentes-Pananá EM, Götte M. Differential impact of classical and non-canonical NF- $\kappa$ B pathway-related gene expression on the survival of breast cancer patients. Journal of Cancer. 2019;10(21):5191.
39. Tang A, Gao K, Chu L, Zhang R, Yang J, Zheng J. Aurora kinases: novel therapy targets in cancers. Oncotarget. 2017;8(14):23937.
40. Long MD, Campbell MJ. Pan-cancer analyses of the nuclear receptor superfamily. Nuclear receptor research. 2015;2.
41. Safe S, Jin U-H, Hedrick E, Reeder A, Lee S-O. Mini-review: role of orphan nuclear receptors in cancer and potential as drug targets. Molecular endocrinology. 2014;28(2):157-72.

# KANSER TEDAVİSİNDE ANJİYOGENEZ İNHİBİSYONU

# 4.

## BÖLÜM

İlknur YURTSEVER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler arasında tümörleri aç bırakma stratejisi olarak anjiyogenezi hedefleme kavramı 48 yıl önce Judah Folkman ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır [1]. O zamandan beri, çeşitli tümörlerin tedavisi için esas olarak VEGF sinyal yolunu hedefleyen birkaç anti-anjiyojenik tedavi geliştirilmiş ve onaylanmıştır (Tablo 1). Klinik öncesi çalışmaların gösterdiği ümit verici sonuçlara rağmen, diğerlerinin yanı sıra bevacizumab, sunitinib ve aflibercept gibi anti-VEGF monoterapisi, ileri evre böbrek hücresi karsinom, hepatosellüler karsinom ve kolorektal karsinom dahil olmak üzere belirli tümör türlerinde yalnızca sınırlı fayda sağlamıştır ve pankreas adenokarsinomu, prostat kanseri, meme kanseri veya melanomda etkinlik göstermemişlerdir [2]. Kolorektal kanserde adjuvan bevacizumabın AVANT çalışmasından elde edilen veriler, bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda hastalığın ilerlemesine bağlı olarak relaps ve ölümlerin daha yüksek insidansına ilişkin kanıtlar göstererek, anti-anjiyojenik tedaviden sonra tümör agresifliğinin arttığını düşündürmektedir [3]. Bu, anti-anjiyojenik tedaviyi artan lokal tümör invazivliği ve uzak metastaz oluşumu ile ilişkilendiren deneysel kanser modellerindeki çalışmalarla tutarlıdır [4-7]. Gliomada, çok sayıda klinik çalışma toplu olarak, anti-anjiyojenik tedavinin progresyonsuz sağkalımı uzatabildiğini ancak genel sağkalımı iyileştirmede başarısız olduğunu göstermektedir [8]. Gliomada anti-anjiyojenik tedavinin sınırlı başarısı, muhtemelen en azından kısmen,

çevreleyen beyin dokusunun vaskülatürünü kullanan invazif tümör hücrelerinin tedavisinden kaçışa bağlıdır. Tümör hücrelerinin mezenkimal geçişi, pro-anjiyojenik faktörlerin upregülasyonu, MET aktivasyonu ve matriks metaloproteinlerin upregülasyonu dahil olmak üzere gliomada anti-anjiyojenik tedaviden sonra direnci ve artmış invazyonu açıklayabilecek çeşitli moleküler mekanizmalar tanımlanmıştır [8-11]. Metastazi teşvik eden etkiler esas olarak deneysel modellerden elde edilmiştir ve klinik çalışmalardan net kanıtlar hala eksiktir. Damar hedefleme stratejilerinin yetersiz etkinliğinin altında yatan nedenler kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve stroma ve tümör hücresi direnç mekanizmalarını içerir [2, 12].

### ANJİYOGENEZ İNHİBİTÖRLERİNİN TERAPÖTİK ETKİSİNE ARACILIK EDEN MEKANİZMALAR

Anti-anjiyojenik ilaçlar başlangıçta kan damarı oluşumunu bloke etmek için tasarlanmış olsalar da, tümör büyümesini kontrol etme yetenekleri, birbirini dışlamayan birkaç farklı mekanizmaya bağlı olabilir. Vasküler hedeflemeyi geliştirmek için, spesifik tümörlerde anti-anjiyojenik tedaviye yanıt olarak tümörün ilerlemesini engelleyen hücrel ve moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılması gereklidir. Anjiyogenez inhibitörlerinin tümör kan damarları üzerindeki olası etki mekanizması, genel olarak üç kategoriye ayrılabilir: damar depleasyonu, damar normalizasyonu ve bağışıklık aktivasyonu.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, ORCID iD: 0000-0001-7944-5077

fare modelinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir [83].

Damar eksaptasyonuna ek olarak, tümör hücreleri, anti-anjiyojenik tedavi üzerine oksijen ve besin eksikliğini gidermek için alternatif bir kan taşıma sistemi olarak vasküler taklit geliştirebilir. Gerçekten, renal karsinom modelinde yapılan prelinik çalışmalar, VEGFR2 inhibitörü sunitinibin, tümör hücrelerini endotel benzeri hücrelere dönüştürerek tümör direncine neden olarak hipoksi altında vasküler taklidi arttırdığını bildirmişlerdir [84].

Stromal hücrelerin, bağışıklık hücrelerinin ve progenitörlerin görevlendirilmesi, anti-anjiyojenik tedaviye direnç için başka bir potansiyel mekanizmadır. Özellikle, birçok çalışma bu açıdan kemik iliğinden türetilen hücrelerin (BMDC'ler) önemli bir rolüne işaret etmiştir. Glioblastomda BMDC'lerin görevlendirilmesi vatalanib tedavisine dirence neden olabilir ve BMDC'lerin depleasyonu bu antianjiyojenik ilacın etkilerini güçlendirebilir [85]. Vaskülarizasyon blokajına yanıt olarak pro-anjiyojenik faktörlerin salınımı ve artan hipoksi, tümör vaskülarizasyonuna katkıda bulunan ve anti-VEGF tedavisine direnç gelişimi ile bağlantılı olan kemik iliğinden endotelial progenitör hücrelerin (EPC) toplanmasına yol açabilir [86]. Dahası, pro-anjiyojenik miyeloid hücrelerin toplanması, tümörlerin anti-anjiyojenik ilaçların inhibe edici etkilerini atlattığı bir mekanizma olarak kabul edilir. Tümörler, pro-anjiyojenik özelliklere sahip farklı miyeloid hücre popülasyonlarını işe katabilir ve bu da pro-anjiyojenik kemokinlerin ve sitokinlerin alternatif bir kaynağı olarak kullanılabilir [87].

Ek olarak, ANGPT-2, FGF-2, IL-8 gibi alternatif pro-anjiyojenik sinyal yolları, VEGF sinyal yolağının farmakolojik inhibisyonuna yanıt olarak tümör hücreleri tarafından indüklenebilir [12]. Son yıllarda, anti-anjiyojenik inhibitörlerin tümör damarları üzerindeki etkilerini klinik öncesi ve klinik çalışmalarda değerlendirerek anti-anjiyojenik ilaçların etki mekanizmasını anlamaya yönelik ilerleme kaydedilmiştir. Ortaya çıkan diğer önemli hususlar ise, anjiyojenik inhibitörlerin kapsadığı geniş etki spektrumu ve terapötik yanıt açısından çeşitliliğidir [88].

## SONUÇ

Tümör damarları genellikle işlevsizdir ve inflamatuvar uyaranlara karşı anejiktir, bu da kanser ilerlemesini besleyen ve terapötik yaklaşımları kötüleştiren düşmanca bir tümör mikro ortamına yol açar. Mevcut vasküler hedefleme stratejileri, tümör anjiyogenezini teşvik ettiği bilinen anahtar anjiyojenik sinyal yollarının inhibisyonuna dayanmaktadır. Birkaç anti-anjiyojenik ilaç onaylanmış olmasına rağmen, tedaviye içsel ve edinilmiş direnç, bunların etkinliğini sınırlamaktadır. Tümörlerde anjiyojenik yanıtın başarılı bir şekilde kontrol edilmesini önleyen engellerin üstesinden gelmek için, tümör damarı fenotipi ve tedaviye yanıt ve tedaviye direnç ile ilgili mekanizmaların daha iyi anlaşılması gereklidir. Alternatif olarak, vasküler hedeflemede tümör damarlarını, anjiyogenezin inhibisyonundan kavramsal olarak farklı olan yeni yollarla hedefleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Bu, diğer ilaçlarla kombinasyon halinde halihazırda mevcut anti-anjiyojenik tedavinin zamanlamasını ve dozlamasını değiştirmeyi veya tümör damarlarını doğrudan hedeflemek veya eldeki kanser tedavisine uyacak şekilde işlevlerini optimize etmek için yeni terapötiklerin geliştirilmesini içerebilir.

## KAYNAKÇA

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*, 1979; 285(21): 1182-1186.
2. Vasudev NS, Reynolds AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis*. 2014;17(3):471-494.
3. de Gramont A et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1225-1233.
4. Yang Y et al. Discontinuation of anti-VEGF cancer therapy promotes metastasis through a liver revascularization mechanism. *Nat Commun*. 2016;7:12680.
5. Haemmerle M et al. FAK regulates platelet extravasation and tumor growth after antiangiogenic therapy withdrawal. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1885-1896.
6. Paez-Ribes M et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*. 2009;15(3):220-231.
7. Ebos JM et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell*. 2009;15(3):232-239.
8. Wang N, Jain RK, Batchelor TT. New directions in anti-angiogenic therapy for glioblastoma. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):321-332.

9. Lucio-Eterovic AK, Piao Y, de Groot JF. Mediators of glioblastoma resistance and invasion during anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(14):4589–4599.
10. Lu KV et al. VEGF inhibits tumor cell invasion and mesenchymal transition through a MET/VEGFR2 complex. *Cancer Cell*. 2012;22(1):21–35.
11. Jahangiri A et al. Cross-activating c-Met/beta1 integrin complex drives metastasis and invasive resistance in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(41):E8685–E8694.
12. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):592–603.
13. Lugano R, Ramachandran M & Dimberg A. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(9), 1745–1770.
14. Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–2342.
15. Sandler A et al (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355(24):2542–2550.
16. Tewari KS et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654–1663.
17. Perren TJ et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484–2496.
18. Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103–2111.
19. Wick W et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954–1963.
20. Fuchs CS et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39.
21. Tabernero J et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499–508.
22. Zhu AX et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alphafetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):282–296.
23. Garon EB et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV nonsmall-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665–673.
24. Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567–578.
25. Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–1075.
26. Price TJ et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):569–579.
27. Thatcher N et al. Nectinmab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):763–774.
28. Gianni L et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640–647.
29. Bang YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9742):687–697.
30. Hurvitz SA et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115–126.
31. Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–390.
32. Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125–134.
33. Brose MS et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319–328.
34. Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329–1338.
35. Raymond E et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501–513.
36. Motzer RJ et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584–3590.
37. Dematteo RP et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097–1104.
38. Druker BJ et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408–2417.
39. Fielding AK et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(6):843–850.

40. Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–731.
41. van der Graaf WT et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879–1886.
42. Kim ES et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9652):1809–1818.
43. Lee SM et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1161–1170.
44. Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25(15):1960–1966.
45. Wells SA Jr et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134–141.
46. Li J et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619–629.
47. Demetri GD et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):295–302.
48. Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66.
49. Martin M et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (Extenet): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688–1700.
50. Baselga J et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, openlabel, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9816):633–640.
51. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327–3334.
52. Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931–1939.
53. Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54–63.
54. Elisei R et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639–3646.
55. Powles T et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018;119(6):663–669.
56. Kudo M et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173.
57. Schlumberger M et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–630.
58. Tabernero J et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):320–331.
59. Rajkumar SV et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4319–4323.
60. Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an openlabel randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29–37.
61. Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449–456.
62. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529.
63. Yao JC et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514–523.
64. Pavel ME et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1411–1422.
65. Franz DN et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9861):125–132.
66. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):417–427.
67. Goel S et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev.* 2011;91(3):1071–1121.
68. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med.* 2001;7(9):987–989.
69. Jayson GC, Hicklin DJ, Ellis LM. Antiangiogenic therapy—evolving view based on clinical trial results. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(5):297–303.
70. Mazzone M et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. *Cell.* 2009;136(5):839–851.
71. Sorensen AG et al. A “vascular normalization index” as potential mechanistic biomarker to predict survival after



- a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res.* 2009;69(13):5296–5300.
72. Batchelor TT et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(47):19059–19064.
  73. Sorensen AG et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res.* 2012;72(2):402–407.
  74. Griffioen AW et al. Tumor angiogenesis is accompanied by a decreased inflammatory response of tumor-associated endothelium. *Blood.* 1996;88(2):667–673.
  75. Shrimali RK et al. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res.* 2010;70(15):6171–6180.
  76. Yang J, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. *Front Immunol.* 2018;9:978.
  77. Xin H et al. Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells. *Cancer Res.* 2009;69(6):2506–2513.
  78. Adotevi O et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. *J Immunother.* 2010;33(9):991–998.
  79. Martino EC et al. Immune-modulating effects of bevacizumab in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *Cell Death Discov.* 2016;2:16025.
  80. Zarrin B et al. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: mechanisms at a glance. *J Res Med Sci.* 2017;22:117.
  81. Liu ZJ, Semenza GL, Zhang HF. Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(1):32–43.
  82. Kuczynski EA et al. Vessel co-option in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(8):469–493.
  83. Kuczynski EA et al. Co-option of liver vessels and not sprouting angiogenesis drives acquired sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8).
  84. Serova M et al. Everolimus affects vasculogenic mimicry in renal carcinoma resistant to sunitinib. *Oncotarget.* 2016;7(25):38467–38486.
  85. Shaaban S et al. Targeting bone marrow to potentiate the anti-tumor effect of tyrosine kinase inhibitor in preclinical rat model of human glioblastoma. *Int J Cancer Res.* 2016;12(2):69–81.
  86. Moccia F et al. Endothelial progenitor cells support tumour growth and metastatisation: implications for the resistance to anti-angiogenic therapy. *Tumour Biol.* 2015;36(9):6603–6614.
  87. Rivera LB et al. Intratumoral myeloid cells regulate responsiveness and resistance to antiangiogenic therapy. *Cell Rep.* 2015;11(4):577–591.
  88. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788–1795.

# ONKOLOJİDE KİMERİK RNA'LARIN ÖNEMİ

# 5.

## BÖLÜM

Gülay GÜLBOL DURAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kimerik RNA'lar farklı genlerden nükleotit sekan-sı içeren transkriptlerdir. Uzun yıllar boyunca gen füzyonları kimerik RNA oluşumundan sorumlu tutulmuşlardır. Özellikle neoplazide sıklıkla karşımıza çıkan gen füzyonları, kromozom yeniden düzenlenmeleri ile oluşmaktadır. Bu yeniden düzenlenmeler kimerik RNA üretiminden sorumlu olmakla birlikte kimerik RNA oluşumundaki tek mekanizma değildir. Son araştırmalar, kimerik RNA'ların gen füzyonu olmadan intergenik birleştirme ile de üretilebildiğini ve bu kimerik RNA'ların normal fizyolojide de bulunduğunu göstermiştir <sup>(1-3)</sup>.

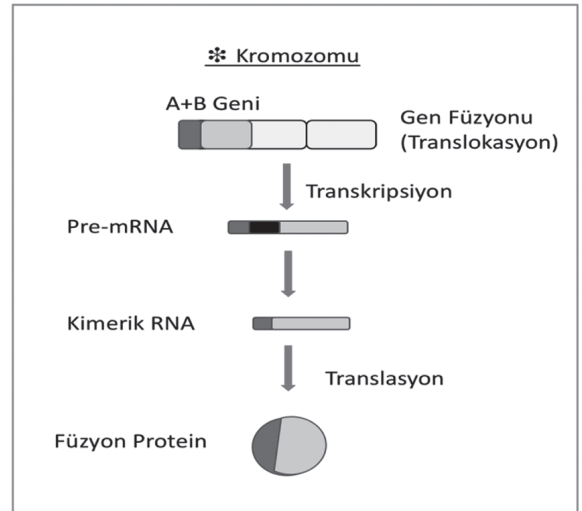
“Gen füzyonu” terimi DNA seviyesi füzyon olaylarını ifade ederken, “kimerik RNA” gen füzyon transkriptleri dahil olmak üzere farklı genlerin eksonlarından oluşan herhangi bir transkripti ifade eder <sup>(2)</sup>. Gen füzyonları, hibrid gen fragmanlarıdır. Bu hibrid gen fragmanlarını oluşturan ise kromozomal yeniden düzenlemelerdir <sup>(3)</sup>. Ancak genomda herhangi bir gen füzyonuna karşılık gelmeyen füzyon transkriptlerinin varlığı kimerik RNA'ların farklı oluşum mekanizmalarını akla getirmektedir <sup>(2)</sup>.

### KİMERİK RNA'LARIN OLUŞUM MEKANİZMALARI

Kimerik RNA'ların sadece gen füzyonu ile üretilmediği, aynı zamanda transkript birleştirme olayları vasıtasıyla da oluşabildiği bilinmektedir. Gen füzyonu olmaksızın meydana gelen kimerik RNA'lar ise interkromozomal (trans-ekleme) ya da intrakromozomal (cis-ekleme) olarak meydana gelebilir <sup>(3-5)</sup>.

### 1. Gen Füzyonu ile Oluşan Kimerik RNA'lar

Gen füzyonlarının transkripsiyonu sonucu oluşan kimerik RNA, mekanizması en iyi bilinen Şekil 1'de gösterilmiş olan füzyon transkriptlerdir. Translokasyon, inversiyon, delesyon ve duplikasyon gibi yeniden düzenlemelerin gen füzyonları ürettiği ve daha sonra karşılık gelen kimerik RNA'lara transkripte edildiği gösterilmiştir <sup>(6-8)</sup>.



**Şekil 1.** Gen füzyonu ile kimerik RNA oluşumu. Translokasyon sonucunda A ve B genleri A+B füzyon genini oluşturur. Bu füzyon genin transkripsiyonu ile oluşan öncü mRNA'da (pre-mRNA) intron kesilip çıkarılması ve A ile B genine ait eksonların birleştirilmesi sonucunda kimerik RNA oluşur. Bu RNA'nın translasyonu sonucunda füzyon protein meydana gelir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, gulayduran@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-4672-2960

sında, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde biyobelirteç olarak potansiyelleri umut vericidir.

## KAYNAKÇA

1. Elfman J, Li H. Chimeric RNA in Cancer and Stem Cell Differentiation. *Stem Cells Int.* 2018; 3178789
2. Wu H, Li X, Li H. Gene fusions and chimeric RNAs, and their implications in cancer. *Genes Dis.* 2019; 6(4): 385-390
3. Jividen K, Li H. Chimeric RNAs Generated by Intergenic Splicing in Normal and Cancer Cells. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53: 963-971
4. Babiceanu M, Qin F, Xie Z, Jia Y, Lopez K, Janus N et al. Recurrent chimeric fusion RNAs in non-cancer tissues and cells. *Nucleic Acids Research.* 2016; 44(6): 2859-2872
5. Chwalenia K, Fecemire L, Li H. Chimeric RNAs in cancer and normal physiology. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2017; 8(6)
6. Aplan PD, Causes of oncogenic chromosomal translocation. *Trends Genet.* 2006; 22(1): 46-55
7. Jia Y, Xie Z, Li H. Intergenicly Spliced Chimeric RNAs in Cancer *Trends Cancer.* 2016; 2(9): 475-484
8. Simon PE, Freije AC, Farber AB, Lalazar G, Darcy GD, Honeyman NJ, et al. Transcriptomic characterization of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci.* 2015; 112(44): 5916-25
9. Druker JB. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood.* 2008; 112(13): 4808-17
10. Honeyman NJ, Simon PE, Robine N, Chiaroni-Clarke R, Darcy GD, Lim PII, et al. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Science.* 2014; 343(6174): 1010-4
11. Graham RP, Jin L, Knutson DL, Klift-Nelson SM, Greipp PT, Waldburger N, et al. 9. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(6): 822-9
12. Li H, Wang J, Mor G, Sklar JA. Neoplastic Gene Fusion Mimics Trans-Splicing of RNAs in Normal Human Cells. *Science.* 2008; 321: 1357-1361
13. Li H, Wang J, Ma X, Sklar JA. Gene fusions and RNA trans-splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle.* 2009; 8(2): 218-222
14. Guerra E, Trerotola M, Dell'Arciprete R, Bonasera V, Palambo B, El-Sewedy T, et al. A Bicistronic CYCLIN D1-TROP2 mRNA Chimera Demonstrates a Novel Oncogenic Mechanism in Human Cancer. *Cancer Res.* 2008; 68: (19)
15. Chwalenia K, Qin F, Singh S, Tangtrongstittikul P, Li H. Connections between Transcription Downstream of Genes and cis-SAGE Chimeric RNA. *Genes.* 2017; 8:338
16. Zhang Y, Gong M, Yuan H, Park GH, Frierson FH, Li H. Chimeric transcript generated by cis-splicing of adjacent genes regulates prostate cancer cell proliferation. *Cancer Discov.* 2012; 2(7): 598-607.
17. Kim PH, Cho AG, Han WS, Shin YJ, Jeong GE, Song HS, et al. Novel fusion transcripts in human gastric cancer revealed by transcriptome analysis. *Oncogene.* 2014; (33): 5434-5441
18. Tang Y, Qin F, Liu A, Li H. Recurrent fusion RNA *DUS4L-BCAP29* in non-cancer human tissues and cells. *Oncotarget.* 2017; 8(19): 31415-31423
19. Lozzo CB, Lozzo B. Human chronic myelogenous leukemia cell-line with positive Philadelphia chromosome. *Blood.* 1975; 45(3): 321-334.
20. Gupta KS, Luo, Yen L. RNA-mediated gene fusion in mammalian cells. *PNAS.* 2018; 115(52): 12295-12304
21. Wu H, Singh S, Shi X, Xie Z, Lin E, Li X, et al. Functional heritage: the evolution of chimeric RNA into a gene. *RNA Biol.* 2020; 17(1): 125-134
22. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nature Reviews Cancer.* 2005; (5): 172-183
23. Yuan H, Qin F, Movassagh M, Park H, Golden W, Xie Z, et al. A chimeric RNA characteristic of rhabdomyosarcoma in normal myogenesis process. *Cancer Discov.* 2013; 3(12): 1394-1403
24. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent Fusion of *TMPRSS2* and *ETS* Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science.* 2005; 310 (5748): 644-648
25. Wang X, Oiao Y, Asangani IA, Ateeg B, Poliakov A, Cieslik M, et al. Development of Peptidomimetic Inhibitors of the ERG Gene Fusion Product in Prostate Cancer. *Cancer Cell.* 2017; 31 (4): 844-847
26. Velusamy T, Palanisamy N, Kalyana-Sundaram S, Sahasrabudhe AA, Maher CA, Robinson DR, et al. Recurrent reciprocal RNA chimera involving *YPEL5* and *PP-PICB* in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110(8): 3025-3040
27. Lin Y, Dong H, Deng W, Lin W, Li K, Xiong X, et al. Evaluation of Salivary Exosomal Chimeric *GOLM1-NAA35* RNA as a Potential Biomarker in Esophageal Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(10): 3035-3045

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİ PRENSİPLERİ

## 6. BÖLÜM

Ulaş IŞIK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Onkoloji araştırmaları alanında moleküler ve genetik ilerlemenin ortaya çıkışı ile çeşitli kanser türlerinin tedavisi geleneksel kemoterapötiklerden hedefli tedaviye doğru kaymıştır. Hedefe yönelik tedavinin arkasındaki ilke, nispeten kanser hücrelerine spesifik veya daha yüksek ekspresyon profiline sahip olan ve kanser büyümesi ve ilerlemesi için kritik olan spesifik moleküllere müdahale etmek üzere tasarlanmış terapötiklerin kullanılmasıdır (1).

### HEDEFE YÖNELİK KANSER TEDAVİLERİ

Hedefle yönelik kanser tedavileri, kanserin büyümesinde, ilerlemesinde ve yayılmasında rol oynayan spesifik moleküllere (“moleküler hedefler”) müdahale ederek kanserin büyümesini ve yayılmasını engelleyen ilaçlar veya diğer maddelerdir. Hedefe yönelik kanser tedavilerine bazen “moleküler olarak hedeflenen ilaçlar”, “moleküler hedefli tedaviler”, “hassas ilaçlar” veya benzer isimler verilir.(2) Hedefe yönelik tedaviler standart kemoterapiden birkaç yönden farklılık gösterir:

Hedefe yönelik tedaviler, kanserle ilişkili spesifik moleküler hedefler üzerinde etki gösterirken, çoğu standart kemoterapi, hızla bölünen normal ve kanserli hücrelerin tümüne etki eder.

Hedefe yönelik tedaviler bilinçli olarak hedefleriyle etkileşime girecek şekilde seçilir veya tasarlanırken, birçok standart kemoterapi, hücreleri öldürdüğü için tasarlanmıştır.

Hedefe yönelik tedaviler genellikle sitostatiktir (yani tümör hücre proliferasyonunu bloke ederler), oysa standart kemoterapi ajanları sitotoksiktir (yani tümör hücrelerini öldürürler).

Hedefe yönelik tedaviler, şu anda çoğu anti-kanser ilaç geliştirme çalışmasının odak noktasıdır. Hastalıkları önlemek, teşhis etmek ve tedavi etmek için bir kişinin genleri ve proteinleri hakkındaki bilgileri kullanan bir ilaç türü olan hassas tıbbın temel taşlarıdır.

Hedefe yönelik birçok kanser tedavisi, belirli kanser türlerini tedavi etmek için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Diğerleri klinik deneylerde (insanlarla yapılan araştırma çalışmaları) ve diğer birçoğu klinik öncesi testlerde (hayvanlarla yapılan araştırma çalışmaları) incelenmektedir.

### HEDEFE YÖNELİK KANSER TEDAVİLERİ İÇİN HEDEFLER NASIL BELİRLENİR?

Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, iyi hedeflerin, yani kanser hücrelerinin büyümesinde ve hayatta kalmasında anahtar rol oynayan hedeflerin belirlenmesini gerektirir (Bu nedenle, hedefe yönelik tedaviler bazen “rasyonel” ilaç tasarımının ürünü olarak anılır.).

Potansiyel hedefleri belirlemeye yönelik bir yaklaşım, kanser hücrelerindeki protein miktarlarını tek tek normal hücrelerdekiyle karşılaştırmaktır. Kanser hücrelerinde bulunan ancak normal hücrelerde bulunmayan veya kanser hücrelerinde daha fazla bulunan proteinler, özellikle

<sup>1</sup> Tıbbi Onkoloji Uzmanı, Kocaeli Devlet Hastanesi, ORCID iD: 0000-0002-4800-1665

**KAYNAKLAR**

1. The Principles behind Targeted Therapy for Cancer Treatment By Wabel AL-Busairi and Maitham Khajah Submitted: February 12th 2019Reviewed: May 7th 2019Published: June 5th 2019 DOI: 10.5772/intechopen.86729
2. NCE (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>)
3. Williams C, Lin C-Y. Oestrogen receptors in breast cancer: Basic mechanisms and clinical implications. *Ecan-cermedicalscience*.2013;7(370):1-12
4. Breuggemeier R, Hackett J, Cruz ED. Aromatase Inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine Reviews*. 2005;26(3):331-345
5. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor positive breast cancer. *Oncology*. 2012;26(8):688-701
6. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:515-531
7. Johnson MD, Zuo H, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2004;85:151-159
8. Lumachi F, Santeufemia D, Basso S. Current medical treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer. *World Journal of Biological Chemistry*. 2015;6(3):231-239
9. Lombardi P. Exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor of clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2002;1587(2-3):326-337
10. Levitzki A, Klein S. Signal transduction therapy of cancer. *Molecular Aspects of Medicine*. 2010;31:287-329
11. Avendano C, Menendez JC. Chapter 9—Drugs that inhibit signaling pathways for tumor cell growth and proliferation. In: *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Elsevier; 2008. pp. 251-305. Paperback ISBN: 9780444626493, eBook ISBN: 9780444626677
12. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:28-39
13. Chan B.A., Hughes B.G.M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer. Current standards and the promise of the future. *Transl. Lung Cancer Res*. 2015;4:36–54. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
14. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoi E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T.M., Mazieres J., Novello S., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: An open-label, multicenter phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:984–993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
15. Wong D.J., Ribas A. Targeted therapy for melanoma. *Cancer Treat. Res*. 2016;167:251–262. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5\_10.
16. Flaherty K.T., Robert C., Hersey P., Nathan P., Garbe C., Millhem M., Demidov L.V., Hassel J.C., Rutkowski P., Mohr P., et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2012;367:107–114. doi: 10.1056/NEJMoa1203421
17. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
18. Fouad Y.A., Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am. J. Cancer Res*. 2017;7:1016–1036.
19. Kurbanov B.M., Geilen C.C., Fecker L.F., Orfanos C.E., Eberle J. Efficient TRAIL-R1/DR4-mediated apoptosis in melanoma cells by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) J. *Investig. Dermatol*. 2005;125:1010–1019. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23900.x
20. Jochemsen A.G. Reactivation of p53 as therapeutic intervention for malignant melanoma. *Curr. Opin. Oncol*. 2014;26:114–119. doi: 10.1097/CCO.0000000000000033.
21. Levitzki A, Klein S. Signal transduction therapy of cancer. *Molecular Aspects of Medicine*. 2010;31:287-329
22. Ma J, Waxman DJ. Combination of Anti-angiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment. *Molecular Cancer*. 2008;7(12):3670-3684
23. Al-Abd A, Alamoudi A, AbdelNaim A, Neamatalla T, Ashour O. Antiangiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies—A review. *Journal of Advanced Research*. 2017;8:591-605
24. Bazak R, Hourri M, Elachy S, Hussein W, Refaat T. Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of literature. *Molecular and Clinical Oncology*. 2014;2:904-908
25. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: A literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* 2012; 78(1):8-15.
26. Cai J, Ma H, Huang F, et al. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2013; 11:306.

# EGFR HEDEFLİ MOLEKÜLER İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

## 7. BÖLÜM

Seher Yıldız TACAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü (EGFR), bir hücre yüzey molekülüdür ve tirozin kinaz Reseptörü lerinin ErbB ailesinin bir üyesidir. Aktivasyonu proliferasyona, antiapoptozise ve metastatik yayılmaya yol açar. EFGR ailesi Reseptörü lerinin üyeleri (erb1 / EFGR,erb2 / HER2, erb3 / HER3 ve erb4HER4) hücre dışı ligand bağlama alanlarından oluşur. Ligandlar bu alanlara bağlandığında intraselüler tirozin kinaz sahasında Reseptörü dimerizasyonu ve otofosforilasyon meydana gelir.

Otofosforilasyon ile RAS, RAF, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), Akt ve sinyal transdüksiyon ve transkripsiyon (STAT) yollarının aktivasyonu ile sinyal yollarında aşağı akış sinyali aktif hale gelir. Bu aşağı akış sinyali, hücre büyümesinde, proliferasyonda ve hücrelerin hayatta kalmasında önemli rol oynar. EGFR inhibitörlerinin bağlanması proliferasyonda ve apoptozda bir bozulmaya yol açar. Hücreye bağımlı immünolojik sitotoksitesite ve antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksitesite de ayrıca bu duruma katkıda bulunur.

Malign hastalıklar için; EGFR'yi hedefleyen ilaçlar anti-EGFR monoklonal antikorlar ve küçük molekül EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) 1980'lerde geliştirildi. Birçok solid tümörde EGFR aşırı ekspresyon edilir ve bu aşırı ekspresyon; ileri evre hastalık ile daha kötü prognoza ilişkilidir. Son birkaç yıldır, çok sayıda klinik çalışmada EGFR hedefli tedavileri; meme, kolon,

pankreas, baş- boyun, böbrek, gastrointestinal stromal tümörler (GIST'ler) ve akciğer kanserinde etkinliği gösterilmiştir(1).

### 2. ANTI EGFR AJANLAR

#### 2.1 Erlotinib

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, ileri evre veya metastatik KHDAK (Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri) için onaylanan iki büyük birinci kuşak EGFR-TKI(Tirozin Kinaz İnhibitörü); gefitinib ve erlotinibdir.

Erlotinib EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz alanına bağlanan geri dönüşümlü bir oral ajandır. Fosforilasyonu bloke eder ve sinyal iletimi inhibe olur. Başlangıçta KHDAK'de, faz II çalışması ile daha önce platin bazlı kemoterapi alan hastalarda %12 oranında yanıt görüldü(2).

Kanada çalışma grubunun yaptığı faz 3 çalışmada; daha önce tedavi edilmiş KHDAK hastalarında erlotinib ile plasebo karşılaştırıldı. Bu çalışmada erlotinibin plaseboya kıyasla daha yüksek bir genel yanıt oranı, daha uzun medyan yanıt süresi, daha uzun progresyonsuz sağkalım ve daha uzun genel sağ kalım süresi görüldü. Ayrıca erlotinib kolunda; kansere bağlı ağrı, öksürük ve nefes darlığında daha fazla azalma ile fiziksel fonksiyonda iyileşme görüldü(3).

Yapılan başka bir faz III çalışmada ise daha önce tedavi edilmemiş ileri evreli KHDAK hastalarına; karboplatin paklitaksel kombinasyonuna erlotinib eklenip eklenmemesi değerlendirildi. Ancak bu kollar arasında yanıt oranı ve genel sağ

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Dr. Sadi Konuk Bakırköy Eğitim Araştırma Hastanesi, seherter@gmail.com ORCID iD: 0000-0001-7581-0962

olarak bağlanır. Özellikle neratinib, HER1 ve HER2'de sırasıyla Cys-773 ve Cys-805 sistein kalıntılara bağlanır. Neratinib, daha önce trastuzumab alan hastalarda önemli aktiviteye sahiptir, bu da onu HER2 pozitif meme kanseri için alternatif bir tedavi haline getirmiştir(24).

HER2-pozitif meme kanseri hücre dizilerinin neratinibe yanıt verme olasılığı EGFR-pozitif hücrelere veya HER2 amplifiye olmayan hücre dizilerine göre daha fazladır. Kanser hücre dizilerinde neratinib için bir başka antineoplastik mekanizma da, zara bağlı ATP taşıyıcılarının aracılık ettiği çoklu ilaç direncini tersine çevirebilmesidir. ATP taşıyıcıları yoluyla çoklu ilaç direncinin neratinib tarafından engellenmesi, HER2-pozitif meme kanserinde kullanılan kemoterapi maddelerine yanıtı iyileştirebilecek alternatif bir mekanizma olabilir. Benzer şekilde, neratinib, HER2-pozitif meme kanserinde trastuzumabın neden olduğu HER4 nükleer translokasyonunu azaltarak terapötik yanıtı artırdığı görülmüş ve trastuzumab direncini önlediği görülmüş(24).

### 2.11 Vandetanib

Vandetanib; VEGF2, VEGF3, EGFR, RET ve daha az ölçüde VEGF1'e karşı aktiviteye sahip bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Vandetanib, semptomatik veya progresif ilerlemiş, rezeke edilemeyen medüller tiroid karsinomunun tedavisi için onaylanmıştır. ZETA çalışmasında; ilerlemiş medüller tiroid karsinomu olan hastaları plasebo ile vandetanib kollarına randomize edildi. Çalışmada; vandetanib kolu için progresyonsuz sağ kalıma ulaşılammıştı, plasebo kolunda tahmin edilen sağ kalım 19,3 aya karşı 30,5 aydı. Vandetanib kolunda, önemli ölçüde daha fazla toksisite görüldü ve çoğunluğunda doz azaltıldı (25).

### REFERANSLAR

1. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J Oncol*. 2009;2009:567486
2. R. P'erez-Soler, "Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer," *Clinical Lung Cancer*, vol. 6, supplement 1, pp. S20-S23, 2004.
3. F. A. Shepherd, J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, et al., "Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 2, pp. 123-132, 2005.
4. F. A. Shepherd, J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, et al., "Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 2, pp. 123-132, 2005.
5. M. J. Moore, D. Goldstein, J. Hamm, et al., "Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 15, pp. 1960-1966, 2007.
6. T. S. Mok, S. Leong, X. Liu, et al., "Gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer in Asia (ipass): randomized, open-label, phase III study," in *Proceedings of 12 Journal of Oncology the 33rd European Society for Medical Oncology (ESMO '08)*, Stockholm, Sweden, September 2008.
7. Patel, Harun & Pawara, Rahul & Surana, Sanjay. (2019). Approved and Clinical Trial Third-Generation EGFR Inhibitors. 10.1016/B978-0-08-102661-8.00002-0.
8. Wirth SM. Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(5):448-455
9. D. J. Jonker, C. J. O'Callaghan, C. S. Karapetis, et al., "Cetuximab for the treatment of colorectal cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 20, pp. 2040-2048, 2007.
10. D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, et al., "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 4, pp. 337-345, 2004.
11. E. Van Cutsem, M. Nowacki, I. Lang, et al., "Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, supplement 18, 2007.
12. D. Soulieres, N. N. Senzer, E. E. Vokes, M. Hidalgo, S. S. Agarvala, and L. L. Siu, "Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 1, pp. 77-85, 2004.
13. J. B. Vermorken, R. Mesia, F. Rivera, et al., "Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 11, pp. 1116-1127, 2008
14. M. Bloomston, A. Bhardwaj, E. C. Ellison, and W. L. Frankel, "Epidermal growth factor receptor expression in pancreatic carcinoma using tissue microarray technique," *Digestive Surgery*, vol. 23, no. 1-2, pp. 74-79, 2006.
15. J. R. Hecht, A. Patnaik, J. Berlin, et al., "Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer," *Cancer*, vol. 110, no. 5, pp. 980-988, 2007.
16. E. Van Cutsem, M. Peeters, S. Siena, et al., "Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 13, pp. 1658-1664, 2007.

17. B. Escudier, T. Eisen, W. M. Stadler, et al., "Sorafenib in advanced renal cell carcinoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 2, pp. 125–134, 2007.
18. J. M. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, et al., "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 4, pp. 378–390, 2008.
19. V. Gupta-Abramson, A. B. Troxel, A. Nellore, et al., "Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 29, pp. 4714–4719, 2008.
20. H. Zhong and J. P. Bowen, "Molecular design and clinical development of VEGFR kinase inhibitors," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 7, no. 14, pp. 1379–1393, 2007.
21. D. Cella, J. Z. Li, J. C. Cappelleri, et al., "Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 22, pp. 3763–3769, 2008.
22. G. D. Demetri, A. T. van Oosterom, C. R. Garrett, et al., "Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 368, no. 9544, pp. 1329–1338, 2006.
23. C. E. Geyer, J. Forster, D. Lindquist, et al., "Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 26, pp. 2733–2743, 2006.
24. Segovia-Mendoza M, González-González ME, Barrera D, Díaz L, García-Becerra R. Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2531-2561. Published 2015 Aug 15.
25. Sekhon, N. & Kumbla, R.A. & Mita, M.. (2017). Current Trends in Cancer Therapy. 10.1016/B978-0-12-803547-4.00001-X.



# HER2 HEDEFLİ MOLEKÜLER İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

# 8.

## BÖLÜM

Necla DEMİR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Geçtiğimiz on yıl içinde, onkoloji alanındaki araştırma çabalarının büyük bir kısmı hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesi ve kullanımına adanmıştır. Hangi hastaların belirli tedavi türleri için uygun aday olduğunu ve özellikle kemoterapiye dirençli ve/veya ileri evre hastalığı olan hastalar için yararlı hedefe yönelik tedavileri belirlemek için birçok çalışma sürmektedir. Bu konuda oldukça ilerlemeler kaydedildi. Özellikle son yıllarda yeni nesil dizileme yöntemleri ile tümörün genomik haritasının ortaya konulması yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine olanak sağlamış ve tedavi başarılarımızı arttırmıştır.

Hedefe yönelik ilaçların birincil amacı, tümör hücrelerinde bulunan spesifik molekülleri doğrudan hedefleyerek kanser tedavi oranlarını arttırma ve normal hücrelerdeki sitotoksisiteyi azaltmaktır. Moleküler biyolojideki gelişmeler, sadece prognozu ve terapötik yanıtı öngörmekle kalmayıp aynı zamanda potansiyel terapötik hedefler olarak da işlev görebilen tümör belirteçlerinin tanımlanmasını kolaylaştırmıştır (1,2).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ailesi üyeleri (HER-1/EGFR, HER-2, HER-3, HER-4) normal olarak hücre büyümesini ve hayatta kalmanın yanı sıra adezyon, yer değiştirme (migrasyon), farklılaşma ve diğer hücrel tepkileri düzenleyen kısmi benzerliğe sahip transmembran tirozin kinaz Reseptörü leridir. (3). HER2'nin meme kanserinde aşırı ekspresyonunun gösterilip hedeflenebilir bir molekül olarak tanımlanması, ardından trastuzumabın HER2 pozitif metastatik meme kanserinde

sağlamaları iyileştirmesi bu alandaki gelişmeler için bir dönüm noktası olmuştur. Bu bölümde HER2'nin tümör gelişimindeki rolü ve buna karşı geliştirilen hedefli tedaviler, bunların temel etki mekanizmaları ve tedavi direncine neden olan faktörler anlatıldı. Konusu geçen ilaçların kanser türlerindeki klinik kullanımları ve çalışmaları bu kitabın ilerleyen bölümlerinde ele alınacaktır.

### HER2 RESEPTÖRÜ Ü VE SİNYALİZASYONU

İnsan epitel büyüme faktörü Reseptörü ü 2 (HER2), dört üyeden oluşan Reseptörü tirozin kinaz ailesine aittir: HER1 (EGFR olarak da bilinir), HER2 (Neu olarak da bilinir), HER3 ve HER4. (Tablo 1) (4). Bu Reseptörü ler, hücre dışı ligand bağlanma alanı, transmembran alanı ve tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre içi alan olmak üzere 3 bölümden oluşur. HER2 proteini 17. kromozom tarafından kodlanan 185-kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteindir (5). HER2 geninin amplifikasyonu veya HER2 Reseptörü ünün aşırı ekspresyonu, başta meme ve mide kanseri olmak üzere , mesane, serviks, endometrium, over, kolorektal ve tükrük bezi gibi birçok kanser türünün hücrel transformasyonunda, karsinogenezinde ve prognozunda önemli bir rol oynar (6). HER2, kanser tedavisi için ideal bir hedef olarak kabul edilir. Diğer üyelerin aksine, HER2'nin bağlanacak bilinen herhangi bir doğal ligandı yoktur ve EGFR-HER2 heterodimerleri, HER2-HER3 heterodimerleri ve HER2-HER2 homodimerleri aracılığıyla işlevler sergiler (7,8). HER Reseptörü leri

<sup>1</sup> Dr., Sivas Medicana Hastanesi, dralcen@hotmail.com ORCID iD: 0000-0003-1051-4032

farklı bir klinik seyir gösterir ve bu iki Reseptörü arasındaki etkileşim , tek başına endokrin tedavi ya da trastuzumab kullanıldığında yanıt oranlarının daha düşük olmasına neden olur (75,76).

### SİKLİN D1-SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ 4/6 (CDK4/6) AKTİVASYONU

Siklin D1-CDK4 / 6 eksenini, G1-S hücre döngüsü geçişinde önemli ölçüde rol oynar. Siklin D1 / CDK4 aşırı ekspresyonu veya CDK4 mutasyonları hormon pozitif meme kanserinde endokrin tedaviye karşı gelişen direnç mekanizmalarından olup CDK4/6 inhibitörleriyle bu direncin önüne geçilebilmektedir (77). Yapılan bazı çalışmalar, endokrin tedaviye karşı gelişen dirence benzer şekilde, HER2+ meme tümörlerinde siklin D1-CDK 4/6 ekseninin trastuzumab direnciyle ilişkisini göstermiştir: a) prelinik çalışmalarda meme dokusunda siklin D1'in eksprese edilememesi, farelerde HER2+ tümör gelişmesini engeller; b) CDK 4/6 inhibitörleri trastuzumab ya da lapatinib ile kombine kullanıldığında sinerjistik etki göstermiştir; c) Yine fare modellerinde, siklin D1 ve CDK4 aşırı ekspresyonu HER2 down-regülasyonuna neden olmuştur (78-80). Sonuç olarak trastuzumabın CDK 4/6 inhibitörleriyle kombine kullanımları klinikte sinerjistik etki gösterebilir.

#### C. Diğer mekanizmalar

Son yıllarda gelişen teknolojilerle birlikte HER2 hedefli tedavilerin etkinliğinin artırılması ve gelişen dirençleri yenmek için geliştirilen yeni moleküllerin farklı etki mekanizmaları farklı direnç mekanizmalarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

Antikor-ilaç konjugatlarının anti-tümöral etki gösterebilmesi için, Reseptörü ilaç kompleksinin hücre içine alınması gereklidir. Ancak Reseptörü aracılı endositoz yoluyla bu ilaç komplekslerinin fazla miktarda hücre içine alınması sitotoksik bileşiğin tümör hücre içerisinde fazla konsantrasyona ulaşmasına neden olur. Bu durum, ilacın endositoz hızının yavaşlamasına ve ilaç duyarlılığın kaybolmasına neden olabilir (81).

HER2-antikor-ilaç kompleksi endositotik veziküllerle tümör hücresi içerisine alınınca erken endozomlar oluşur. Erken endozomların içerikleri,

hücre membranına geri gönderilebilir veya ilaç ın antikor kısmının proteolitik bozunmasıyla lizozomlara olgunlaşabilir. Daha sonra, lizozomların degradasyonu ile birlikte ilaç sitoplazmaya dağılır ve anti-tümöral etkileri ortaya çıkar. İşte bu trafiğin herhangi bir basamağında oluşabilecek bir aksaklık hücre içerisindeki ilaç seviyelerini etkileyebilir ve oluşacak anti-tümöral etkinin azalmasına neden olabilir (82).

Ayrıca ilaçları hücre dışına pompalayan proteinlerin up-regülasyonu da ilaç direncine neden olabilir. MDR1 (P-glikoprotein), hücreden ilaçların ve toksinlerin dışarı akışına aracılık eden ATP'ye bağımlı bir taşıyıcıdır. Tümör MDR1 ekspresyonu, birçok kanser türünde kemoterapiye zayıf yanıt ile ilişkilidir (83). T-DM1 dirençli meme kanseri hücre hattında yapılan bir çalışma, çoklu ilaç direnci taşıyıcılarının up-regülasyonunu gösterdi (84).

### SONUÇ

HER2 kanser tedavisinde iyi bir hedefdir ve son yıllarda yeni geliştirilen ilaçlarla klinikte önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte bu ajanların kullanımında hala önemli sınırlamalar vardır. Bu ajanlar sadece inhibe edilen yollara bağlı tümör tiplerinde etkili olmaktadır. Oysa ki, solid tümörlerin, çok sayıda genetik mutasyonun sonucu olduğu ve bu nedenle tek bir hücre yolunu inhibe edilmesinin, önemli terapötik aktivite ile sonuçlanmayabileceği ya da bir süre sonra direnç gelişmesi aşıkardır. Birden fazla yolu hedefleyen ajanların tasarımı daha iyi klinik sonuçlar verebilir, ancak aynı zamanda tedaviye bağlı toksisite riskini de artırabilir. Nitekim direnç mekanizmalarının ortaya koyulması ve bunlara yönelik geliştirilen tedavi yöntemleri, anti-HER2 tedavilerle birlikte diğer sinyal yollarını ya da immün kontrol noktalarını inhibe eden ilaçların kombinasyon çalışmalarını geleceğe ışık tutacaktır.

### KAYNAKÇA

1. Nahta R, Estava FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clinical Cancer Research*. 2003; 9(14):5078-5084.
2. Atkins JH, Gershell LJ. Selective anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2002;1(7):491-492.
3. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*. 2001;37(4):S3-S8.

4. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756–60.
5. Jiang J, Dong L, Wang L, et al. HER2-targeted antibody drug conjugates for ovarian cancer therapy. *Eur J Pharm Sci*. 2016;93:274–86.
6. Yan M, Parker BA, Schwab R, et al. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):770–80.
7. Huang G, Chantry A, Ebstein RJ. Overexpression of ErbB2 impairs ligand-dependent downregulation of epidermal growth factor receptors via a post-transcriptional mechanism. *J Cell Biochem*. 1999;74(1):23–30.
8. Tzahar E, Waterman H, Chen X, et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol*. 1996;16(10):5276–87.
9. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2001;2:127–137.
10. Kovacs E, Zorn JA, Huang Y, et al. A structural perspective on the regulation of the epidermal growth factor receptor. *Ann. Rev. Biochem*. 2015;84:739–764.
11. Ferguson KM. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. *Ann. Rev. Biophys*. 2008;37:353–373.
12. Pupa SM, Menard S, Morelli D, et al. The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumour cells by proteolytic cleavage. *Oncogene*. 1993;8:2917–2923.
13. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormonal therapy of breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:1129–1135.
14. RA Nunes, LN Harris. The HER2 Extracellular Domain as a Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002;3(2):125–35.
15. Segatto O, King R, Pierce JH, et al. Different structural alterations upregulate in vitro tyrosine kinase activity and transforming potency of the erbB-2 gene. *Mol Cell Biol*. 1988;8:5570–4.
16. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:39–51.
17. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):977–984.
18. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and erbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy for solid tumors. *Am. J. Pathol*. 1997;151(6):1523–1530.
19. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(2):122–131.
20. Adams CW, Allison DE, Flagella K, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55(6):717–727.
21. Rajasekaran N, Chester C, Yonezawa A, et al. Enhancement of Antibody-Dependent cell mediated cytotoxicity: A new era in cancer treatment. *Immunotargets Ther*. 2015;4:91–100.
22. Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, et al. Anti-Tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an Anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fcγ receptor binding properties. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):R123.
23. Liu L, Yang Y, Burns R, et al. Abstract 1538: Margetuximab mediates greater Fc-Dependent Anti-Tumor activities than trastuzumab or pertuzumab in vitro. *Cancer Res*. 2019;79:1538. AACR Annual Meeting 2019.
24. Burris HA 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist*. 2004;9(3):10–15.
25. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res*. 2004;64(18):6652–9.
26. Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, et al. The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer. *Cancer Res*. 2001;61(19):7196–203.
27. Oakman C, Pestrin M, Zafarana E, et al. Role of lapatinib in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Manag. Res*. 2010;2:13–25.
28. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010;28:1124–1130.
29. Xia W, CM Gerard, L Liu et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*. 2005;24(41):6213–21.
30. Saleem A, Searle GE, Kenny LM, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. *Ejnmri Res*. 2017;7(1):74.
31. Gril B, Palmieri D, Bronder JL, et al. Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. *J. Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1092–1103.
32. Cetin, B. Benekli M, Oksuzoglu B, et al. Lapatinib plus capecitabine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) experience. *Onkologie*. 2012;35(12):740–745.
33. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010;28(8):1301–1307.
34. Blackwell KL, Zaman K, Qin S, et al. Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of patients with advanced HER2-positive breast cancer: a phase I/II study. *Clin. Breast Cancer*. 2019;19(2):97–104.e4.

35. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27): 3138-3149.
36. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-1700.
37. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1081-1089.
38. Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al. Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(4):976-87.
39. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
40. Fry DW, Bridges AJ, Denny WA, et al. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(20):12022-7.
41. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1454-1466.
42. Ma F, Ouyang Q, Li W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with Prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2610-2619.
43. Zhou C, Li X, Wang Q, et al. Pyrotinib in HER2-Mutant Advanced Lung Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2753-2761.
44. Le X, Goldman JW, Clarke JM, et al. Pozotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):9514.
45. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008;68:9280-9290.
46. Kovtun YV, Goldmacher VS. Cell killing by antibody-drug conjugates. *Cancer Lett.* 2007;255(2):232-240.
47. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;128:347-356.
48. Barok M, Tanner M, Koninki K, et al. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R46.
49. Komlodi-Pasztor E, Sackett D, Wilkerson J, et al: Mitosis is not a key target of microtubule agents in patient tumors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(4):244-250.
50. Ogitani, Y, Aida T, Hagihara K et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin. Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108.
51. Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, et al. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int. J. Cancer.* 2017;141(8):1682-1689.
52. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107:1039-1046.
53. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376:687-697.
54. Takegawa N, Tsurutani J, Kawakami H, et al. [fam-] trastuzumab deruxtecan, antitumor activity is dependent on HER2 expression level rather than on HER2 amplification. *Int. J. Cancer.* 2019;145:3414-3424.
55. Diermeier-Daucher S, Ortman O, Buchholz S, et al. Trifunctional antibody ertumaxomab: non-immunological effects on Her2 receptor activity and downstream signaling. *MAbs.* 2012;4(5):614-22.
56. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
57. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):719-26.
58. Nuciforo P, Thyparambil S, Aura C, et al. High HER2 protein levels correlate with increased survival in breast cancer patients treated with anti-HER2 therapy. *Mol Oncol.* 2016 Jan;10(1):138-147.
59. Scaltriti M, Nuciforo P, Bradbury I, et al. High HER2 Expression Correlates with Response to the Combination of Lapatinib and Trastuzumab. 2015 Feb 1;21(3):569-76.
60. Hou Y, Nitta H, Wei L, et al. HER2 intratumoral heterogeneity is independently associated with incomplete response to anti-HER2 neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2017;166(2):447-457.
61. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):628-638.
62. Sperinde J, Jin X, Banerjee J, et al. Quantitation of p95HER2 in Paraffin Sections by Using a p95-Specific

- Antibody and Correlation with Outcome in a Cohort of Trastuzumab-Treated Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2010;16(16):4226-4235.
63. Nagy P, Friedländer E, Tanner M, et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res.* 2005;65(2):473-82.
  64. Rivas MA, Tkach M, Beguelin W, et al. Transactivation of ErbB-2 induced by tumor necrosis factor  $\alpha$  promotes NF- $\kappa$ B activation and breast cancer cell proliferation. *Breast Cancer Research and Treatment* . 2010;122(1):111-124.
  65. Trowe T, Boukouvala S, Calkins K, et al. EXEL-7647 inhibits mutant forms of ErbB2 associated with lapatinib resistance and neoplastic transformation. *Clin Cancer Res.* 2008;14(8):2465-2475.
  66. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007;12(4):395-402.
  67. Chandarlapaty S, Sakr RA, Giri D, et al. Frequent Mutational Activation of the PI3K-AKT Pathway in Trastuzumab-Resistant Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(24):6784-91.
  68. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004; 6(2):117-27.
  69. Loibl S, Majewski I, Guarneri V, et al. *PIK3CA* mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1519-25.
  70. Zhang Z, Huang WC, Li P, et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Siyuan Zhang, Wen-Chien Huang, Nature Medicine.* 2011;17(4):461-469.
  71. Sergina NV, Rausch M, Wang D, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature.* 2007;445(7126):437-41:437-441.
  72. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human Breast Cancer Cells Selected for Resistance to Trastuzumab *In vivo* Overexpress Epidermal Growth Factor Receptor and ErbB Ligands and Remain Dependent on the ErbB Receptor Network. *Clin Cancer Res.* 2007;13(16):4909-19.
  73. Shattuck DL, Miller KJ, Carraway KL, et al. III Met Receptor Contributes to Trastuzumab Resistance of Her2-Overexpressing Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2008;68(5):1471-1477.
  74. Wang YC, Morrison G, Gillihan R, et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers-role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R121.
  75. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A Meta-Analysis on the Interaction between HER-2 Expression and Response to Endocrine Treatment in Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(13):4741-4748.
  76. Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, et al. Crosstalk between the Estrogen Receptor and the HER Tyrosine Kinase Receptor Family: Molecular Mechanism and Clinical Implications for Endocrine Therapy Resistance . *Endocrine Rev.* 2008;29(2):217-233.
  77. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4):425-439.
  78. Landis MW, Pawlyk B, Li t, et al. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2006;9(1):13-22.
  79. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines *in vitro*. *Breast Cancer Res.* 2009;11(5):R77.
  80. Goel S, Wang Q, Watt AC, et al. Overcoming Therapeutic Resistance in HER2-Positive Breast Cancers with CDK4/6 Inhibitors. *Cancer Cell.* 2016;29(3):255-269.
  81. Kovtun YV, Goldmacher VS: Cell killing by antibody-drug conjugates. *Cancer Lett.* 2007;255(2):232-240.
  82. Ritchie M, Tchistiakova L, Scott N. Implications of receptor-mediated endocytosis and intracellular trafficking dynamics in the development of antibody drug conjugates. *MAbs.* 2013;5(1):13-21.
  83. Takara K, Sakaeda T, Okumura K: An update on overcoming MDR1- mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Curr Pharm Des.* 2006;12(3):273-286.
  84. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab-DM1: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):209.
  85. Jepsen S, Komatsu M, Haq B, et al. Muc4/sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, induces specific phosphorylation of ErbB2 and enhances expression of p27(kip), but does not 106 activate mitogen-activated kinase or protein kinaseB/Akt pathways. *Oncogene.* 2002;21:7524-32.

# DİĞER BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİNİ HEDEFLEYEN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

# 9.

## BÖLÜM

Halil İbrahim YILDIZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Karsinogenez, hücredeki genetik yapıdaki mutasyonlarla başlayan ve büyüme, proliferasyon, proteolizis ve anjiogenezle devam eden kompleks ve multifaktöriyel bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyüme faktörleri tümörün ilk gelişim aşamasından büyümesi, proliferasyonu, anjiogenez, migrasyona kadar çok farklı aşamada etkilidir. Gerek tümör hücresi üzerinde gerekse tümör mikroçevre ile etkileşimde olan faktörlerdir. Farklı tümör tiplerine spesifik büyüme faktörleri etkili olurken, tüm tümör tiplerinin progresyonunda etkili ortak büyüme faktörleri mevcuttur(1). Son yıllarda özellikle tümör anjiogenezinin inhibisyonu klinik onkolojinin önemli konusu olmuş ve bu konuda çok sayıda ilaç klinik kullanımı girmiştir. Bunaların ilk ve en önemlisi VEGF(Vasküler Epitelyal Büyüme Faktörü) ve VEGFR (vasküler Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü)'ne yönelik bloke edici antikorlar ve bu reseptörün intraselüler tirozin kinaz aktivitesine yönelik TKİ(Tirozin Kinaz İnhibitörleri)dir. Takip eden süreçte tümör progresyonunda ve mikroçevre üzerinde etkili olan FGF/FGFR(Fibroblast Büyüme Faktörü ve Reseptörü), TGF $\beta$ (Transforming Büyüme Faktörü), PDGF(Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü), endoglinler, anjiopetinler, HGF(hepatosit Büyüme Faktörü), gibi pek çok büyüme faktörüne yönelik ilaç geliştirilmiştir(2).

### VEGF, PDGF HEDEFLEYEN İLAÇLAR

Anjiogenez, mikroçevredeki mekanizmaların dahil olduğu tümör progresyonundaki en önemli basamaktır. Anjiogenezin temelinde onu aktive eden inflamasyon, hipoksi gibi faktörlerin varlığı gereklidir. Anjiogenezin tümör progresyonundaki önemi prelinik ve klinik modellerde defalarca gösterilmiştir. Tümör anjiogenezinde önemi olan VEGF, FGF, PDGF, HGF, HIF, IGF (İnsülin Büyüme Faktör), TGF gibi bir çok mediatör tirozin kinaz aktivitesine bağlı reseptörleri aracılığı ile hücre içi ileti sistemini aktive ederek etki gösterirler(3).

Anjiogenez üzerinde etkili çok sayıda büyüme faktörü mevcuttur. Bu büyüme faktörleri kendi içinde ve birbiriyle oldukça karmaşık ilişki ağına sahiptir. Bu faktörlerin anjiogenezdeki temel fonksiyonlarına baktığımızda FGF, mezoderm hücrelerinden anjioblast dönüşümünü ve endotel gelişimini indükler. Anjiopoetin, primitif vaskülerin ağın gelişiminde etkilidir. PDGF perisitler ve vasküler yapının düz kas hücrelerinin gelişimi üzerinde etkilidir. VEGF1 anjioblastlar üzerlerinde etki gösteririrken, VEGF-2 endotelium ve tübül formasyonu üzerinde etkilidir. VEGF anjiogenez üzerinde etkili en önemli büyüme faktörü olarak görev yapmaktadır. Bu ailenin 5 üyesi bulunmaktadır. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve Plesantal Growth Faktör(PGF) dür. VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-olmak üzere 3 adet reseptöre sahiptir. Reseptör 1 ve 2 anjiogenez ile ilişkilirken, reseptör 3 lenfanjiogenez ile ilişkilidir (4).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, halilyildiz493@hotmail.com ORCID ID: 0000-0002-0037-9773

## KAYNAKÇA

- Justyna Magdalena Hermanowicz, Iwona Kwiatkowska and Dariusz Pawlak. Important players in carcinogenesis as potential targets in cancer therapy: an update. *Onco-target*, 2020, Vol. 11, (No. 32), pp: 3078-3101
- Kabir A. Khan. Roy Bicknell. Anti-angiogenic alternatives to VEGF blockade. *Clin Exp Metastasis* (2016) 33:197–210
- Raluca Ioana Teleanu, Cristina Chircov, Alexandru Mihai Grumezescu, and Daniel Mihai Teleanu. Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment *J. Clin. Med.* 2020, 9, 84
- P. Gougisa, J. Wassermanne, J.P. Spanoe,f, N. Keynanb, C. Funck-Brentanoa, Salema,b. Clinical pharmacology of anti-angiogenic drugs in oncology. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 119 (2017) 75–93
- Yujie zhao, Alex A. Adjei. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *TheOncologist* 2015;20:660–673
- Shuang Qin, Anping Li, Ming Yi, Shengnan Yu , Mingsheng Zhang and Kongming Wu. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology* (2019) 12:27
- Natalia Papadopoulous , Johan Lennartsson The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Molecular Aspects of Medicine* (2017) 1e14
- Gaia Cristina Ghedini, Roberto Ronca, Marco Presta, Arianna Giacomini Future applications of FGF/FGFR inhibitors in cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Sep;18(9):861-872
- Feng-Tao Liu, Nian-Guang Li, Yan-Min Zhang, Wu-Chen Xie, Si-Ping Yang, Tao Lu, Zhi-Hao Shi. Recent advance in the development of novel, selective and potent FGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 186, 15 January 2020
- Milind Javle, Maeve Lowery, Rachna T. Shroff, Karl Heinz Weiss, Christoph Springfield, Mitesh J. Borad, Ramesh K. Ramanathan, Lipika Goyal, Saeed Sadeghi, Teresa Macarulla, Anthony El-Khoueiry, Robin Kate Kelley, Ivan Borbath, Su Pin Choo, Do-Youn Oh, Philip A. Philip, Li-Tzong Chen, Thanyanan Reungwetwattana, Eric Van Cutsem, Kun-Huei Yeh, Kristen Ciombor, Richard S. Finn, Anuradha Patel, Suman Sen, Dale Porter, Randi Isaacs, Andrew X. Zhu, Ghassan K. Abou-Alfa, and Tanios Bekaii-Saab. J. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma *Clin Oncol* 36:276-282
- Masaru Katoh. FGFR inhibitors: Effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis . *International Journal of Molecular Medicine* 38: 3-15, 2016
- Laura Marandino, Daniele Raggi, Patrizia Giannatempo, Elena Farè & Andrea Necchi. Erdafitinib for the treatment of urothelial cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, DOI: 10.1080/14737140.2019.1671190
- Y. Lorient, A. Necchi, S.H. Park, J. Garcia-Donas, R. Huddart, E. Burgess, M. Fleming, A. Rezazadeh, B. Mellado, S. Varlamov, M. Joshi, I. Duran, S.T. Tagawa, Y. Zakharia, B. Zhong, K. Stuyckens, A. Santiago-Walker, P. De Porre, A. O'Hagan, A. Avadhani, and A.O. Siefker-Radtke, for the BLC2001 Study Group. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *n engl j med* 381;4
- Francesco Facchinetti, Antoine Hollebecque, Rastislav Bahleda, Yohann Lorient, Ken A Olausson, Christophe Massard, Luc Friboulet. Facts and new hopes on selective FGFR inhibitors in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2020 February 15; 26(4): 764–774
- Richard D. Kim , Debashis Sarker , Tim Meyer , Thomas Yau , Teresa Macarulla , Joong-Won Park , Su Pin Choo , Antoine Hollebecque , Max W. Sung , Ho-Yeong Lim 1, Vincenzo Mazzaferro , Joerg Trojan , Andrew X. Zhu , Jung-Hwan Yoon , Sunil Sharma , Zhong-Zhe Lin , Stephen L. Chan , Sandrine Faivre , Lynn G. Feun , Chia-Jui Yen , Jean-Francois Dufour , Daniel H. Palmer , Josep M. Llovet , Melissa Manoogian , Meera Tugnait , Nicolas Stransky , Margit Hagel , Nancy E. Kohl , Christoph Lengauer , Cori Ann Sherwin , Oleg Schmidt-Kittler , Klaus P. Hoefl ich , Hongliang Shi , Beni B. Wolf , and Yoon-Koo Kang. First-in-Human Phase I Study of Fiso-gatinib (BLU-554) Validates Aberrant FGF19 Signaling as a Driver Event in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discovery* December 2019, 1696-1707
- Neda Hashemi-Sadraei, Nasser Hanna. Targeting FGFR in Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Target Oncol.* 2017 Dec;12(6):741-755
- Tian Yang, Lei Liang, Ming-Da Wang, Feng Shen. FGFR inhibitors for advanced cholangiocarcinoma. *Lancet Oncol* 2020 May;21(5):610-612
- Ghassan K Abou-Alfa, Vaibhav Sahai , Antoine Hollebecque , Gina Vaccaro , Davide Melisi , Raed Al-Rajabi , Andrew S Paulson, Mitesh J Borad , David Gallinson, Adrian G Murphy, Do-Youn Oh, Efrat Dotan, Daniel V Catenacci, Eric Van Cutsem, Tao Ji, Christine F Lihou, Huiling Zhen, Luis Félix, Arndt Vogel. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684
- Francesco Bertolini , Paola Marighetti, Ines Martin-Padura, Patrizia Mancuso, Dana D. Hu-Lowe2 , Yuval Shaked, Alberto D'Onofrio. Anti-VEGF and beyond: shaping a new generation of anti-angiogenic therapies for cancer. *Drug Discov Today* 2011 Dec;16(23-24):1052-60
- Teresa Helsten, Sheryl Elkin, Elisa Arthur ,Brett N. Tomson , Jennifer Carter , and Razelle Kurzrock. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res*; 22(1); 259–67
- Yangyang Zhou, Chengyu Wu, Guangrong Lu, Zijing Hu, Qiuxiang Chen4, Xiaojing Du. FGF/FGFR signaling pathway involved resistance in various cancer types. *J Cancer* . 2020 Feb 3;11(8):2000-2007
- Nicholas Turner, Alex Pearson , Rachel Sharpe , Maryou Lambros , Felipe Geyer , Maria A. Lopez-Garcia , Rachael Natrajan , Caterina Marchio , Elizabeth Iorns , Alan Mackay , Cheryl Gillett , Anita Grigoriadis , Andrew Tutt , Jorge S. Reis-Filho , and Alan Ashworth. FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2010 Mar 1;70(5):2085-94

23. Luigi Formisano , Yao Lu , Alberto Servetto, Ariella B. Hanker , Valerie M. Jansen , Joshua A. Bauer, Dhivya R. Sudhan, Angel L. Guerrero-Zotano , Sarah Croessmann , Yan Guo<sup>5</sup>, Paula Gonzalez Ericsson , Kyung-min Lee , Mellissa J. Nixon , Luis J. Schwarz , Melinda E. Sanders, Teresa C. Dugger , Marcelo Rocha Cruz, Amir Behdad, Massimo Cristofanilli, Aditya Bardia, Joyce O'Shaughnessy, Rebecca J. Nagy, Richard B. Lanman , Nadia Solovieff, Wei He<sup>11</sup>, Michelle Miller, Fei Su, Yu Shyr, Ingrid A. Mayer, Justin M. Balko <sup>1</sup> & Carlos L. Arteaga. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. *Nat Commun* 2019 Mar 26;10(1):1373
24. E E Plowright , Z Li, P L Bergsagel, M Chesi, D L Barber, D R Branch, R G Hawley, A K Stewart. Ectopic expression of fibroblast growth factor receptor 3 promotes myeloma cell proliferation and prevents apoptosis. *Blood* 2000 Feb 1;95(3):992-8
25. Chien-Feng Li, Hong-Lin He, Jaw-Yuan Wang, Hsuan-Ying Huang, Ting-Fe Wu, Chung-Hsi Hsing-Sung-Wei Lee, Hao-Hsien Lee, Jui-Lung Fang, Wen-Tsung Huang, Shang-Hung Chen. Fibroblast growth factor receptor 2 overexpression is predictive of poor prognosis in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Pathol* 2014;67:1056-1061
26. Kohei Miyazono , Yoko Katsuno, Daizo Koinuma, Shogo Ehata, Masato Morikawa. Intracellular and extracellular TGF- $\beta$  signaling in cancer: some recent topics. *Front. Med.* 2018, 12(4): 387-411
27. Linh Khanh Huynh, Christopher John Hipolito and Peter ten Dijke. A Perspective on the Development of TGF- $\beta$  Inhibitors for Cancer Treatment. *Biomolecules* 2019, 9, 743
28. C Eberlein , J Kendrew , K McDaid , A Alfred, JS Kang , VN Jacobs , SJ Ross , C Rooney , NR Smith , J Rinkenberger , A Cao , A Churchman , JF Marshall , HM Weir , V Bedian , DC Blakey , IN Foltz and ST Barry. A human monoclonal antibody 264RAD targeting avb6 integrin reduces tumour growth and metastasis, and modulates key biomarkers in vivo. *Oncogene* (2013) 32, 4406-4416
29. Davide Melisi, Rocio Garcia-Carbonero, Teresa Macarulla, Denis Pezet, Gael Deplanque, Martin Fuchs, .A phase II, double-blind study of galunisertib+gemcitabine (GG) vs gemcitabine+placebo (GP) in patients (pts) with unresectable pancreatic cancer (PC). *JCO*.2016.34.15\_ suppl.4019
30. Anthony W. Tolcher, Jordan D. Berlin, Jan Cosaert,, John Kauh, Emily Chan, Sarina A. Piha-Paul, Alex Amaya, Shande Tang, Kyla Driscoll, Richard Kimbung, S. R. Prasad Kambhampati, Ivelina Gueorguieva, and David S. Hong. A Phase 1 Study of Anti-TGF $\beta$  Receptor Type-II Monoclonal Antibody LY3022859 in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 April ; 79(4): 673-680
31. John C. Morris , Antoinette R. Tan, Thomas E. Olencki , Geoffrey I. Shapiro , Bruce J. Dezube , Michael Reiss , Frank J. Hsu , Jay A. Berzofsky, Donald P. Lawrence. Phase I Study of GC1008 (Fresolimumab): A Human AntiTransforming Growth Factor-Beta (TGF $\beta$ ) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Malignant Melanoma or Renal Cell Carcinoma. *PLOS ONE.* 2014, 9(3): e90353
32. Katharina Seystahl , Alexandros Papachristodoulou , Isabel Burghardt , Hannah Schneider , Kathy Hasenbach, Michel Janicot, Patrick Roth , and Michael Weller. Biological Role and Therapeutic Targeting of TGF- $\beta$ 3 in Glioblastoma. *Mol Cancer Ther;* 16(6) June 2017
33. Monk BJ, Poveda A, Vergote I et al (2014) Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(8):799-808
34. Leow CC, Coffman K, Inigo I et al (2012) MEDI3617, a human anti-angiopoietin 2 monoclonal antibody, inhibits angiogenesis and tumor growth in human tumor xenograft models. *Int J Oncol* 40(5):1321-1330
35. Daly C, Eichten A, Castanaro C et al (2013) Angiopoietin-2 functions as a Tie2 agonist in tumor models, where it limits the effects of VEGF inhibition. *Cancer Res* 73(1):108-118
36. Kienast Y, Klein C, Scheuer W et al (2013) Ang-2-VEGF-A CrossMab, a novel bispecific human IgG1 antibody blocking VEGF-A and Ang-2 functions simultaneously, mediates potent antitumor, antiangiogenic, and antimetastatic efficacy. *Clin Cancer Res* 19(24):6730-6740
37. Gordon MS, Robert F, Matei D et al (2014) An open-label phase Ib dose-escalation study of TRC105 (anti-endoglin antibody) with bevacizumab in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 20(23):5918-5926



# MAP-KİNAZ SİNYAL YOLAĞINI ETKİLEYEN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

## 10. BÖLÜM

Ferit ASLAN<sup>1</sup>

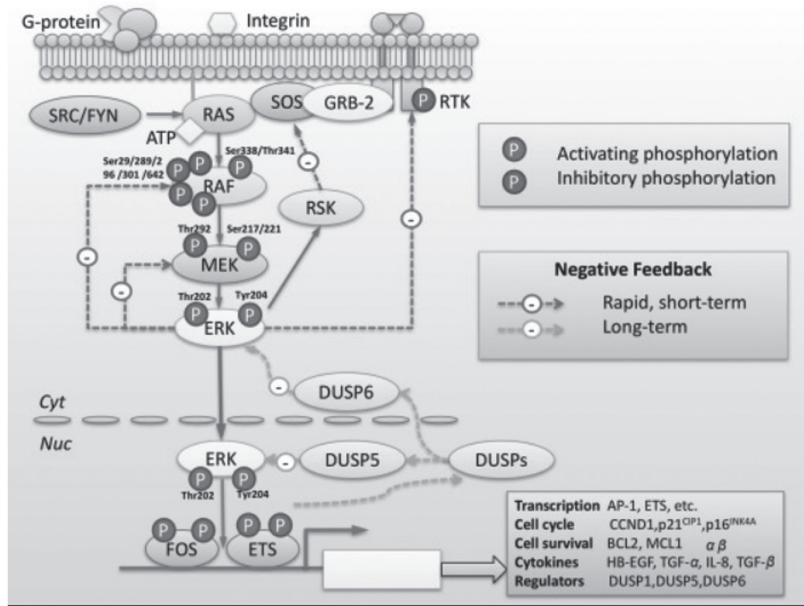
### GİRİŞ

MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağı, RAS, RAF ,MEK (mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase) ve ERK (extracellular signal-regulated kinase) kaskadı olarak bilinir. MAPK yolu, hücre çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması ve apoptoz gibi çeşitli normal hücre fonksiyonları, hücre dışı büyüme faktörlerinden çekirdekte bulunan çeşitli aşağı akış efektörlerine ileterek düzenleyen en iyi karakterize edilmiş sinyalleme kademelerinden biridir

MAPK yolunun aktivasyonu, RAS'ın konformasyonel değişikliğiyle başlar. Hücre yüzey

Reseptörlerinin uyarılması sonrasında inaktif formdaki RAS bağlı-GDP(güanozin difosfat) fosforilere olarak aktif RAS bağlı-GTP ye (Güanozin trifosfat) dönüşür. Bu da RAF'ın aktivasyonuna ve toplanmasına neden olur. Aktive fosforile olmuş RAF , MEK'in aktivasyonuna neden olur. Aktive olmuş MEK , ERK'nin fosforile olup aktive olmasını sağlar.

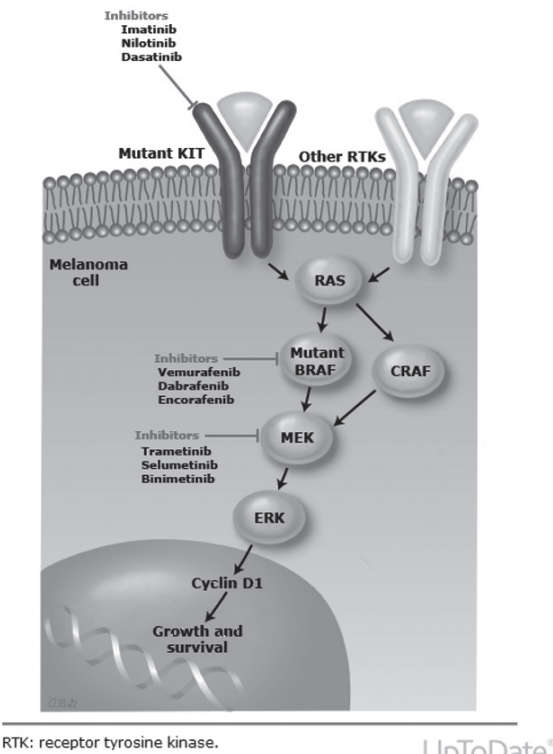
Aktive edilmiş ERK, kinazlardan transkripsiyon faktörlerine kadar çok sayıda substratı fosforile eder ve oldukça geniş substrat tanıma yapısı nedeniyle çok sayıda hücre işlemini kontrol eder (1). (Resim 1)



Resim 1: MAP-Kinaz yolağı

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi Medicalpark Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, feritferhat21@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0002-9153-6921

### Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway



**Resim 2 :** MAPK yolağını etkileyen ilaçlar

### KAYNAKLAR

- Liu F, Yang X, Geng M, Huang M. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2018 Jul;8(4):552-562. doi: 10.1016/j.apsb.2018.01.008. Epub 2018 Feb 16. PMID: 30109180; PMCID: PMC6089851.
- McCubrey J.A., Steelman L.S., Chappell W.H., Abrams S.L., Wong E.W., Chang F. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773:1263-1284.
- Hobbs G.A., Der C.J., Rossman K.L. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *J Cell Sci*. 2016;129:1287-1292
- Fernández-Medarde A., Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer*. 2011;2:344-358
- Holderfield M., Deuker M.M., McCormick F., McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: braf-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:455-467
- Jetschke K., Viehweger H., Freesmeyer M., Warnke J.P., Mawrin C. Primary pineal malignant melanoma with B-Raf V600E mutation: a case report and brief review of the literature
- Estep A.L., Palmer C., McCormick F., Rauen K.A. Mutation analysis of BRAF, MEK1 and MEK2 in 15 ovarian cancer cell lines: implications for therapy. *PLoS One*. 2007;2:e1279
- Robinson J.P., VanBrocklin M.W., Lastwika K.J., McKinney A.J., Brandner S., Holmen S.L. Activated MEK cooperates with Ink4a/Arf loss or Akt activation to induce gliomas in vivo. *Oncogene*. 2011;30:1341-1350.
- Jo E.H., Lee S.J., Ahn N.S., Park J.S., Hwang J.W., Kim S.H. Induction of apoptosis in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells by Oligonol is mediated by Bcl-2 family regulation and MEK/ERK signaling. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:342-347
- Wilhelm S., Carter C., Lynch M., Lowinger T., Dumas J., Smith R.A. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:835-844.
- Kane R.C., Farrell A.T., Saber H., Tang S., Williams G., Jee J.M. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12:7271-7278
- Kane R.C., Farrell A.T., Madabushi R., Booth B., Chattopadhyay S., Sridhara R. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2009;14:95-100
- Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:809-81
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-2516.
- Bollag G., Tsai J., Zhang J., Zhang C., Ibrahim P., Nolop K. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:873-886.
- Shi H., Hugo W., Kong X., Hong A., Koya R.C., Moriceau G. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov*. 2014;4:80-93
- Hatzivassiliou G., Song K., Yen I., Brandhuber B.J., Anderson D.J., Alvarado R. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010;464:431-435
- Poulikakos P.I., Zhang C., Bollag G., Shokat K.M., Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010;464:427-430.
- Manousaridis I., Mavridou S., Goerdts S., Leverkus M., Utikal J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:11-18.
- Sanchez-Laorden B., Viros A., Girotti M.R., Pedersen M., Saturno G., Zamboni A. BRAF inhibitors induce metastasis in RAS mutant or inhibitor-resistant melanoma cells by reactivating MEK and ERK signaling. *Sci Signal*. 2014;7:ra30.
- Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., De Mestier L., Cros J., Faivre S., Raymond E. MEK in cancer and cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2014;141:160-171
- Carlino M.S., Todd J.R., Gowrishankar K., Mijatov B., Pupo G.M., Fung C. Differential activity of MEK and ERK inhibitors in BRAF inhibitor resistant melanoma. *Mol Oncol*. 2014;8:544-554
- Alessi D.R., Cuenda A., Cohen P., Dudley D.T., Saltiel A.R. PD 098059 is a specific inhibitor of the activation of mitogen-activated protein kinase kinase in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 1995;270:27489-27494.

24. Lugowska I., Kosela-Paterczyk H., Kozak K., Rutkowski P. Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma. *Onco Ther.* 2014;8:2251–2259.
25. Tolcher A.W., Khan K., Ong M., Banerji U., Papadimitrakopoulou V., Gandara D.R. Antitumor activity in RAS-driven tumors by blocking AKT and MEK. *Clin Cancer Res.* 2015;21:739–748
26. Merchant M, Chan J, Orr C, Cheng J, Wang X, Hunsaker T, et al. Combination of the ERK inhibitor GDC-0994 with the MEK inhibitor cobimetinib significantly enhances anti-tumor activity in KRAS and BRAF mutant tumor models. 26 EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2014 Nov 18--21; Barcelona, Spain. *Eur J Cancer* 2014; 50 (Suppl 6): Abstract 387. [10.1016/S0959-8049\(14\)70513-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(14)70513-1)
27. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., De Mestier L., Cros J., Faivre S., Raymond E. MEK in cancer and cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 2014;141:160–171
28. Komatsu N., Fujita Y., Matsuda M., Aoki K. mTORC1 upregulation via ERK-dependent gene expression change confers intrinsic resistance to MEK inhibitors in oncogenic KRas-mutant cancer cells. *Oncogene.* 2015;34:5607–5616
29. Samatar A.A., Poulidakos P.I. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:928–942.
30. Jiang H, Xu M, Li L, et al. Concurrent HER or PI3K Inhibition Potentiates the Antitumor Effect of the ERK Inhibitor Ulixertinib in Preclinical Pancreatic Cancer Models. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(10):2144–2155. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-1142

# PI3K/AKT/MTOR SİNYAL YOLAĞINI HEDEFLEYEN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

# 11.

## BÖLÜM

Serdar İLERİ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Büyüme proliferasyon ve hayatta kalma fonksiyonları olan Fosfoinositid 3-kinaz(PI3K)/AKT/m-TOR yolağı kanserlerde sık değişikliğe uğrar. (1) . Yolağın üç majör(PI3K, AKT, ve m-TOR) bileşenin hedeflenmesi kanser tedavisinde terapötik bir fırsat sunar.(1) Üç farklı sınıftan oluşan PI3K-lardan; kanser gelişiminde etkin olan sınıf IAdır. klas IA PI3Kların heterodimerleri regülatör(p85) ve katalitik(p110) subunitlerden meydana gelmektedir. Dört farklı izoformu( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) farklı dokularda eksprese edilmektedir. Büyüme faktörü Reseptörü tirozin kinazların tetiklemeyle PI3K yolağı aktive olmaktadır. PI3K aşağı yönlü aktivasyonu sırasıyla fosfoinosit bağımlı kinaz1(PDK-1) , AKT ve mTOR kompleks 1 in aktivasyonunu sağlamaktadır. Böylece hücre büyümesi ve protein sentezi desteklenmektedir. Tümör süpresör fosfataz ve tensin homolog (PTEN) PI3K yolağının baskılayan düzenleyicisidir. Diğer baskılayıcı bileşenler inositol polifostast 4 fosfataz tip 2 (INPP4B) , protein tirozin fosfotaz nonreceptör 12 (PTPN12/PTP-PEST)dir. Solid tümörlerde PI3K yolağı ile ilgili pekçok değişiklik gerçekleşmektedir (1,2)

## A.PI3K YOLAĞINDA DEĞİŞİKLİK OLAN KANSERLER

### 1.Meme kanseri

PI3K/AKT/m- TOR yolağına ilişkin meme kanserinde ilgili en sık görülen PIK3CA mutas-

yonudur. Yaklaşık olarak meme kanserinde %20 -%50 civarında görülür. hormon pozitif(HR) meme kanserinde %35 civarında ,human epidermal growth factor Reseptörü 2 (HER2) meme kanserinde yaklaşık olarak %23 olarak gözük-müktedir(3). Tripple negatif meme kanserinde PIK3CA mutasyonu %10 nun altında gözük-mektedir. Yolakla ilgili tripple negatif meme kanse-rinde genomik PTEN veya INPP4B kaybı %30 ile %56 arasında gözük-mektedir.(15) Meme kanse-rinde PTPN12 downregulasyonu, büyüme faktö-rü Reseptörü ünü sinyalizasyonunu baskılamakta. PTPN12 protein overekspresyonu kaybı meme kanserinde özellikle tripple negatif meme kanse-rinde olmak üzere %23 oranında gözük-mektedir kötü hasta sağkalımı ile ilişkilidir.(4)

### 2.Akciğer Kanseri

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde(KH-DAK) PI3K yolağı aktivasyonu AKT fosforilasyo-nu olarak %30-%70 arasında gözük-mektedir. Yo-lak değişikliği squamoz hücreli akciğer kanserinde %47 oranında görülmektedir. AKT aktivasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PTEN kaybı INPP4B protein ekspresyonu %75 -%47 arasında gözük-mektedir.(5 )

### 3. Baş-Boyun Kanseri

PI3K yolağı değişikliği baş boyun kanserlerin-de %30 -%60 oranında görülmektedir. Sık görü-len değişiklikler PTEN ekspresyonunda düşme ve AKT amplifikasyonu şeklinde gözük-mektedir. Human papillomavirus pozitif olan tümörler PIK-

<sup>1</sup> Dr. Ar. Gör. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji B.D. dr\_serdar1982@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-3739-3528

Pictilisib (GDC-0941) HER2 pozitif meme kanserinde ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde etkinliği araştırılmaktadır. p110 $\alpha$  ve  $\delta$  isoformunu aynı zamanda p110 $\beta$  ve  $\gamma$  isoformlarını inihibe eder. faz1 çalışmalar ileri evre solid tümörlerde etkinliğini gösterdi.(17)

Copanlisib ( BAY 80-6946) intravenöz uygulanan bir pan class1 PI3K inhibitörüdür. p110 $\alpha$  ve  $\delta$  inihibe eder. T hücreli malignitelere kullanılabilir. eş zamanlı p110 $\delta$  inhibisyonu solid tümörlerde immün çevrede sitotoksik T hücre yanıtını artırmakta.(18)

## 2. İsoform Spesifik PI3K İnhibitörleri

PI3K isoform spesifik inhibitörleri arasında idelalisib hemotolojik malignitelere kullanımı onaylandı. solid tümörlerde isoform spesifik PI3K inhibitörleri pan PI3K inhibitörlerine göre daha az toksiktirler. Yüksek doz kullanımı daha mümkündür. alpelisib(BYL719) ilk potent selektif p110 $\alpha$  inhibitörüdür. İlk faz 1 çalışma alpelisibin HR pozitif PIK3CA mutant ileri evre meme kanserinde dikkate değer bir şekilde anti-tümör etkinliğinin ve yönetilebilir toksitesinin olduğunu gösterdi. alpelisibin metastatik veya rekürren baş boyun kanserlerinde cetuksimab ile kombinasyonun etkinliği gösterildi.(19 ). taselisib p110 $\alpha$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  yı eşit şekilde inihibe eder. p110 $\beta$  yı daha düşük etkinlikte inihibe eder. taselisibin PIK3CA HER2 ve HR meme kanserinde etkinliği gösterildi. PIK3CA HR pozitif meme kanserinde letrozol ile kombinasyonun etkinliği gösterildi.(20 )

## MTOR İNHİBİTÖRLERİ

m TOR inhibitörleri PI3K yolağını hedefleyen ilk ilaçlardır. Bu grubun ilk üyesi rapamycin(sirolimus) olup etkinliği m TORC1 üzerine olup m TORC2 üzerine etkinliği yoktur. farmokokinetik özelliğindeki kısıtlamaya bağlı olarak sirolimusun analogları geliştirildi.(21 ) bunlar temsirolimus everolimus ridaforolimusdur. temsirolimus ve everolimus renal cell karsinomda kullanımı onaylı olup PI3K yolağının önemi anlaşılmakta. katalitik mTOR inhibitörleri hem mTORC1 hem mTORC2 etkilidir. faz 1 çalışmalar AZD2014 ve CC-223'nin nöroendokrin tümörler küçük hücreli dışı akciğer kanseri ,GBM ve hepatoseller kanserde etkinliği gösterildi.(22) MLN0128 in prostat kanseri ve

GBM de etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir.(23)

## AKT İNHİBİTÖRLERİ VE P70S6 KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

PI3K yolağında AKT inhibisyonunun hedeflenmesi ümit veren gelişmelerdendir. Geliştirilen AKT inhibitörleri allosteric( MK-2206), AZD-5363 ve ipatasertib faz 1 çalışmalarda etkili olduklarını göstermişlerdir ve solid tümörlerde çalışmaları devam etmektedir. İki tane ATP rekabetçi AKT inhibitörü afuresertib ve GSK145791in klinik çalışmaları halen devam etmektedir.(24) p70S6 AKT nin aşağı yönde aktivasyonu ve ribozomal S6 protein fosforilasyonu gerçekleştirmektedir.p70S6 kinaz amplifikasyonu tümör hücresi proliferasyonunda kötü prognozda ve sağkalım üzerine etkisi mevcuttur. p70S6 kinaz inhibisyonunu hedefleyen ilaç çalışmaları devam etmektedir(25)

PI3K yolağı inhibitörlerinin hiperglisemi yorgunluk bulantı kusma döküntü iştah kaybı pno-monit şeklinde yan etkileri mevcuttur.(26) Hormon pozitif meme kanseri ve HER-2 pozitif meme kanserinde ayrıca prostat ve over kanserinde PI3K yolağı inhibitörlerinin kemoterapi ajanları endokrin tedaviler ve PARP inhibitörleri ile olan kombinasyon çalışmaları devam etmektedir (27)

## KAYNAKÇA

1. Dienstmann R, Rodon J, Serra V, et al: Picking the point of inhibition: A comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. Mol Cancer Ther 13:1021-1031, 2014
2. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA: ThePI3K pathway as drug target in human cancer. J ClinOncol 28:1075-1083, 2010
3. Baselga J: Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. Oncologist 16 (suppl 1):12-19, 2011
4. Gewinner C, Wang ZC, Richardson A, et al:Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling. Cancer Cell 16:115-125, 2009
5. Marsit CJ, Zheng S, Aldape K, et al: PTENexpression in non-small-cell lung cancer: Evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration. Hum Pathol 36:768-776, 2005
6. Lui VWY, Hedberg ML, Li H, et al: Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. Cancer Discov 3:761-769, 2013
7. Yuan TL, Cantley LC: PI3K pathway alterations in cancer: Variations on a theme. Oncogene 27:5497-5510, 2008

8. Zhang J, Roberts TM, Shivdasani RA: Targeting PI3K signaling as a therapeutic approach for colorectal cancer. *Gastroenterology* 141:50-61, 2011
9. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807-1812, 2008
10. Majumder PK, Sellers WR: Akt-regulated pathways in prostate cancer. *Oncogene* 24:7465-7474, 2005
11. Burris HA III: Overcoming acquired resistance to anticancer therapy: Focus on the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:829-842, 2013
12. Majewski IJ, Nuciforo P, Mittempergher L, et al: PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 33:1334-1339, 2015
13. Wee S, Jagani Z, Xiang KX, et al: PI3K pathway activation mediates resistance to MEK inhibitors in KRAS mutant cancers. *Cancer Res* 69:4286-4293, 2009
14. Peng W, Chen JQ, Liu C, et al: Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov* 6:202-216, 2016
15. Fruman DA, Rommel C: PI3K and cancer: Lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 13:140-156, 2014
16. Maira S-M, Pecchi S, Huang A, et al: Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther* 11:317-328, 2012
17. Gonzalez-Angulo A, Juric D, Argile's G, et al: Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the specific PI3K inhibitor BYL719: Results from the first-in-human study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 2531)
18. Liu N, Rowley BR, Bull CO, et al: BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110a and p110d activities in tumor cell lines and xenograft models. *Mol Cancer Ther* 12:2319-2330, 2013
19. Razak ARA, Ahn M-J, Yen C-J, et al: Phase Ib/II study of the PI3Ka inhibitor BYL719 in combination with cetuximab in recurrent/metastatic squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 32, 2014 (5 suppl; abstr 6044)
20. Saura C, Sachdev J, Patel MR, et al: Phase Ib study of the PI3K inhibitor taselisib (GDC-0032) in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer Res* 75, 2015 (abstr PD5-2)
21. Porta C, Paglino C, Mosca A: Targeting PI3K/ Akt/ mTOR signaling in cancer. *Front Oncol* 4:64, 2014
22. Varga A, Mita MM, Wu JJ, et al: Phase I expansion trial of an oral TORC1/TORC2 inhibitor (CC-223) in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 2606)
23. ClinicalTrials.gov: Dual mTOR inhibitor MLN0128 in advanced castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02091531>
24. Spencer A, Yoon S-S, Harrison SJ, et al: Novel AKT inhibitor GSK2110183 shows favorable safety, pharmacokinetics, and clinical activity in multiple myeloma. Preliminary results from a phase I first-time-in-human study. *Blood* 118:1856, 2011
25. Calvo E, Benhadji KA, Azaro A, et al: First-in-human phase I study of LY2780301, an oral P70S6K/AKT inhibitor, in patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3005)
26. Banerji U, Dean EJ, Gonzalez M, et al: First-in-human phase I trial of the dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD2014 in solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3004)
27. Sanchez CG, Ma CX, Crowder RJ, et al: Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 13:R21, 2011

# JANUS KİNAZ-SİNYAL TRANSDUSERİ- TRANSKRİPSİYON AKTİVATÖRÜ (JAK-STAT) YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

## 12. BÖLÜM

Selin AKTÜRK ESEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Janus kinazlar (JAK), JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2'yi (TYK2) içeren bir kinaz ailesidir.<sup>1</sup> İnsanlarda, JAK1 geni kromozom 1, JAK2 geni kromozom 9 ve JAK3 ve Tyk2 geni kromozom 19'da bulunur.<sup>2,3</sup> Tüm JAK'ların temel yapısında Ezrin, Radixin ve Moesin bölgesi (N-terminal FERM), Src homoloji 2 bölgesi (SH2 benzeri), JAK homoloji 2 (JH2) bölgesi (kinaz benzeri psödokinaz bölgesi) ve JH1 (C-terminal tirozin kinaz bölgesi) bulunur.<sup>4</sup> JAK'larda karboksiden amino terminale kadar, yedi JH bölgesi, (JH1-JH7) tarif edilmektedir.<sup>5</sup> JH1 bölgesi katalitik olarak aktif iken, JH2 bölgesi katalitik olarak inaktiftir.<sup>6</sup> JH3-JH4 (SH2 bölgesi), sitokin Reseptörü bağlanması ve Reseptörü yüzey ekspresyonu için yapısal özelliklere sahipken, JH5- JH7 (FERM alanı) JAK'ın sitokin Reseptörü lerine bağlanması için önemlidir.<sup>7,8</sup> JAK'lar, sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörünü (STAT) aktive ederek sitokin sinyallerine aracılık eder. JAK ve STAT komponentlerinin birleşiminden oluşan JAK-STAT sinyal yolağı, gen ekspresyonundaki değişikliklerin başlatılmasında önemli bir sinyal yoludur. Bu sinyal yolunun değişmiş aktivasyonu, tümör oluşumu ve progresyonunda rol alan inflamasyon, invazyon, angiogenez, metastaz gibi durumlara yol açar.<sup>9</sup>

1990'larda STAT moleküllerinin IFN'ye yönelik genler olduğu anlaşılmıştır.<sup>10</sup> STAT 7 farklı üyeden oluşur: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, ve STAT6.<sup>11</sup> İnsanlarda, STAT1 kromozom 2'de, STAT3, STAT5A ve STAT5B kro-

mozom 12'de, STAT2 ve STAT6 kromozom 17 üzerinde kodlanır.<sup>12</sup> Özellikle STAT1, STAT3 ve STAT5 çeşitli insan tümör hücrelerinde yüksek tespit edilmiştir.<sup>13</sup> STAT proteinleri, organogenez, apopitozis, farklılaşma, büyüme, inflamasyon ve immün sistemi üzerinde çok sayıda hücre sel biyolojik işlevi düzenler.<sup>14-18</sup> Tümör oluşumunda, STAT'lar, Bcr-Abl, JAK, Src ve epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü (EGFR) dahil olmak üzere çeşitli TYK'ler tarafından yapısal olarak uyarılır.<sup>19</sup>

### JAK-STAT YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

JAK-STAT sinyal yolağında üç ana protein yer alır: JAK Reseptörü leri, STAT Reseptörü leri ve hücre yüzeyi. İnterferon (IFN) ve interlökin (IL) gibi sitokinler JAK-STAT sinyal yolağındaki Reseptörü lerine bağlanır. Sitokin Reseptörü lerinin farklı sitoplazmik alanları, farklı JAK ve STAT'ları aktive eder.<sup>20</sup> IFN $\alpha/\beta$ , JAK1 ve TYK2 ile ilişkilendirilmiş iken, IFN -  $\gamma$ , JAK1 ve JAK2 ile, ortak  $\gamma$  (IL - 2, IL - 4, IL - 7, IL - 9 ve IL - 15) ailesi ise yalnızca JAK3 ile ilişkilendirilmiştir.<sup>3,21</sup> Sitokinlerin Reseptörü lerine bağlanması, JAK'ların birbirini fosforile etmesine ve ayrıca Reseptörü ün STAT protein bağlanma bölgelerini fosforile etmesine yol açar.<sup>4</sup> Bu durum STAT'ın Reseptörü den salınmasıyla, sitoplazmada monomer olarak bulunan iki STAT molekülünün dimerizasyonu ile sonuçlanır.<sup>22</sup> Oluşan dimer nükleusa giderek DNA'ya bağlanır ve sitokinlere yanıt veren genlerin ekspresyonuna yol açar.<sup>10,23</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji, drselinakturkesen@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-3426-9505

Prekanser sendromlar, MPH, psoriatik artrit ve ülseratif kolit gibi kanser dışı hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda bu ilaçlar test edilmektedir.<sup>20, 79, 80</sup> Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından romatoid artrit tedavisi için onaylanmış tofacitinib ve kanin atopik dermatit ve allerjik dermatite bağlı kaşıntı için onaylanmış ocacitinib de diğer JAK inhibitörleri arasındadır.<sup>81, 82</sup>

Deneysel tarama stratejileri veya sanal tarama yaklaşımları kullanılarak bir dizi küçük molekülü STAT3 inhibitörü de keşfedilmiştir. En iyi karakterize edilmiş küçük molekül inhibitörleri arasında STAT3C, OPB-31121, OPB-51602, OPB-111077 ve C188-9.<sup>83-87</sup> Bu tedavilerin kullanıma girmesi için yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## JAK-STAT YOLAĞINI İNHİBE EDEN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ VE GÜVENİLİRLİKLERİ

JAK-STAT inhibitörlerinin yan etki profilleri ve güvenilirlik düzeyleri genellikle endikasyon aldıkları hastalıklardaki çalışmalardan elde edilen verilere dayanır.

JAK-STAT sinyal yolağı inhibitörleri umut verici tedaviler olarak görülmeyle birlikte, JAK sinyallemesinin doğası nedeniyle kayda değer toksisitelere sahiptir.<sup>80</sup> İmmünesupresif etkilerinin yanı sıra, erken dönem yan etkileri arasında ishal, nazofarenjit, baş ağrısı ve üriner sistem enfeksiyonları bulunurken, uzun süreli tedavilerde üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve bronşit gözlenmiştir. Yüksek dozlarda tüberküloz vakalarına rastlanmıştır.<sup>88</sup> Ayrıca trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik toksisiteler gözlemlenmiştir.<sup>89</sup> Hemoglobün, nötrofil ve eozinofil düşüklüğü gibi doz bağımlı olarak görülebilen yan etkilerin genellikle tedavi kesildikten sonra normal seviyeye döndüğü gösterilmiştir.<sup>90</sup>

## SONUÇ

JAK-STAT sinyal yolağı inhibitörleri, çeşitli inflamatuvar ve neoplastik durumların tedavisinde faydalı olmaya devam edeceklerdir. Bir çoğunun henüz çalışma aşamasında olması ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından henüz onaylanmamış olmaları, ayrıca yönetilebilir olsa da toksisitelerinin varlığı daha geniş kullanımlarının

önündeki en büyük engeldir. Bir çok neoplazinin tedavisinde umut vaat edici görünen bu tedavilerle ilgili daha geniş kapsamlı tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Kawamura M, McVicar DW, Johnston JA, et al. Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6374-6378. 1994/07/05. DOI: 10.1073/pnas.91.14.6374.
2. Hoffman SM, Lai KS, Tomfohrde J, et al. JAK3 maps to human chromosome 19p12 within a cluster of proto-oncogenes and transcription factors. *Genomics* 1997; 43: 109-111. 1997/07/01. DOI: 10.1006/geno.1997.4792.
3. Leonard WJ and O'Shea JJ. Jaks and STATs: biological implications. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 293-322. 1998/05/23. DOI: 10.1146/annurev.immunol.16.1.293.
4. Yeh TC and Pellegrini S. The Janus kinase family of protein tyrosine kinases and their role in signaling. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1523-1534. 1999/10/20. DOI: 10.1007/s000180050392.
5. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018; 10: 117-127. 2018/06/27. DOI: 10.1177/1759720X18776224.
6. Saharinen P and Silvennoinen O. The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction. *J Biol Chem* 2002; 277: 47954-47963. 2002/09/28. DOI: 10.1074/jbc.M205156200.
7. Clark JD, Flanagan ME and Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem* 2014; 57: 5023-5038. 2014/01/15. DOI: 10.1021/jm401490p.
8. Radtke S, Haan S, Jorissen A, et al. The Jak1 SH2 domain does not fulfill a classical SH2 function in Jak/STAT signaling but plays a structural role for receptor interaction and up-regulation of receptor surface expression. *J Biol Chem* 2005; 280: 25760-25768. 2005/05/17. DOI: 10.1074/jbc.M500822200.
9. Siveen KS, Sikka S, Surana R, et al. Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 136-154. 2014/01/07. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.12.005.
10. Shuai K, Stark GR, Kerr IM, et al. A single phosphotyrosine residue of Stat91 required for gene activation by interferon-gamma. *Science* 1993; 261: 1744-1746. 1993/09/24. DOI: 10.1126/science.7690989.
11. Sadowski HB, Shuai K, Darnell JE, Jr., et al. A common nuclear signal transduction pathway activated by growth factor and cytokine receptors. *Science* 1993; 261: 1739-1744. 1993/09/24. DOI: 10.1126/science.8397445.
12. Darnell JE, Jr. STATs and gene regulation. *Science* 1997; 277: 1630-1635. 1997/09/12. DOI: 10.1126/science.277.5332.1630.
13. Buettner R, Mora LB and Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets



- for therapeutic intervention. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 945-954. 2002/04/12.
14. Dearolf CR. JAKs and STATs in invertebrate model organisms. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1578-1584. 1999/10/20. DOI: 10.1007/s000180050397.
  15. Ihle JN. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995; 377: 591-594. 1995/10/19. DOI: 10.1038/377591a0.
  16. Schindler C and Darnell JE, Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 621-651. 1995/01/01. DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003201.
  17. Kotenko SV and Pestka S. Jak-Stat signal transduction pathway through the eyes of cytokine class II receptor complexes. *Oncogene* 2000; 19: 2557-2565. 2000/06/13. DOI: 10.1038/sj.onc.1203524.
  18. Loh CY, Arya A, Naema AF, et al. Signal Transducer and Activator of Transcription (STATs) Proteins in Cancer and Inflammation: Functions and Therapeutic Implication. *Front Oncol* 2019; 9: 48. 2019/03/09. DOI: 10.3389/fonc.2019.00048.
  19. Bose S, Banerjee S, Mondal A, et al. Targeting the JAK/STAT Signaling Pathway Using Phytocompounds for Cancer Prevention and Therapy. *Cells* 2020; 9 2020/06/18. DOI: 10.3390/cells9061451.
  20. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-328. 2015/01/15. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
  21. Hofmann SR, Ettinger R, Zhou YJ, et al. Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation and homeostasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 495-506. 2004/01/31. DOI: 10.1097/00130832-200212000-00004.
  22. Shuai K, Horvath CM, Huang LH, et al. Interferon activation of the transcription factor Stat91 involves dimerization through SH2-phosphotyrosyl peptide interactions. *Cell* 1994; 76: 821-828. 1994/03/11. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90357-3.
  23. Darnell JE, Jr., Kerr IM and Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-1421. 1994/06/03. DOI: 10.1126/science.8197455.
  24. Spivak JL. The chronic myeloproliferative disorders: clonality and clinical heterogeneity. *Semin Hematol* 2004; 41: 1-5. 2004/06/11. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2004.02.011.
  25. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100: 4272-4290. 2002/10/24. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0349.
  26. Beer PA and Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 621-628. 2009/12/17. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.621.
  27. Douglass GL, Levine SM, Otomo-Corgel J, et al. Periodontal examination, diagnosis and treatment. *J Calif Dent Assoc* 1991; 19: 16-31. 1991/12/01.
  28. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703-1708. 2009/12/17. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
  29. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-1061. 2005/03/23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
  30. Peeters P, Raynaud SD, Cools J, et al. Fusion of TEL, the ETS-variant gene 6 (ETV6), to the receptor-associated kinase JAK2 as a result of t(9;12) in a lymphoid and t(9;15;12) in a myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90: 2535-2540. 1997/11/05.
  31. Lacronique V, Boureux A, Valle VD, et al. A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997; 278: 1309-1312. 1997/11/21. DOI: 10.1126/science.278.5341.1309.
  32. Ward AC, Touw I and Yoshimura A. The Jak-Stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis. *Blood* 2000; 95: 19-29. 1999/12/23.
  33. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9414-9418. 2009/05/28. DOI: 10.1073/pnas.0811761106.
  34. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 2008; 372: 1484-1492. 2008/09/23. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61341-0.
  35. Traer E, MacKenzie R, Snead J, et al. Blockade of JAK2-mediated extrinsic survival signals restores sensitivity of CML cells to ABL inhibitors. *Leukemia* 2012; 26: 1140-1143. 2011/11/19. DOI: 10.1038/leu.2011.325.
  36. Joos S, Kupper M, Ohl S, et al. Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* 2000; 60: 549-552. 2000/02/17.
  37. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198: 851-862. 2003/09/17. DOI: 10.1084/jem.20031074.
  38. Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13520-13525. 2008/09/04. DOI: 10.1073/pnas.0804295105.
  39. Sansone P and Bromberg J. Targeting the interleukin-6/Jak/stat pathway in human malignancies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1005-1014. 2012/02/23. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8907.
  40. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 127-140. 2011/02/02. DOI: 10.1038/nrd3264.
  41. Verstovsek S, Mesa RA, Salama ME, et al. A phase 1 study of the Janus kinase 2 (JAK2)(V617F) inhibitor, gandotinib (LY2784544), in patients with primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2017; 61: 89-95. 2017/09/22. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.08.010.
  42. Nussenzweig RH, Cortes J, Sever M, et al. Imatinib mesylate therapy for polycythemia vera: final result of a phase II study initiated in 2001. *Int J Hematol* 2009; 90: 58-63. 2009/06/02. DOI: 10.1007/s12185-009-0345-y.

43. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117-1127. 2010/09/17. DOI: 10.1056/NEJMoa1002028.
44. Shi JG, Chen X, Emm T, et al. The effect of CYP3A4 inhibition or induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered ruxolitinib (INCB018424 phosphate) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 809-818. 2011/05/24. DOI: 10.1177/0091270011405663.
45. Breccia M, Andriani A, Montanaro M, et al. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol* 2017; 96: 387-391. 2016/11/28. DOI: 10.1007/s00277-016-2884-7.
46. Lee J, Lee J, Kwok SK, et al. JAK-1 Inhibition Suppresses Interferon-Induced BAFF Production in Human Salivary Gland: Potential Therapeutic Strategy for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 2057-2066. 2018/06/22. DOI: 10.1002/art.40589.
47. Giaccone G, Sanborn RE, Waqar SN, et al. A Placebo-Controlled Phase II Study of Ruxolitinib in Combination With Pemetrexed and Cisplatin for First-Line Treatment of Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer and Systemic Inflammation. *Clin Lung Cancer* 2018; 19: e567-e574. 2018/04/24. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.016.
48. Han ES, Wen W, Dellinger TH, et al. Ruxolitinib synergistically enhances the anti-tumor activity of paclitaxel in human ovarian cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 24304-24319. 2018/06/01. DOI: 10.18632/oncotarget.24368.
49. Comen EA, Bowman RL and Kleppe M. Underlying Causes and Therapeutic Targeting of the Inflammatory Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2018; 6: 56. 2018/06/28. DOI: 10.3389/fcell.2018.00056.
50. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, et al. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018; 10: 391-402. 2018/01/11. DOI: 10.2217/imt-2017-0156.
51. MacFarlane LA and Todd DJ. Kinase inhibitors: the next generation of therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 359-368. 2014/01/28. DOI: 10.1111/1756-185X.12293.
52. Hsu L and Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 283617. 2014/06/03. DOI: 10.1155/2014/283617.
53. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1: e89790. 2016/10/05. DOI: 10.1172/jci.insight.89790.
54. Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ, et al. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2014; 371: 2537-2538. 2014/12/30. DOI: 10.1056/NEJMc1412997.
55. Wenzel J, van Holt N, Maier J, et al. JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib Controls a Case of Chilblain Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1281-1283. 2016/02/27. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.015.
56. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood* 2018; 132: 694-706. 2018/06/17. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810739.
57. Rumi E and Zibellini S. JAK inhibitors and risk of B-cell lymphomas. *Blood* 2019; 133: 2251-2253. 2019/05/28. DOI: 10.1182/blood-2019-03-900951.
58. Ma L, Clayton JR, Walgren RA, et al. Discovery and characterization of LY2784544, a small-molecule tyrosine kinase inhibitor of JAK2V617F. *Blood Cancer J* 2013; 3: e109. 2013/04/16. DOI: 10.1038/bcj.2013.6.
59. Berdeja J, Palandri F, Baer MR, et al. Phase 2 study of gandotinib (LY2784544) in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 2018; 71: 82-88. 2018/07/20. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.06.014.
60. Gunerka P, Dymek B, Stanczak A, et al. Differences in gene expression and alterations in cell cycle of acute myeloid leukemia cell lines after treatment with JAK inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2015; 765: 188-197. 2015/08/25. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.037.
61. Santos FP, Kantarjian HM, Jain N, et al. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood* 2010; 115: 1131-1136. 2009/12/17. DOI: 10.1182/blood-2009-10-246363.
62. Calcabrini C TE, Carulli G, Maffei F, Sestili P, Fimognari C. Human Leukemias, Pharmacokinetic interactions in combination therapies for acute myeloid leukemia. *Italy: SMGroup* 2016.
63. Hexner EO, Serdikoff C, Jan M, et al. Lestaurtinib (CEP701) is a JAK2 inhibitor that suppresses JAK2/STAT5 signaling and the proliferation of primary erythroid cells from patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111: 5663-5671. 2007/11/07. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083402.
64. Levis MJ. Will newer tyrosine kinase inhibitors have an impact in AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 489-494. 2010/12/07. DOI: 10.1016/j.beha.2010.09.008.
65. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 636-642. 2009/12/17. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.636.
66. Fischer T. Rethinking bioactivity of FLT3 inhibitors. *Blood* 2011; 117: 3247-3248. 2011/03/26. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334540.
67. Levis M, Allebach J, Tse KF, et al. A FLT3-targeted tyrosine kinase inhibitor is cytotoxic to leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood* 2002; 99: 3885-3891. 2002/05/16. DOI: 10.1182/blood.v99.11.3885.
68. Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, et al. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood* 2006; 108: 3262-3270. 2006/07/22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015560.
69. Kohler J, Erlenkamp G, Eberlin A, et al. Lestaurtinib inhibits histone phosphorylation and androgen-dependent gene expression in prostate cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e34973. 2012/04/26. DOI: 10.1371/journal.pone.0034973.

70. Diaz T, Navarro A, Ferrer G, et al. Lestaurtinib inhibition of the Jak/STAT signaling pathway in hodgkin lymphoma inhibits proliferation and induces apoptosis. *PLoS One* 2011; 6: e18856. 2011/05/03. DOI: 10.1371/journal.pone.0018856.
71. Furqan M, Mukhi N, Lee B, et al. Dysregulation of JAK-STAT pathway in hematological malignancies and JAK inhibitors for clinical application. *Biomark Res* 2013; 1: 5. 2013/11/21. DOI: 10.1186/2050-7771-1-5.
72. Zhang M, Xu CR, Shamiyeh E, et al. A randomized, placebo-controlled study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of the oral JAK2 inhibitor fedratinib (SAR302503) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 415-421. 2013/10/30. DOI: 10.1002/jcph.218.
73. Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015; 5: e335. 2015/08/08. DOI: 10.1038/bcj.2015.63.
74. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1: 643-651. 2015/07/17. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1590.
75. Zhang M, Xu C, Ma L, et al. Effect of food on the bioavailability and tolerability of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503): Results from two phase I studies in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015; 4: 315-321. 2016/05/04. DOI: 10.1002/cpdd.161.
76. Pitroda SP, Stack ME, Liu GF, et al. JAK2 Inhibitor SAR302503 Abrogates PD-L1 Expression and Targets Therapy-Resistant Non-small Cell Lung Cancers. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 732-739. 2018/02/23. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0667.
77. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 332-338. 2016/01/16. DOI: 10.3109/09546634.2015.1115819.
78. Mascarenhas JO, Talpaz M, Gupta V, et al. Primary analysis of a phase II open-label trial of INCB039110, a selective JAK1 inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Haematologica* 2017; 102: 327-335. 2016/10/30. DOI: 10.3324/haematol.2016.151126.
79. Buchert M, Burns CJ and Ernst M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges. *Oncogene* 2016; 35: 939-951. 2015/05/20. DOI: 10.1038/onc.2015.150.
80. Bose P, Abou Zahr A and Verstovsek S. Investigational Janus kinase inhibitors in development for myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 723-734. 2017/04/27. DOI: 10.1080/13543784.2017.1323871.
81. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 479-e114. 2013/07/09. DOI: 10.1111/vde.12047.
82. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 495-507. 2012/08/10. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.
83. Schust J, Sperl B, Hollis A, et al. Stattic: a small-molecule inhibitor of STAT3 activation and dimerization. *Chem Biol* 2006; 13: 1235-1242. 2006/11/23. DOI: 10.1016/j.chembiol.2006.09.018.
84. Hayakawa F, Sugimoto K, Harada Y, et al. A novel STAT inhibitor, OPB-31121, has a significant antitumor effect on leukemia with STAT-addictive oncokinasases. *Blood Cancer J* 2013; 3: e166. 2013/12/03. DOI: 10.1038/bcj.2013.63.
85. Lewis KM, Bharadwaj U, Eckols TK, et al. Small-molecule targeting of signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 to treat non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 90: 182-190. 2015/09/28. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.09.014.
86. Mackenzie GG, Huang L, Alston N, et al. Targeting mitochondrial STAT3 with the novel phospho-valproic acid (MDC-1112) inhibits pancreatic cancer growth in mice. *PLoS One* 2013; 8: e61532. 2013/05/08. DOI: 10.1371/journal.pone.0061532.
87. Shitara K, Yodo Y and Iino S. A Phase I Study of Napabucasin Plus Paclitaxel for Japanese Patients With Advanced/Recurrent Gastric Cancer. *In Vivo* 2019; 33: 933-937. 2019/04/28. DOI: 10.21873/invivo.11561.
88. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1872-1885. 2014/05/14. DOI: 10.1093/rheumatology/keu172.
89. Kotyla PJ. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7492904. 2018/06/05. DOI: 10.1155/2018/7492904.
90. Strober B, Buonanno M, Clark JD, et al. Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol* 2013; 169: 992-999. 2013/07/17. DOI: 10.1111/bjd.12517.

# FÜZYON PROTEİNLERİNİN İNHİBİSYONUNU SAĞLAYAN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI (BCR-ABL, ALK, RET, ROS1)

# 13.

## BÖLÜM

Sezai TUNÇ<sup>1</sup>

## A.BCR-ABL İNHİBİTÖRLERİ

### 1.İmatinib Mesilat

BCR-ABL proteininin ATP bağlama bölgesini ve çok sayıda başka tirozin kinazı inhibe eden bir fenilaminopirimidin metansülfonat bileşimidir. Bu ATP bağlanma bölgesine bağlanmayı takiben substrat fosforilasyonunun inhibisyonu gerçekleşir. BCR-ABL, trombositlerden türetilmiş büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ve c-Kit için diğer reseptör tirozin kinazları inhibe eder (1). İmatinib mesilat, kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia (Ph) kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph + ALL), PDGFR gen rearanjmanı ile ilişkili miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar (MDS/MPD) ve c-kit (CD117) ekspresyon eden gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde kullanılmaktadır (2-4). Oral tedavi dozu hastalık durumuna göre 400 ile 800 mg arasında değişmektedir. Oral biyoyararlanımı neredeyse %100'dür. Albümin ve  $\alpha$ 1-asit glikoprotein dahil olmak üzere plazma proteinlerine %95 oranında bağlanmaktadır. Ana ilacın yarı ömrü 18-20 saat, ana metaboliti olan n-desmetilin yarı ömrü ise 40 saat civarındadır (5). Bulantı, kusma, geçici ayak bileği ve periorbital ödem, kas ağrıları, kardiyotoksikite, konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, asit, pulmoner ödem, kilo alımı, ishal, miyelosupresyon ve serum transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler görülebilir (5-8).

### 2.Dasatinib

Dasatinib, BCR-ABL kinaz, Src kinaz ailesi (Src, Lck, Yes, Fyn), PDGFR- $\beta$  ve c-Kit'i güçlü olarak inhibe eden bir ilaçtır (9). ABL kinaz bölgesinin aktif ve inaktif konformasyonlarına bağlanması ve BCR-ABL mutasyonlarından kaynaklanan imatinib direncinin üstesinden gelmesi açısından imatinibden farklıdır (9,10). Erişkin ve çocuk hastalarda; Ph kromozomu pozitif KML ve ALL'de birinci basamakta ya da önceki tedaviye direnç veya intolerans durumunda kullanılır (11,12). Ayrıca GİST tedavisinde kullanım endikasyonu mevcuttur. Hastalık durumuna göre 100 mg ve 140 mg dozunda oral yoldan verilir. Dasatinib iyi bir oral biyoyararlanıma sahiptir. Oral uygulamayı takiben hızla emilir. En yüksek plazma konsantrasyonları 30 dakika ile 6 saat arasında gözlemlenir (13,14). Ekstravasküler alanda geniş dağılıma sahiptir (15). Ana ilaç ve aktif metaboliti plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanır. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i 10 gün içinde dışkı ile atılır. Ana ilacın yarılanma ömrü 3-5 saat arasındadır (14). Miyelosupresyon, trombosit disfonksiyonu, kanama, sıvı tutulmasına bağlı plevral efüzyon, periferik ödem, ishal, bulantı, kusma, yorgunluk, iştahsızlık ve pulmoner hipertansiyon gibi yan etkiler görülebilir (14,16,17,18).

### 3.Nilotinib

Nilotinib fenilaminopirimidin türevidir olup, BCR-ABL, c-Kit ve PDGFR gibi kinazları inhibe eden ikinci nesil bir tirozin kinaz inhibitörüdür

<sup>1</sup> Ar. Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji B.D. tuncsezai@gmail.com ORCID ID: 00000002-4972-9367

metabolize edilen birincil aktif metabolitini üretir. Sunitinib ve birincil aktif metabolitinin yarılanma ömürleri sırasıyla yaklaşık 40-60 saat ve 80-110 saattir. Sunitinib kullanımı ile hipertansiyon, ciltte sarı renk değişikliği, kanama, yorgunluk, asteni, hepatotoksisite, ishal, stomatit, tat değişiklikleri, karın ağrısı, miyelosupresyon, sol ventrikül disfonksiyonu, adrenal yetmezlik, hipotiroidi ve trombotik mikroanjyopati gibi yan etkiler görülebilir (98).

## 6. Regorafenib

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörlerini (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini (PDGFR- $\alpha$ , PDGFR-) ve Tie-2'yi, C-Kit, RET, RAF-1 ve BRAF gibi onkojenik kinazları, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerini (FGFR-1, FGFR-2) inhibe eder (99,100). KRAS yaban tip metastatik kolorektal kanserde floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan bazlı kemoterapi ile beraber en az bir anti-VEGF veya anti-EGFR tedavisini takiben, önceden imatinib ve sunitinib tedavisi alan lokal ileri, unrezektabl ya da metastatik GİST tedavisinde ve sorafenib tedavisi sonrası hepatoselüler karsinom tedavisinde kullanım endikasyonu mevcuttur (100-103). Önerilen doz 160 mg/gündür. Oral alındıktan sonra hızla emilir. Pik plazma seviyelerine ortalama 4 saatlik bir sürede ulaşılır. Yüksek yağ içeriğine sahip yiyecekler ilacın oral biyoyararlanımını %48 oranında arttırır. Plazma proteinlerine %99.5 oranında bağlanır. Karaciğerde başlıca CYP3A4 ve UGT1A9 tarafından metabolize edilir. Dolaşımdaki ana metabolitler, her ikisi de ana ilaçla benzer biyolojik aktiviteye sahip olan M-2 (N-oksit) ve M-5 (N-oksit ve N-desmetil)'tir. Uygulanan ilacın yaklaşık %71'i dışkı ile (%47'si ana formda ve %24'ü metabolit olarak) ve %19'u ise idrarla atılır. Regorafenib'in yarılanma ömrü 28 saat; M-2 ve M-5 metabolitlerinin yarılanma ömürleri ise sırasıyla yaklaşık 25 ve 51 saattir. Regorafenib tedavisi ile hipertansiyon, ishal, bulantı, iştahsızlık, yorgunluk, asteni, oral mukozit, döküntü, ve hepatotoksisite gibi yan etkiler görülebilir (101).

## 7.Selperkatinib

Selperkatinib, RET kinazın direkt bir inhibitörüdür. Selperkatinibin ayrıca klinik olarak VE-

GFR1, VEGFR3, FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 dahil olmak üzere diğer tirozin kinaz reseptörlerini de inhibe ettiği bildirilmiştir. İleri evre, RET füzyonu pozitif KHDAK'de, sistemik tedaviye ihtiyaç duyan RET mutasyonu pozitif 12 yaş ve üstü ileri evre medüller tiroid kanseri ve radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermeyen veya radyoaktif iyot tedavisi için uygun olmayan RET füzyonu pozitif sistemik tedavi gerektiren 12 yaş ve üzerindeki RET füzyon pozitif ileri evre tiroid kanseri tedavisinde kullanılır. Önerilen selperkatinib dozu 50 kg'ın altındaki hastalar için 120 mg ve 50 kg veya üzeri hastalar için 160 mg'dır (104). Plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır. Selpercatinib, ağırlıklı olarak karaciğerde CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı bireylerde 32 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Hipertansiyon, ishal, dispne ve uzamış QT gibi yan etkiler görülebilir (104).

## 8.Pralsetinib

RET füzyon genine karşı oldukça sensitif ve spesifik tirozin kinaz inhibitörüdür. Pralsetinib, ilerlemiş veya metastatik RET mutant medüller tiroid kanseri (MTC) ve RET füzyon pozitif tiroid kanserli hastaların tedavisi için geliştirilmiş oral seçici bir RET kinaz inhibitörüdür. Ayrıca RET füzyon pozitif KHDAK tedavisinde tedavi onayı mevcuttur. Yan etkilerin çoğu grade 1 veya 2 düzeyinde ve hafiftir. Anemi (%33), artmış alanin aminotransferaz (%26), artmış aspartat aminotransferaz (%33), lökopeni (%33), hipertansiyon (%30), hiperfosfatemi (%19) ve nötropeni (%19) gibi yan etkiler görülebilir (105,106).

## KAYNAKÇA

1. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996;56:100-104.
2. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 36:263.
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376:917.
4. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472.
5. Imatinib [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation; 2016.
6. Pulido EG, Riquelme A, Ballesteros J, Vaz MA. Congestive heart failure in a 77-year-old woman receiving

- adjuvant treatment with imatinib for a large gastric gastrointestinal stromal tumour. *Anticancer Drugs*. 2012;23(Suppl):S15-S17.
7. Ran HH, Zhang R, Lu XC, Yang B, Fan H, Zhu HL. Imatinib-induced decompensated heart failure in an elderly patient with chronic myeloid leukemia: case report and literature review. *J Geriatr Cardiol*. 2012;9:411-414.
  8. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinuzzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol*. 2010;145:148-150.
  9. Donato NJ, Wu JY, Stapley J, et al. BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood*. 2003;101:690-698.
  10. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al. Discovery of *N*-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem*. 2004;47:6658-6661.
  11. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:3204.
  12. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007; 110:2309.
  13. Demetri GD, Lo Russo P, MacPherson IR, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6232-6240.
  14. *Dasatinib [package insert]*. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2017.
  15. Christopher LJ, Cui D, Wu C, et al. Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:1357-1364.
  16. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260-2270.
  17. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340.
  18. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114:261-263.
  19. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7:129-141.
  20. Manley PW, Cowan-Jacob SW, Mestan J. Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1754:3-13.
  21. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26:2197.
  22. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2013; 121:3703.
  23. Nilotinib [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2012.
  24. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354:2542-2551.
  25. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251-2259.
  26. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044-1054.
  27. Boschelli DH, Ye F, Wang YD, et al. Optimization of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles as potent inhibitors of Src kinase activity. *J Med Chem*. 2001;44:3965-3977.
  28. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2014; 123:1309.
  29. Hsyu PH, Mould DR, Abbas R, Amantea M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of bosutinib. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29:441-448.
  30. Bosutinib [package insert]. New York, NY: Pfizer Labs; 2012.
  31. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118:4567-4576.
  32. Abbas R, Hug BA, Leister C, Gaaloul ME, Chalon S, Sonnichsen D. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69:221-227.
  33. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015;168:69-81.
  34. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res*. 2006;66:5790-5797.
  35. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16:401-412.
  36. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; 132:393.

37. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367:2075-2088.
38. *Ponatinib [package insert]*. Cambridge, MA: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 2017.
39. Ye YE, Woodward CN, Narasimhan NI. Absorption, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]ponatinib after a single oral dose in humans. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79:507-518.
40. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566.
41. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007;131(6):1190-1203.
42. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(9):3143-3149.
43. Togashi Y, Soda M, Sakata S, et al. KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS One*. 2012;7(2):e31323.
44. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-4253.
45. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1105-1111.
46. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2251.
47. Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13:1717.
48. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):e443-445
49. Metro G, Lunardi G, Floridi P, et al. CSF concentration of crizotinib in two ALK-positive non-small-cell lung cancer patients with CNS metastases deriving clinical benefit from treatment. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e26-27.
50. Katayama R, Sakashita T, Yanagitani N, et al. P-glycoprotein mediates ceritinib resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *EBio-Medicine*. 2016;3:54-66.
51. Dagogo-Jack I, Shaw AT, Riely GJ. Optimizing treatment for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):625-633.
52. Kim TM, Scagliotti G, Crino L, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. *Ann Oncol* 2016; 27S: ESMO #LBA42\_PR.
53. Mok TSK, Crino L, Felip E, et al. The accelerated path of ceritinib: translating pre-clinical development into clinical efficacy. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:181-189.
54. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1189-1197.
55. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-929.
56. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2613-2618.
57. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2866-2873.
58. Chu E, Devita V.T, et al. Physicians cancer chemotherapy drug manual. Jones & Bartlett Learning an Ascend Learning Company. Burlington 2019:23-24.
59. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res*. 2015;21(10):2227-2235.
60. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):234-242.
61. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661-668.
62. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(5):1023-1028.
63. Chu E, Devita V.T, et al. Physicians cancer chemotherapy drug manual. Jones & Bartlett Learning an Ascend Learning Company. Burlington 2019:83.
64. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490-2498.
65. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1683-1696.
66. Passaro A, Lazzari C, Karachaliou N, et al. Personalized treatment in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: from bench to clinical practice. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6361-6376.
67. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov*. 2017;7(2):137-155.

68. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-1133.
69. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl; abstr 9009).
70. Horn L, Infante JR, Reckamp KL, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a first-in-human phase I/II, multicenter study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2771-2779. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2398
71. Fang W, Ma Y, Huang J, et al. Ensartinib (X-396), a second-generation ALK TKI, in Chinese ALK-positive non-small cell lung cancer: a phase I, dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 15):e21122. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21122
72. Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive, non-small-cell lung cancer: a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):45-53. doi:10.1016/S2213-2600(19)30252-8.
73. TP Therapeutics Announces Updated Interim Phase 1 Data with Repotrectinib (TPX-0005) in ROS1 Fusion-positive NSCLC to be Presented at World Conference on Lung Cancer. Business Wire web site. <https://www.businesswire.com/news/home/20180905005355/en/TP-Therapeutics-Announces-Updated-Interim-Phase-1>. Published Sept. 5, 2018. Accessed Sept. 23, 2018.
74. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist.* 2013;18(7):865-875.
75. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2016;388(10048):1012-1024.
76. Zhu VW, Upadhyay D, Schrock AB, Gowen K, Ali SM, Ou SH. TPD52L1-ROS1, a new ROS1 fusion variant in lung adenocarcinoma identified by comprehensive genomic profiling. *Lung Cancer.* 2016;97:48-50.
77. Farago AF, Le LP, Zheng Z, et al. Durable clinical response to entrectinib in NTRK1-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1670-1674.
78. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-409.
79. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 2012;18(3):382-384.
80. Yakes FM, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298-2308.
81. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17: 917-27.
82. George DJ, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist.* 2019;24:1-5.
83. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54-63.
84. Lacy SA, DR Miles, LT Nguyen, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(5):477-491.
85. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-927.
86. Gule MK, Chen Y, Sano D, Frederick MJ, Zhou G, Zhao M, et al. Targeted therapy of VEGFR2 and EGFR significantly inhibits growth of anaplastic thyroid cancer in an orthotopic murine model. *Clin Cancer Res* 2011;62:4645-55.
87. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:767.
88. Chu E, Devita V.T, et al. *Physicians cancer chemotherapy drug manual.* Jones & Bartlett Learning an Ascend Learning Company. Burlington. 2019:460-462.
89. Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-630.
90. Motzer RJ, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1473-1482.
91. Sherman SI, et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol.* 2011;9(15\_suppl):5503-5503.
92. Hussein Z, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lenvatinib, an orally active, small-molecule, multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42(6):903-914
93. Goodman VL, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(5):1367-1373.
94. Motzer RJ et al., Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-3590.
95. Ravaud A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-2254.
96. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329-1338.
97. Raymond E, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-513.



98. Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124.
99. Wilhelm SM, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129(1):245-255.
100. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 381(9863):295-302.
101. Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-312.
102. Li J, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-629.
103. Bruix J, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
104. FDA Approves First Therapy for Patients with Lung and Thyroid Cancers with a Certain Genetic Mutation or Fusion. [fda.gov](http://fda.gov) - 08 May 2020.
105. Blueprint Medicines announces submission of New Drug Application to FDA for pralsetinib for the treatment of advanced ret mutant and ret fusion-positive thyroid cancers. News release. Blueprint Medicines, Inc. July 1, 2020. Accessed July 1, 2020. <https://bit.ly/2N-JXn4z>.
106. Subbiah V, Hu MH, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol.* 2020: 38 (suppl; abstr 109). doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.109

# POLİ ADP-RİBOZ POLİMERAZ (PARP) İNHİBİTÖRLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

# 14.

## BÖLÜM

Yakup ERGÜN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

DNA onarım mekanizmaları genomun stabilizasyonunda önemli role sahip olup bu mekanizmalarda meydana gelen mutasyonlar kanser oluşumunda büyük rol oynamaktadır. Kanser oluşumunu engelleyen DNA onarım mekanizmaları kanser hücresi oluşuktan sonra kanser hücreleri tarafından da kullanılmaya başlanır. Tümör DNA'sında oluşan hasar onarırsa tümör canlılığını korumaya devam eder. Bu nedenle DNA'da ki hasar onarımının engellenmesi kanser tedavisinde yeni bir tedavi alanı oluşturmuştur.

Normal hücrelerde <sup>(1)</sup> DNA'da tek veya çift sarmallı hasarlar oluşunca bunlara özgü onarım mekanizmaları devreye girer. Tek sarmal DNA kırıklarında baz eksizyon onarımı (BER), nükleotid eksizyon onarımı (NER), mismatch eksizyon onarımı (MER) yolları, çift sarmallı DNA kırıklarında ise homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (HOUB) yolları <sup>(2)</sup> rol oynamaktadır.

HR'de görev alan BRCA-1 ve 2 <sup>(3)</sup> gibi tümör baskılayıcı genler DNA hasar onarımında rol oynayan çok önemli iki gendir. Poli ADP-riboz polimerazlar (PARP) <sup>(4)</sup> ise 18 proteinden oluşan geniş bir enzim ailesidir. PARP-1 ve PARP-2, tek sarmal hasarlarında aktive olup DNA onarım kompleksinin oluşumunu başlatan iki temel enzimdir. 2005 yılında yayınlanan iki çalışmada <sup>(5,6)</sup> BRCA-1 veya 2'den yoksun olan hücrelerin PARP inhibitörlerine duyarlı olduğu gösterildi. Bu inhibitörlerin neden olduğu DNA kusurları HR başta olmak üzere

diğer DNA onarım yolları ile onarılabildiğinden, PARP inhibisyonu tek başına öldürücü değildir. Ancak BRCA-1 veya 2 eksikliğinde (mutasyon) HR işlevi yerine getirilemez <sup>(7)</sup> ve böylelikle DNA hasarı onarılamayıp hücre ölümüne neden olur. Bu mekanizmalar ışığında 2014 yılında FDA tarafından onaylanan ilk PARP inhibitörü olan olaparib <sup>(8)</sup> ile PARP inhibitörleri klinik kullanıma girmiş oldu.

### PARP ENZİMLERİNİN YAPISI VE İŞLEVİ

PARP enzim ailesi <sup>(4)</sup> 18 proteinden oluşmakta olup bunlardan en önemlileri PARP-1 ve PARP-2 enzimleridir. PARP-1 ve PARP-2, DNA hasarı ile aktive olan ve tek sarmal kırıklarını BER gibi yollarla <sup>(9)</sup> onarmaya çalışan enzimlerdir. DNA'ya bağlı olmayan PARP enzimleri oto-inhibitör mekanizmalar sayesinde inaktif halde beklemektedir. DNA ipliği kırıldığında, PARP enziminde bulunan çinko parmak alanları hasarlı DNA bölgelelerini tanıyıp buralara bağlanır. Bağlanma sonrası aktive olan PARP, PARilasyon <sup>(10)</sup> adı verilen nikotinamid adenin dinükleotidden (NAD<sup>+</sup>) uzun poli ADP-riboz (PAR) üretimini gerçekleştirir. PARilasyon sonucu oluşan PAR'lar alıcı proteinlere aktarılır. Çekirdek histonlarının PARilasyonu negatif bir yük oluşturarak transkripsiyon proteinlerinin hasarlı bölgeye toplanmasına yol açar ve böylelikle DNA onarım kompleksi <sup>(11)</sup> oluşumu başlamış olur. DNA onarım proteinleri hasarlı bölgeye toplandıkça PAR glikohidrolazlar (PARG) aktive olup PARP enzimlerini DNA bağlanma

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Batman Bölge Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji, dr.yakupergun@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-4784-6743

Yorgunluk, tüm PARP inhibitörleri için neredeyse evrensel bir toksisite olup sınıf yan etkisi gibi görünmektedir. Hastaların yaklaşık %70'inde yorgunluk görülmektedir.

Hematolojik toksisiteler <sup>(60)</sup> PARP inhibitörü kullanımında sık görülen diğer bir sınıf yan etkidir. Hematolojik toksisiteler genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve birkaç ay içerisinde düzelme eğilimindedir. Hematolojik toksisiteler arasında en sık görüleni anemidir. Tüm derecelerde anemi yaklaşık %50 oranında görülürken, grade 3/4 anemi %20-25 hastada izlenmektedir. PARP inhibitörlerinin anemi yan etkisinin PARP-2 inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan prelinik bir çalışmada <sup>(61)</sup> PARP-2 inhibisyonunun eritroid progenitor hücre farklılaşmasını bozduğu ve eritrosit ömrünü kısalttığı gösterildi. Nötropeni anemiye göre daha az görülmekte olup grade 3/4 nötropeni olaparib <sup>(22)</sup> ve rucaparib <sup>(29)</sup> ile %5-7 arasında iken niraparibte <sup>(31)</sup> bu oran %20 civarındadır. Trombositopenide nötropeniye benzer şekilde niraparib kullananlarda daha fazla görülmektedir. Grade 3/4 trombositopeni olaparib ve rucaparib ile %1-5 arasında iken niraparib ile %34 oranında görülmektedir. Niraparibin trombositopeni yan etkisinin yüksekliği nedeniyle niraparib dozu <sup>(62)</sup> başlangıç trombosit değeri ve kiloya göre ayarlanmalıdır. Niraparib alan hastalarda ilk ay haftalık daha sonra aylık hemogram kontrolü önerilirken, diğer PARP inhibitörlerinde aylık hemogram kontrolü önerilmektedir.

PARP inhibitörlerinin diğer önemli bir yan etkisi serum kreatinin artışıdır. ARIEL3 çalışmasında <sup>(29)</sup> rucaparib alan hastaların %15'inde kreatinin artışı izlendi. MATE1 ve MATE2-K renal transport proteinleri kreatinin sekresyonunda rol oynamakta olup rucaparib bu proteinleri inhibe ettiğinden kreatinin artışı izlenmektedir. SOLO2 çalışmasında <sup>(22)</sup> ise olaparib alan hastaların %11'inde grade 1/2 kreatinin artışı izlenmiş olup grade 3 ve üzeri yan etki saptanmadı. Kreatinin artışı gerçek bir böbrek yetmezliğini yansıtmayabilir. Uzmanlar, kreatinin artışı olan bir hastada böbrek yetmezliğinin tespiti için radyonüklid ajan kullanarak GFR ölçmeyi önermektedir.

PARP inhibitörleriyle ilgili yaygın görülen diğer yan etkiler ise özellikle rucaparib alan hastalarda izlenen kolesterol yüksekliği ve karaciğer en-

zim yüksekliğidir. Kolesterol yüksekliği saptanan hastalara gerekirse statin başlanmalıdır. Bir diğer yan etki olan kardiyotoksiste özellikle niraparib <sup>(60)</sup> alan hastalarda gözlenmiştir. NOVA çalışmasında <sup>(31)</sup> niraparib alan hastaların %19'unda hipertansiyon, %10'unda çarpıntı görüldü. Özellikle niraparib alan hastalarda periyodik olarak tansiyon ve kalp hızı takibi önerilmektedir.

Çok nadirde olsa PARP inhibitörü alan hastalarda myelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi <sup>(60)</sup> gibi ikincil maligniteler bildirilmiştir. Ancak ikincil malignite gelişen vakaların tümü daha önceden platin bazlı kemoterapi veya DNA hasarı yapan başka bir ilaç aldığından ikincil malignitelerin nedeninin spesifik olarak PARP inhibitörleri olduğunu söylemek zordur. Yine de bu konuda dikkatli olmak gereklidir.

Hayvan çalışmalarında <sup>(60)</sup> PARP inhibitörlerinin fetal toksisiteye neden olduğu gösterildiğinden hamilelik sırasında PARP inhibitörü kullanımından kaçınılmalıdır. Üreme çağındaki kadınlara PARP inhibitörünün son dozundan 6 ay sonrasına kadar etkili bir doğum kontrolü yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. PARP inhibitörlerinin anne sütüne geçip geçmediğiyle ilgili veri mevcut değil, ancak potansiyel ciddi yan etkiler nedeniyle emziren kadınlar tedavi sırasında ve ilacın son dozundan 2-4 hafta sonrasına kadar emzirmemelidir.

## SONUÇ

PARP inhibitörleri son yıllarda onkoloji pratiğinde yer edinmiş potent DNA onarım inhibitörleridir. Başta over kanseri olmak üzere, meme kanseri, pankreas kanseri ve prostat kanserinde onaylanmışlardır. Etki ve direnç mekanizmaları daha iyi anlaşıldıkça daha uygun sıralı tedaviler ve kombinasyon tedavileri gündeme gelecektir.

## KAYNAKÇA

1. Jalal S, Earley JN, Turchi JJ. DNA repair: from genome maintenance to biomarker and therapeutic target. Clin Cancer Res. 2011;17(22):6973-6984. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0761
2. Yi M, Dong B, Qin S, Chu Q, Wu K, Luo S. Advances and perspectives of PARP inhibitors. Exp Hematol Oncol. 2019;8:29. Doi: 10.1186/s40164-019-0154-9
3. Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, et al. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. Prz Menopauzalny. 2016;15(4):215-219. Doi: 10.5114/pm.2016.65667

4. Amé JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004;26(8):882-893. Doi: 10.1002/bies.20085
5. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-921. Doi: 10.1038/nature03445
6. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035): 913-917. Doi: 10.1038/nature03443
7. Mateo J, Lord CJ, Serra V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1437-1447. Doi: 10.1093/annonc/mdz192
8. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(19):4257-4261. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0887
9. Plummer ER, Calvert H. Targeting poly(ADP-ribose) polymerase: a two-armed strategy for cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2007;13(21):6252-6256. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0617
10. Takebe N, Quinn M, Grupta G, et al. (2019). Targeting Cell Survival Pathways to Enhance Response to Chemotherapy. Chapter 11 - PARP Inhibition to Enhance Response to Chemotherapy. Massachusetts: Academic Press.
11. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Front Oncol*. 2013;3:290. Doi: 10.3389/fonc.2013.00290
12. Langelier MF, Eisemann T, Riccio AA, et al. PARP family enzymes: regulation and catalysis of the poly(ADP-ribose) posttranslational modification. *Curr Opin Struct Biol*. 2018;53:187-198. Doi: 10.1016/j.sbi.2018.11.002
13. Sodhi RK, Singh N, Jaggi AS. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) and its therapeutic implications. *Vascul Pharmacol*. 2010;53(3-4):77-87. Doi: 10.1016/j.vph.2010.06.003
14. McCann KE. Poly-ADP-ribosyl-polymerase inhibitor resistance mechanisms and their therapeutic implications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(1):12-17. Doi: 10.1097/GCO.0000000000000517
15. Jiang X, Li X, Li W, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2303-2313. Doi: 10.1111/jcmm.14133
16. Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(8):3406-3411. Doi: 10.1073/pnas.1013715108
17. Ménissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. *EMBO J*. 2003;22(9):2255-2263. Doi: 10.1093/emboj/cdg206
18. Hopkins TA, Shi Y, Rodriguez LE, et al. Mechanistic Dissection of PARP1 Trapping and the Impact on In Vivo Tolerability and Efficacy of PARP Inhibitors. *Mol Cancer Res*. 2015;13(11):1465-1477. Doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0191-T
19. Matsumoto K, Nishimura M, Onoe T, et al. PARP inhibitors for BRCA wild type ovarian cancer; gene alterations, homologous recombination deficiency and combination therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(8):703-707. Doi: 10.1093/jjco/hyz090
20. Shannon N, Larissa A, Robert L. (2016). Targeted Therapy and Molecular Genetics- Part III Targeted Therapy in Solid Tumors- Ovarian Cancer. New Jersey: John Wiley & Sons.
21. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):199-203. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.020
22. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-1284. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
23. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505. Doi: 10.1056/NEJMoa1810858
24. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700]. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533. Doi: 10.1056/NEJMoa1706450
25. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. Doi: 10.1056/NEJMoa1903387
26. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102. Doi: 10.1056/NEJMoa1911440
27. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4095-4106. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2796
28. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:75-87. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
29. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1949-1961. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
30. Food and Drug Administration (2020). FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. (11/08/2020 tarihinde <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-rucaparib-brca-mutated-metasta>)

- tic-castration-resistant-prostate adresinden ulaşılmıştır).
31. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164. Doi: 10.1056/NEJMoa1611310
  32. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402. Doi: 10.1056/NEJMoa1910962
  33. Food and Drug Administration (2020). FDA approves niraparib for first-line maintenance of advanced ovarian cancer. (11/08/2020 tarihinde [https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-niraparib-first-line-maintenance-advanced-ovarian-cancer#:~:text=On%20April%2029%2C%202020%2C%20the,%2Dline%20platinum%2Dbased%20chemotherapy](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-niraparib-first-line-maintenance-advanced-ovarian-cancer#:~:text=On%20April%2029%2C%202020%2C%20the,%2Dline%20platinum%2Dbased%20chemotherapy adresinden ulaşılmıştır) adresinden ulaşılmıştır).
  34. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(6):620-629. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1250
  35. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-763. Doi: 10.1056/NEJMoa1802905
  36. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib in germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from randomized phase 3 EMBRACA trial. Presented at: the 2020 AACR virtual annual meeting of the American Association for Cancer Research; April 27-28, 2020. Abstract CT071.
  37. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):386-391. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.042
  38. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403-2415. Doi: 10.1056/NEJMoa1909707
  39. Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem Biophys Res Commun.* 1963;11:39-43. Doi: 10.1016/0006-291x(63)90024-x
  40. Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, Shall S. (ADP-ribose)<sub>n</sub> participates in DNA excision repair. *Nature.* 1980;283(5747):593-596. Doi: 10.1038/283593a0
  41. Maag D, Solomon L, Hopkins T, et al. Rationale for the combination of veliparib with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(15\_suppl):2556. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.2556
  42. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-615. Doi: 10.1038/nature10166
  43. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):87-97. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0
  44. Stewart RA, Pilié PG, Yap TA. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations. *Cancer Res.* 2018;78(24):6717-6725. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2652
  45. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355(6330):1152-1158. Doi: 10.1126/science.aam7344
  46. Sen T, Rodriguez BL, Chen L, et al. Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(5):646-661. Doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1020
  47. Karzai F, VanderWeele D, Madan RA, et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):141. Doi: 10.1186/s40425-018-0463-2
  48. Hirte H, Lheureux S, Fleming GF, et al. A phase 2 study of cediranib in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: a trial of the princess margaret, chicago and california phase II consortia. *Gynecol Oncol.* 2015;138:55-61. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.009
  49. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1207-1214. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70391-2
  50. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-2428. Doi: 10.1056/NEJMoa1911361
  51. Mweempwa A, Wilson MK. Mechanisms of resistance to PARP inhibitors - an evolving challenge in oncology. *Cancer Drug Resist* 2019;2:608-617. Doi: 10.20517/cdr.2019.50
  52. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC, et al. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3008-3015. Doi: 10.1200/JCO.2010.34.2980
  53. Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, et al. Secondary somatic mutations restoring RAD51C and RAD51D associated with acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov* 2017;7:984-998. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0419
  54. Peng G, Chun-Jen Lin C, Mo W, et al. Genome-wide transcriptome profiling of homologous recombination DNA repair. *Nat Commun* 2014;5:3361. Doi: 10.1038/ncomms4361
  55. Du Y, Yamaguchi H, Wei Y, et al. Blocking c-Met-mediated PARP1 phosphorylation enhances anti-tumor effects of PARP inhibitors. *Nat Med.* 2016;22(2):194-201. Doi: 10.1038/nm.4032
  56. Gogola E, Duarte AA, de Ruiter JR, et al. Selective loss of PARG restores parylation and counteracts PARP inhibitor-mediated synthetic lethality. *Cancer Cell* 2018;33:1078-93.e12. Doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.008

57. Choi YE, Meghani K, Brault ME, et al. Platinum and PARP Inhibitor Resistance Due to Overexpression of MicroRNA-622 in BRCA1-Mutant Ovarian Cancer. *Cell Rep.* 2016;14(3):429-439. Doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.046
58. Durmus S, Sparidans RW, van Esch A, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-GP/ABCB1) restrict oral availability and brain accumulation of the PARP inhibitor rucaparib (AG-014699). *Pharm Res.* 2015;32(1):37-46. Doi: 10.1007/s11095-014-1442-z
59. Vaidyanathan A, Sawers L, Gannon AL, et al. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *Br J Cancer.* 2016;115(4):431-441. Doi: 10.1038/bjc.2016.203
60. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e15-e28. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30786-1
61. Farrés J, Llacuna L, Martin-Caballero J, et al. PARP-2 sustains erythropoiesis in mice by limiting replicative stress in erythroid progenitors. *Cell Death Differ.* 2015;22(7):1144-1157. Doi: 10.1038/cdd.2014.202
62. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1784-1792. Doi: 10.1093/annonc/mdy181

# SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİSYONU SAĞLAYAN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

# 15.

## BÖLÜM

Nazan DEMİR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hormon reseptörü (HR) pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif ileri evre meme kanserli hastalar, meme kanserinde en sık görülen alt grubu oluşturmaktadır.<sup>(1)</sup> Bu hastaların önemli bir kısmında adjuvan tedavi sonrasında relaps görülebilmektedir. Östrojenin HR+ meme kanseri etiolojisindeki yeri anlaşıldığından beri, anti-östrojen ajanlar tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen), selektif östrojen reseptör down regülatörleri (fulvestrant), aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, ekzemestan) uzun süredir bu amaçla kullanılmaktadır. Siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörlerinin, endokrin tedavilerle kombinasyonu HR+, HER2- ileri evre hastalıkta yeniliklere yol açmıştır. Bu bölümde, ülkemizde de kullanımda olan CDK4/6 inhibitörlerinin etki mekanizması, etkinliği, güvenilirliği, kullanım şekilleri, yan etkileri vb. detaylardan bilimsel veriler ışığında bahsedilecektir.

### SİKLİN BAĞIMLI KİNAZLARIN ETKİ MEKANİZMASI

**Protein kinazlar**, proteinleri ATP fosforilasyonu ile aktive ya da inhibe eden enzimlerdir. **Siklin bağımlı kinazlar (CDK)** ise hücre siklusunu düzenlemedeki rolleriyle ilk keşfedilen protein kinazlardır. Hücre siklusuna boyunca hücre içinde aynı konsantrasyonda bulunurlar ve aktive olabilmeleri için sikline bağlanmaları gereklidir. **Siklinler**, protein kinazların aktive olabilmeleri

için bağlandıkları protein yapıda moleküllerdir. Tüm siklinler kontrol ettikleri hücre siklusuna spesifikler ve kullanıldıktan sonra hızlıca indirgenirler. Hücre bölünmesinin sorunsuz bir şekilde tamamlanabilmesi için hücre siklusundaki geçiş yerlerini CDK'ler ile birlikte kontrol ederler. Bu önemli kontrol noktalarından birisi de siklin D ve CDK4/6 kontrolünde bulunan G1 S fazı geçişidir.

CDK4 ve CDK6'nın primer hedefi retinoblastoma (Rb1) tümör supresor proteinidir. Siklin D ile birleşerek aktive olan CDK4/6, Rb1 proteininin fosforilasyonuna ve böylelikle inaktivasyonuna neden olur. Bir tümör supresor protein olan Rb1'in inhibisyonuyla, E2F transkripsiyon faktörü ailesi üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar ve hücreyi doğrudan bölünmesi için siklusa sokar. (Şekil-1) Preklinik çalışmalarda östrojen reseptör (ER) sinyalizasyonunun, ER pozitif meme kanserli hastalarda hücre siklusunu inhibisyonuna karşı gelişen direnç mekanizmalarından biri olduğu anlaşılmıştır.<sup>(2)</sup> Bu nedenle çalışmalarda anti-östrojen tedavinin CDK4/6 inhibitörleriyle kombinasyonu denenmiştir. CDK4/6 inhibisyonu, Rb1'in hipofosforilasyonuna ve bu sayede duyarlı hücrelerde hücre siklusunun G1 fazında durmasına neden olur.<sup>(2)</sup> (Şekil-2)

Palbosiklib ile ribosiklib benzer yapıya sahip moleküllerken, abemasiklib CDK4/siklin D1 kompleksi için CDK6'ya göre daha yüksek selektiviteye sahiptir.<sup>(3)</sup>

<sup>1</sup> Ar. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji, nznadr@yahoo.com.tr ORCID iD: 0000-0002-2177-7260

**Tablo-2: HR+/HER2- ileri evre meme kansinomu hastalarda CDK4/6 inhibitörleriyle yapılan klinik çalışma verilerinin özeti.**

Basamak	Faz	Çalışma Adı	Menopoz Durumu	Çalışma Kolları	Medyan PFS (Ay) (±0.05)	Medyan OS (Ay) (±0.05)
1.Basamak	II	PALOMA-1 / TRIO-18	PostM.	Palbosiklib+Letrozole karşı Letrozol	20.2 / 10.2	37.5 / 34.5
	III	PALOMA-2	PostM.	Palbosiklib+Letrozole karşı Plasebo+Letrozole	24.8 / 14.5	Bekleniyor
	III	MONALEESA-2	PostM.	Ribosiklib+Letrozole karşı Plasebo+Letrozole	25.3 / 16	Bekleniyor
	III	MONALEESA-7	Pre/PeriM.	Ribosiklib+OS+AI/ tamoksifen'e karşı Plasebo+OS+AI/tamoksifen	28.3 / 13.0	Bekleniyor
	III	MONARCH-3	PostM.	Abemasiklib+AI'ya karşı Plasebo+AI	28.1 / 14.7	Bekleniyor
2.Basamak	III	PALOMA-3	Pre/Peri/ PostM.	Palbosiklib+Fulvestrant'a karşı Plasebo+Fulvestrant	9.5 / 4.6	Bilinmiyor
	III	MONARCH-2	Pre/Peri/ PostM.	Abemasiklib+Fulvestrant'a karşı Plasebo+Fulvestrant	16.4 / 9.3	Bekleniyor
Sonraki basamaklar	II	MONARCH-1	Pre/Peri/ PostM.	Abemasiklib	6	17.7

(OS: ovaryan supresyon, AI: aromataz inhibitörü, PreM: premenopozal, PeriM: perimenopozal, PostM: postmenopozal)

melen daha tedavi dirençli olmalarına bağlanmış-  
tır.<sup>(20)</sup> Zira bu çalışmalarda tek başına fulvestrant  
alan kontrol kolları arasında da 9.3 aya karşın 4.6  
aylık bir PFS farkı gözlenmektedir. (Tablo-2) Ri-  
bosiklib+fulvestrant kombinasyonunun da pal-  
bosiklib+fulvestrant ve abemasiklib+fulvestrant  
kombinasyonlarıyla benzer etkinlikte olması bek-  
lenmektedir.<sup>(20)</sup>

## KAYNAKLAR:

- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:10869-10874.
- Iyer G, Chakravarty D, Solit DB (2019) Kinase Inhibitors as Anticancer Drugs. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds.), *Cancer Principles and Practice of Oncology* (11th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1925-36.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALO-  
MA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35.
- Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Research.* 2016; 18-67.
- Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:209-19.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, doubleblind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:425-39.
- Uptodate (2020). *Palbociclib: Drug Information.* (23.08.2020 tarihinde [https://www.uptodate.com/contents/palbociclib-drug-information?search=\)](https://www.uptodate.com/contents/palbociclib-drug-information?search=)) adresinden ulaşılmıştır.
- Hu W, Sung T, Jessen BA, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:200-8.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1738-48.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, et al. Updated results



- from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncol.* 2018;29:1541-1547.
12. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3, *Journal of Clinical Oncol.*2018;24:2465-2472.
  13. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.
  14. Uptodate(2020). Ribociclib: Drug information. (23.08.2020) <https://www.uptodate.com/contents/ribociclib-and-letrozole-co-packaged-drug-information?search=> tarihinde adresinden ulaşılmıştır.
  15. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer, *Clin Cancer Res.* 2017; 23(17): 5218-24.
  16. Sledge GW, Toi JM, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy, *Journal of Clinical Oncol.* 2017;35:2875-84.
  17. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH-3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncol.* 2017; 35(32):3638-46.
  18. Johnston S, Martin M, Leo AD, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, *NPJ Breast Cancer.* 2019 Jan 17;5:5.
  19. Uptodate(2020). *Ribociclib: Drug information.* (28.08.2020) <https://www.uptodate.com/contents/abemaciclib-drug-information?search=abemaciclib&source=> adresinden ulaşılmıştır.
  20. Shah M, Nunes MR, Stearns V. CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer?. *Oncology (Williston Park).*2018;32(5):216-222.

# HEDGEHOG YOLAĞI İNHİBİSYONUNU SAĞLAYAN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

## 16. BÖLÜM

Ali OĞUL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hedgehog sinyali hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar ve bu yolağın aktivasyonu tümöröenez, malignite ve metastaz gelişimi ile sonuçlanır<sup>(1)</sup>. Sonic hedgehog embriyonun gelişim aşamasında hücrelerin farklılaşmasını ve organogenezdeki fonksiyonlarını belirleyen önemli bir morfojendir. Hedgehog sinyal aktivasyonu yetişkinlerde önemli ölçüde azalırken kök hücrenin korunmasında, bazal hücreli kanserde, prostat ve pankreas kanserinde ve medullablastomda fonksiyonel rolü korunur ve bu yolak aktive haldedir<sup>(2-7)</sup>. Bu güne kadar hedgehog geninin üç farklı hedgehog ligandı tanımlanmıştır. Bunlar sonic hedgehog (SHH), desert hedgehog (DHH) ve Indian hedgehog (IHH) ligandlarıdır.

Hedgehog ligandları sekresyon sonrası C-terminal alanlarının bölünmesi ve bu bölgedeki kolesterol kısmının konjugasyonu ile aktif hale gelir. Sonrasında N-terminalinde palmitoilasyon oluşur ve hedgehog ligandları Patched1 (PTCH1) adlı 12-transmembran bir proteine bağlanır. PTCH1'in görevi 7-transmembran proteini (Smoothed protein-SMO) aktif olmayan formda tutmaktır. SHH, PTCH1 Reseptörü üne bağlanır ve PTCH1'in SMO üzerindeki inhibisyonun aktivitesini azaltır.<sup>8</sup> Bu inhibisyonun azalması ile birlikte Glioma (Gli) 1 ve Gli 2 aktivasyonu ile nükleus üzerinde transkripsiyonda modülasyon olur ve karsinogenez yolağı aktif hale gelir<sup>(9,10)</sup>.

Klinik kullanımı olan vismodegib, sinodegib ve glasdegib SMO inhibitörü olup bu yolağı PTCH1'den bağımsız olarak inhibe eder.

### VİSMODEGİB

Vismodegib hedgehog yolağının aktivasyonunu bloke eden SMO inhibitörüdür ve günde 150 mg kullanılır<sup>(11,12)</sup>. Lokal olarak ileri, unrezektabl ve metastatik bazal hücreli karsinomda vismodegibin etkinliğini göstermiştir<sup>(13,14)</sup>. Tedaviye bağlı toksisite nedeniyle hastaların yaklaşık üçte birinde tedavi kesilmek zorunda kalmıştır. Bu toksisite nedeniyle ilaca ara verilen hastalarda değişik doz modifikasyonları yapılabilmektedir. Aralıklı tedavide güncel kabul gören standart bir yaklaşım yoktur; hastalara iki aylık ilaçsız periyodların arkasından üç aylık günde 150 mg tedavi uygulanabilir. Diğer yandan vismodegib kullanımı ile tam yanıt elde edilen hastalarda veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda nüks saptandıktan sonra tedavinin yeniden uygulanması denenebilir<sup>(15-17)</sup>. 1215 bazal hücreli karsinom tanılı hastanın yer aldığı STEVIE Faz II çalışmasında hastalar progresyona kadar sürekli olarak vismodegib ile tedavi edildi<sup>(18)</sup>. Ortalama 18 aylık takip süresinde sonunda; lokal olarak ilerlemiş hastalığı olanlarda objektif yanıt oranı yüzde 69 (yüzde 33 tam, yüzde 35 kısmi), metastatik hastalığı olanlarda ise objektif yanıt oranı yüzde 37 olarak saptandı (yüzde 5 tam, yüzde 32 kısmi). Tüm çalışma popülasyonu dikkate alındığında medyan progresyonsuz sağkalm 22 ay olarak saptandı.

Vismodegib tedavisi ile skuamöz hücreli cilt kanseri (SHCK) gelişimi arasındaki ilişki net değildir. Vismodegib ile tedavi edilen 55 hasta ve 125 kontrol vakasından oluşan bir çalışmada SHCK

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, mdaliogul@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-4886-7060

gelişme riskinin 8 kat arttığı bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Ancak, vismodegib ile tedavi edilen 556 hastayı ve bazal hücreli karsinomu olan 1119 kontrolü içeren bir vaka-kontrol serisinde, vismodegib ile tedavi edilmeyen hastalara kıyasla vismodegib alan hastalarda bir yılda SHCK riskinde artış olmamıştır<sup>(20)</sup>. Vismodegib tedavisinden sonra SHCK riski artmış olsun ya da olmasın, bu hasta popülasyonunda yeni lezyonlar için cildin dikkatli bir şekilde gözlenmesi gerekir. Başta tedaviye yanıt verip daha sonra tümörün yeniden büyüdüğü sekonder direnç ortalama 56.4 hafta sürede hastaların yüzde 21'inde gözlenmiştir<sup>(21)</sup>. Vismodegib ile tedavi edilen bazal hücreli karsinomlu hastalarda primer direnç de tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların yüzde 24'ünde ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bunlardan en yaygın olanları kas spazmları, tat bozuklukları, kilo kaybı, alopesi, iştah azalması ve kronik yorgunluktur<sup>(22,23)</sup>.

## SONİDEGİB

İkinci bir SMO inhibitörü olan Sonidegib, bir faz I çalışmada<sup>(24)</sup>, antitümör aktivite gösterdi. Buna dayanarak, bir randomize faz II çalışmada daha kapsamlı bir şekilde değerlendirildi ve bu, günde tek bir oral doz olarak 200 mg'lık bir dozda onaylanması için temel oluşturdu<sup>(25)</sup>. En yaygın toksisiteler arasında kas spazmları, alopesi ve mide bulantısı vardı. Derece 3 veya 4 toksisiteler 200 mg / gün ile tedavi edilen hastaların yüzde 20'sinde meydana geldi.

Vismodegib ve sonidegibi değerlendiren çalışmaların meta-analizinde, genel objektif yanıt oranı vismodegib (%62) ve sonidegib (%55) için benzer iken metastatik durumda sırasıyla yüzde 39 ve 15 idi. Sonidegib alan hastalarda mide bulantısı daha sık görüldü, ancak diğer yan etkiler iki ajan arasında benzerdi. Bununla birlikte, vismodegib ve sonidegib arasında bire bir karşılaştırmalar eksiktir ve sınırlı veri olduğundan, her iki ajan bazal hücreli karsinom tedavisinde kullanılabilir<sup>(26)</sup>.

## GLASDEGİB

Glasdegib kasım 2018'de akut myeloid lösemi (AML) için onaylanan ilk hedgehog yolak inhibitörüdür. AML hastalarının tedavisinde özellikle 75 yaş üstü hastalarda ve yoğun indüksiyon kemo-

terapisi alamayan hastalarda düz doz sitarabin ile kombinasyon halinde kullanım endikasyonu vardır<sup>(27-29)</sup>. SMO'ya bağlanarak hedgehog yolakını inhibe eder<sup>(28)</sup>. 25 ve 100 mg'lık tablet formları mevcuttur ve progresyona kadar veya kabul edilemeyen toksisite olana kadar günde bir kez 100 mg kullanımı önerilmektedir. Klinik yanıtı değerlendirmek için en az 6 siklus ilacın kullanımını gerekmektedir<sup>(28)</sup>. Myelodisplastik sendromda dahil olmak üzere diğer hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir<sup>(30)</sup>.

BRIHT 1003 faz II çalışmasının randomize kolunda tek başına sitarabine karşı sitarabin ile glasdegib kombinasyonunun karşılaştırılması sonucunda grade 3 ve grade 4 yan etki %56.1'e karşı %64.3 kombinasyon kolunda daha fazla saptandı. Grade 5 yan etki ise yine kombinasyon kolunda %28.6'ya karşı %41.5 olacak şekilde daha fazla oranda saptandı. Kombinasyon kolunda en sık görülen grade 3-4 yan etkiler sırasıyla anemi (%41.7), febril nötropeni (%35.7), trombositopeni (%31), pnmoni (%16.7) ve halsizlik (%14.3) idi. Grade 5 anemi, febril nötropeni ve trombositopeni saptanmazken grade 5 pnmoni oranları benzerdi (%7.1'e karşı %7.3)<sup>(31)</sup>.

## KAYNAKÇA

1. Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:1026–1033.
2. Bhardwaj G, Murdoch B, Wu D, et al. Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation. *Nat Immunol.* 2001;2:172–180.
3. Le H, Kleinerman R, Lerman OZ, et al. Hedgehog signaling is essential for normal wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16:768–773.
4. Oro AE, Higgins KM, Hu Z, Bonifas JM, Epstein EH Jr, Scott MP. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science.* 1997;276:817–821.
5. Markant SL, Esparza LA, Sun J, et al. Targeting sonic hedgehog-associated medulloblastoma through inhibition of Aurora and Polo-like kinases. *Cancer Res.* 2013;73:6310–6322.
6. Chitkara D, Singh S, Kumar V, et al. Micellar delivery of cyclopamine and gefitinib for treating pancreatic cancer. *Mol Pharm.* 2012;9:2350–2357.
7. Singh S, Chitkara D, Mehrazin R, Behrman SW, Wake RW, Mahato RI. Chemoresistance in prostate cancer cells is regulated by miRNAs and Hedgehog pathway. *PLOS One.* 2012;7:e40021.
8. Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30:303–312.

9. Della Corte CM, Bellecine C, Vicidomini G, et al. SMO gene amplification and activation of the hedgehog pathway as novel mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21:4686–4697.
10. Amakye D, Jagani Z, Dorsch M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Med.* 2013;19:1410–1422.
11. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:2502.
12. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361:1164.
13. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017; 86:334.
14. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366:2171.
15. Herms F, Lambert J, Grob JJ, et al. Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol.* 2019; 37:3275.
16. Basset-Séguin N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:729.
17. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:404.
18. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017; 86:334.
19. Mohan SV, Chang J, Li S, et al. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA. Dermatol* 2016; 152:527.
20. Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, et al. Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77:713.
21. Chang AL, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2012; 148:1324.
22. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2015; 27:342.
23. Dijkgraaf GJ, Alicke B, Weinmann L, et al. Small molecule inhibition of GDC-0449 refractory smoothened mutants and downstream mechanisms of drug resistance. *Cancer Res.* 2011; 71:435.
24. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:1900.
25. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:716.
26. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79:1089.
27. Pfizer. US FDA approves DAURISMO™ (glasdegib) for adult patients with newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) for whom intensive chemotherapy is not an option. 2018. [http:// www.pfizer.com/](http://www.pfizer.com/). Accessed 23 Nov 2018. 3.
28. Pfizer. Daurismo™ (glasdegib) tablets, for oral use: US prescribing information. 2018. <http://www.fda.gov/>. Accessed 26 Nov 2018. 4.
29. US FDA. FDA approves new treatment for patients with acute myeloid leukemia. 2018. <http://www.fda.gov/>. Accessed 23 Nov 2018.
30. Pfizer. New phase 2 results show investigational compound glasdegib improved overall survival in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome [media release]. <http://www.pfizer.com>. Accessed 3 Dec 2016.
31. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0312-9>.

# AKCİĞER KANSERİNDE EGFR HEDEFLİ MOLEKÜLER TEDAVİLER

# 17.

## BÖLÜM

Ali Murat SEDEF<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), dünya çapında en yaygın akciğer kanseri türü olup (akciğer kanserinin % 85-% 90'ını teşkil eder) kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1,2). Klinik olarak, KHDAK tanılı hastaların çoğunluğu tanı anında ileri evrelerde teşhis edilir. Bu hasta grubu için tedavi seçenekleri; hastalığın evresine, hastalık histolojisine, driver mutasyon varlığına, hastanın klinik performans durumuna, komorbiditelere ve hasta tercihlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tarihsel olarak, ileri evre KHDAK için birinci basamak tedavisi için geniş ölçüde platin bazlı kemoterapi ile sınırlıydı. Ancak hedeflenebilir onkojenik mutasyonların keşfi, KHDAK için tedavi seçeneklerinde devrim yarattı. Öyle ki; KHDAK'nin moleküler patogenezinin anlaşılmasındaki hızlı ilerlemeler, heterojen bir hastalık grubu olduğunu göstermiştir. EGFR, ALK ve ROS gibi driver mutasyonların keşfedilmesinden sonra moleküler hedefli ilaçlar terapötik olarak kullanılmaya başlanmıştır.

KHDAK hastalarında farklı etnik gruplar için EGFR mutasyonu % 15 ile % 50 arasında değişmektedir (3). ASCO, ileri akciğer adenokarsinomu olan tüm hastaların, klinik özelliklere bakılmaksızın EGFR, ALK, ROS1 ve BRAF mutasyonları açısından taranmasını önermektedir. İleri akciğer adenokarsinomu olan hastalar ayrıca RET, HER2, KRAS, MET ve NTRK için mümkün olan her yerde multipleks genetik sıralama (yeni nesil sıralama) ile taranmalıdır ve bu hızla onkojenik hedeflerin taranması için standart bir yaklaşım

haline gelmektedir (4,5). Ek olarak, droplet dijital polimeraz zincir reaksiyonu (ddPCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) gibi gelişen moleküler teknolojiler; patogenez, direnç mekanizmaları ve gelişmiş tanısal doğruluk ve etkililikte genetik ve epigenetik anlayışımızı geliştirmiştir. EGFR mutasyonları, tirozin kinaz alanında bulunur ve EGFR'nin kinaz aktivitesinin artmasıyla sonuçlanır ve sinyal yolunun sürekli aktivasyonuna ve devam eden hücre proliferasyonuna yol açar (5). En yaygın EGFR mutasyonları, ekson 19 (Ex19del) veya ekson 21 L858R nokta mutasyonundaki delesyonlardır.(6)

İleri aşamada EGFR-mutant KHDAK için önerilen mevcut tedavi standardı, epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü tirozin kinaz inhibitörü (EGFR-TKI) monoterapisidir. Önemli toksisitenin yokluğunda, bu ilaçlarla tedavi, hastalıkta progresyon kanıtı olana kadar sürdürülür. Öte yandan, immünoterapilerdeki son gelişmeler, anti-kanser tedavileri akciğer kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde yeni seçeneklere ulaştırmıştır. Devam eden araştırmalar, immünoterapinin faydalarının nasıl güçlendirilebileceğine odaklanırken, EGFR-TKI'lerin ve kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonel kullanımının önemli toksisitelere neden olduğu önceki çalışmalarda tekrar tekrar gösterilmiştir. Bu yaklaşım klinik araştırma dışında tavsiye edilmemektedir.

### ANTI-EGFR AJANLAR

Anti EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) grubu ilaçlar arasında birinci nesil gefitinib ve erlotinib yer alırken ikinci nesil afatinib ve dacomitinibtir.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Tarsus Medicalpark Hastanesi, alimuratsedef@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-3955-2705

araştırmalara ihtiyaç devam etmektedir.

## SONUÇ

EGFR-TKI'ler ile yapılan çalışmalarda EGFR mutant ileri evre KHDAK'lı hastalar için klinik sonuçlarla elde edilen sağkalım ve yanıt oranlarındaki avantajlar ışığında bu ilaçlar tedavi stratejisinde önemli yer edinmişlerdir. EGFR mutasyonları, baypas sinyal yollarının aktivasyonu, fenotipik ve histolojik dönüşüm dahil olmak üzere bilinen multifaktörlü direnç mekanizmaları nedeniyle kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerini uyarlamak için yeni terapötik stratejilere ihtiyaç vardır. Ayrıca başta immünoterapiler olmak üzere diğer tedavi stratejileri ile moleküler hedefli tedavilerin kombinasyon seçenekleri ile ilgili çalışmaların neticesinde gelecekteki tedavi kararları için önemli bilgiler elde edilecektir. Kişiselleştirilmiş tedavi planlarının yapılabilmesi, yeni tedavi seçeneklerinin bulunması ve direnç sorununun bertaraf edilebilmesi için şüphesiz ileri moleküler ve genetik çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Detterbeck FC, Boffa DJ and Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136:260-71.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584-94.
3. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, et al., Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy-naïve non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-53
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Fairre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192-iv237.
5. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leigh NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:911-9. [PubMed: 29401004]
6. Cho J, Chen L, Sangji N, Okabe T, Yonesaka K, Francis JM, et al. Cetuximab response of lungcancer-derived EGF receptor mutants is associated with asymmetric dimerization. *Cancer Res* 2013;73:6770-9. [PubMed: 24063894]
7. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74. [PubMed: 21670455]
8. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013;24:54-9. [PubMed: 22967997]
9. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8. [PubMed: 20022809]
10. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015;26:1877-83. [PubMed: 26141208]
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Masuti B, Felip E, 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. [PubMed: 22285168]
12. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/ cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;26:1883-9. [PubMed: 26105600]
13. Kato T, Yoshioka H, Okamoto I, Yokoyama A, Hida T, Seto T, et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci* 2015;106:1202-11. [PubMed: 26094656]
14. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213-22. [PubMed: 24439929]
15. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-66. [PubMed: 28958502]
16. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046-61. [PubMed: 24893891]
17. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR,

- Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40. [PubMed: 27959700]
18. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2018;36:2702–9. [PubMed: 30059262]
  19. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:3290–7.
  20. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25. [PubMed: 29151359]
  21. R. P´erez-Soler, “Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer,” *Clinical Lung Cancer*, vol. 6, supplement 1, pp. S20–S23, 2004.
  22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R at al.Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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(3):239. Epub 2012 Jan 26.
  23. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1877-83. Epub 2015 Jul 3.
  24. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57
  25. 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
  26. 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.
  27. Yap TA, Vidal L, Adam J, Stephens P, Spicer J, Shaw H, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3965–72. [PubMed: 20679611]
  28. Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, Lifshits E, Gonzales AJ, Shimamura T, et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res* 2007;67:11924–32. [PubMed: 18089823]
  29. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008;27:4702–11. [PubMed: 18408761]
  30. Watanabe M, Oizumi S, Kiuchi S, Yamada N, Yokouchi H, Fukumoto S, et al. The Effectiveness of Afatinib in a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring Rare G719X and S768I Mutations. *Intern Med* 2018;57:993–6. [PubMed: 29225262]
  31. Ke EE, Wu Y-L. Afatinib in the first-line treatment of epidermal-growth-factor-receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a review of the clinical evidence. *Therapeutic advances in respiratory disease* 2016;10:256–64. [PubMed: 26929305]
  32. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141–51. [PubMed: 25589191]
  33. Mok TS CY, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 2018;36:2244–50. [PubMed: 29864379]
  34. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 2018;36:2244–50; Data Supplement. [PubMed: 29864379]
  35. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454. Epub 2017 Sep 25.
  36. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327–34. [PubMed: 23816960]
  37. Park K, Tan EH, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as firstline treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:577–89. [PubMed: 27083334]
  38. Miller VA, Hirsh V, Cadrel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with ad-

- vanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528–38. [PubMed: 22452896]
39. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013;31:3335–41. [PubMed: 23816963]
  40. Ramalingam SS, Janne PA, Mok T, O'Byrne K, Boyer MJ, Von Pawel J, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1369–78. [PubMed: 25439691]
  41. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFRmutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240–7. [PubMed: 23470965]
  42. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:67–81. [PubMed: 25806347]
  43. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 2017;35:1288–96. [PubMed: 28221867]
  44. Jin Y, Shao Y, Shi X, Lou G, Zhang Y, Wu X, et al. Mutational profiling of non-small-cell lung cancer patients resistant to first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors using next generation sequencing. *Oncotarget* 2016;7:61755–63. [PubMed: 27528220]
  45. Ji W, Choi C-M, Rho JK, Jang SJ, Park YS, Chun S-M, et al. Mechanisms of acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor in Korean patients with lung cancer. *BMC Cancer* 2013;13:606. [PubMed: 24369725]
  46. Uramoto H, Yamada T, Yano S, Kondo N, Hasegawa S, Tanaka F. Prognostic value of acquired resistance-related molecules in Japanese patients with NSCLC treated with an EGFR-TKI. *Anticancer Res* 2012;32:3785–90. [PubMed: 22993320]
  47. Sos ML, Rode HB, Heynck S, Peifer M, Fischer F, Kluter S, et al. Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR Inhibitors in tumor cells expressing the T790M EGFR resistance mutation. *Cancer Res* 2010;70:868–74. [PubMed: 20103621]
  48. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2070–5. [PubMed: 18227510]
  49. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442–9. [PubMed: 18458038]
  50. Riely GJ, Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, Ladanyi M, Kris MG. Response to erlotinib and prognosis for patients with de novo epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:Abstract 8018.
  51. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA. *PLoS One* 2019;14:e0209709–e. [PubMed: 30608948]
  52. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17:1160–8. [PubMed: 21233402]
  53. Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chan WK, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:433–40. [PubMed: 22215752]
  54. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Branigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359:366–77. [PubMed: 18596266]
  55. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, Nebhan CA, Song X, de Stanchina E, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov* 2012;2:922–33. [PubMed: 22956644]
  56. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039–43. [PubMed: 17463250]
  57. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
  58. Poh ME, Liam CK, Rajadurai P, Chai CS. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) causing acquired resistance to afatinib in a patient with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis* 2018;10:E560–E3. [PubMed: 30174934]
  59. Schrock Alexa B, VWZ, Hsieh Wen-Son, Madison Russell, Creelan Benjamin, Silberberg Jeffrey, Costin Dan, Bharne Anjali, Bonta Ioana, Bosemani Thangavijayan, Nikolinakos Petros, Ross Jeffrey S, Miller Vincent A., Ali Siraj M., Klempler Samuel J., Ou Sai-Hong Ignatius. Receptor Tyrosine Kinase Fusions and BRAF Kinase Fusions are Rare but Actionable Resistance Mechanisms to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:1312–23. [PubMed: 29883838]
  60. Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, Gainor JF, Lennes IT, Zhu VW, et al. Landscape of Acquired Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutant NSCLC and Clinical Validation of Combined EGFR and RET Inhibition with Osimertinib and BLU-667 for Acquired RET Fusion. *Cancer Discov* 2018;8:1529–39. [PubMed: 30257958]
  61. Offin M, Somwar R, Rekhtman N, Benayed R, Chang JC, Plodkowski A, et al. Acquired ALK and RET Gene



- Fusions as Mechanisms of Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutant Lung Cancers. *JCO Precis Oncol* 2018;2.
62. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3484–515. [PubMed: 28806116]
  63. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v1–v27. [PubMed: 27664245]
  64. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40. [PubMed: 27959700]
  65. Goto Y, Nokihara H, Murakami H, Shimizu T, Seto T, Krivoshik AP, et al. ASP8273, a mutantselective irreversible EGFR inhibitor in patients (pts) with NSCLC harboring EGFR activating mutations: Preliminary results of first-in-human phase I study in Japan. *J Clin Oncol* 2015;33:8014.
  66. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR T790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1643–52. [PubMed: 27751847]
  67. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Ahn MJ, Bazhenova L, Crino L, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol* 2018;29:687–93. [PubMed: 29293889]
  68. FDA. TAGRISSO (osimertinib) Supplement Approval for updates to the U.S. Prescribing Information, 2018 Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2018/208065Orig1s008ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2018/208065Orig1s008ltr.pdf), accessed on 26 April 2018.
  69. EMA. TAGRISSO (osimertinib) Summary of Product Characteristics, 2018 Available at [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tagrisso-e-par-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tagrisso-e-par-product-information_en.pdf), accessed on 22 February 2019.
  70. Roengvoraphoj M, Tsongalis GJ, Dragnev KH, Rigas JR. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients. *Cancer Treat Rev* 2013;39:839–50. [PubMed: 23768755]
  71. Cho JH, Sun J, Lee S, Ahn JS, Park K, Park KU, et al. OA10.05 An Open-Label, Multicenter, Phase II Single Arm Trial of Osimertinib in NSCLC Patients with Uncommon EGFR Mutation(KCSG-LU15–09). *J Thorac Oncol* 2018;13:S344.
  72. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, Hatano K, Nagano O, Itakura M, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFRmutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013;82:282–7. [PubMed: 24021541]
  73. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget* 2016;7:56998–7010. [PubMed: 27486770]
  74. Nakamura A, Inoue A, Morita S, Hosomi Y, Kato T, Fukuhara T, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). ASCO.
  75. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019;Jco1901154.

# AKCİĞER KANSERİNDE ALK VE ROS-1 HEDEFLİ MOLEKÜLER TEDAVİLER

# 18.

## BÖLÜM

Osman SÜTCÜOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK), çeşitli tümör tiplerinde anormal şekilde eksprese edilebilen bir tirozin kinazdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), kromozom 2 üzerindeki ALK gen lokuslarını içeren kromozomal düzenlemeler, KHDAK tümörlerinin yaklaşık yüzde 5'inde bulunur<sup>1</sup>. NSCLC'de en yaygın ALK yeniden düzenlemesi, ekinoderm mikrotübül ile ilişkili protein benzeri 4 (EML4) geninin 5' ucunu ALK geninin 3' ucuyla yan yana getirerek yeni füzyon onkogeni EML4-ALK ile sonuçlanır<sup>2</sup>. Bu füzyon onkogenin gelişmesi tamamen farklı seyreden tümör özellikleri ile birlikte seyreder. Bu onkojenin varlığı tedavi kararlarını etkilediğinden, KHDAK'da ALK gen yeniden düzenlemelerinin saptanması kritiktir.

ALK füzyon onkojenleri veya varyantlarını içeren tümörler, hiç sigara içmeyen, daha genç yaşta hastalarda daha fazla oranda görülmektedir. Bunun yanında da ALK(+) saptanan adenokarsinomların histopatolojik özellikleri de farklılık göstermekte ve genellikle taşlı yüzük veya asiner histoloji gibi sık olmayan patolojik karakteristikleri mevcuttur (kaynak). ALK gen düzenlemeleri, epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü (EGFR) ve Kirsten sıçan sarkomu viral onkojen homologu (KRAS) mutasyonlarına genellikle eşlik etmez<sup>3</sup>. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, bu füzyon geninin test edilmesi önemlidir çünkü "ALK-pozitif" tümörler (yeniden düzenlenmiş bir ALK geni / füzyon proteinini barındıran tümörler) ALK hedefli inhibitörlerle tedaviye oldukça duyarlıdır.

Bu yazıda, ALK füzyon onkojeni saptanana KHDAK'nin moleküler patogenezi, klinik özellikleri ve tedavisi tartışılacaktır.

### TANI

Belirli klinik ve histopatolojik özellikleri olan hasta grubunda ALK pozitifliği daha sık saptansa da, Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalar, ALK gen rearanjmanları açısından araştırılmalıdır. Bu mutasyonların saptanması tedaviye yön verecektir ve bu nedenle standart olarak bakılması önerilmektedir. ALK gen yeniden düzenlemeleri veya ortaya çıkan füzyon proteinleri, tümör örneklerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH), immünohistokimya (İHK), cDNA'nın ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya yeni nesil dizileme (NGS) kullanılarak saptanabilir<sup>4,5</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde, FISH, İHK ve NGS, ALK-pozitif KHDAK hastalarını tanımlamak için onaylanmış tanı testleridir. Avrupada, İHK, ALK yeniden düzenlemesini tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

FISH: ALK-pozitif KHDAK teşhisi için altın standart test FISH'dir<sup>6-8</sup>. Ticari kırılma problemleri, ALK içinde yüksek oranda korunan translokasyonlara yönelik kırılma noktasını çevreleyen iki farklı renkli (kırmızı ve yeşil) prob içerir. Yeniden düzenlenmemiş hücrelerde, üstteki kırmızı ve yeşil prob sarı (kaynaşmış) bir sinyalle sonuçlanır; ALK yeniden düzenlemesinin ayarında, bu problar ayrılır ve kırmızı ve yeşil sinyallerin bölünmesi

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ORCID ID: 0000-0003-3835-2741

nib etkin gözükmetedir. Her iki grup hastada da lorlatinib ile daha uzun süre sağ kalım, progressionsuz sağ kalım ve intrakranial hastalık kontrolü sağlanmıştır.

## KAYNAKÇA

- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018;19(12):1654-67.
- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2011;17(8):2081-86.
- Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Annals of surgical oncology* 2010;17(3):889-97.
- Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncoprotein identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2009;15(9):3143-49.
- Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L, et al. Fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and next-generation sequencing for detection of EML4-ALK rearrangement in lung cancer. *The oncologist* 2015;20(3):316.
- Boland JM, Erdogan S, Vasmataz G, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Human pathology* 2009;40(8):1152-58.
- Just P-A, Cazes A, Audebourg A, et al. Histologic subtypes, immunohistochemistry, FISH or molecular screening for the accurate diagnosis of ALK-rearrangement in lung cancer: a comprehensive study of Caucasian non-smokers. *Lung Cancer* 2012;76(3):309-15.
- Van der Wekken A, Pelgrim R, Werner N, et al. Dichotomous ALK-IHC is a better predictor for ALK inhibition outcome than traditional ALK-FISH in advanced non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research* 2017;23(15):4251-58.
- Conklin CM, Craddock KJ, Have C, et al. Immunohistochemistry is a reliable screening tool for identification of ALK rearrangement in non-small-cell lung carcinoma and is antibody dependent. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8(1):45-51.
- Lin C, Shi X, Yang S, et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;131:62-68.
- Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive genomic profiling identifies a subset of crizotinib-responsive ALK-rearranged non-small cell lung cancer not detected by fluorescence in situ hybridization. *The oncologist* 2016;21(6):762.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clinical Cancer Research* 2008;14(20):6618-24.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-66.
- Soda M, Inoue K, Inoue A, et al. A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in Non-Small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2012;18(20):5682-89.
- Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clinical cancer research* 2008;14(13):4275-83.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190-203.
- Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology* 2009;4(12):1450-54.
- NCBI U. National Library of Medicine. *Reference SNP (rs) Report (rs11209026) Dostupno na adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11209026 Datum pristupa* 2019;25
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of clinical oncology* 2009;27(26):4247.
- Rodrig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clinical cancer research* 2009;15(16):5216-23.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
- Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, et al. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer and Metastasis Reviews* 2015;34(4):797-805.
- Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced Non-Small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14(7):1233-43.
- Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2017;390(10089):29-39.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2017;377(9):829-38.
- Zhou C, Lu Y, Kim S, et al. LBA10 Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naive ALK+ advanced NSCLC. *Annals of Oncology* 2018;29(suppl\_8):mdy424. 062.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379(21):2027-39.
- Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

- 2011;108(18):7535-40.
29. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(12):1683-96.
  30. Campelo RG, Lin HM, Perol M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: Phase 3 study of brigatinib vs crizotinib as first-line (1L) ALK therapy in advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): American Society of Clinical Oncology, 2019.
  31. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl j med* 2014;370:1189-97.
  32. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(9):1357-67.
  33. Soria J-C, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017;389(10072):917-29.
  34. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2251-58.
  35. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;368(25):2385-94.
  36. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(17):1881.
  37. Baglivo S, Ricciuti B, Ludovini V, et al. Dramatic response to lorlatinib in a heavily pretreated lung adenocarcinoma patient harboring G1202R mutation and a synchronous novel R1192P ALK point mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(8):e145-e47.
  38. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer discovery* 2017;7(2):137-55.
  39. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer discovery* 2016;6(10):1118-33.
  40. Sabari JK, Santini FC, Schram AM, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *OncoTargets and therapy* 2017;10:1983.
  41. Peled N, Gillis R, Kilickap S, et al. GLASS: Global Lorlatinib for ALK (+) and ROS1 (+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. *Lung Cancer* 2020
  42. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology* 2012;30(8):863.
  43. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. *Clinical Cancer Research* 2012;18(16):4449-57.
  44. Chin LP, Soo RA, Soong R, et al. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2012;7(11):1625-30.
  45. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology* 2020;21(2):261-70.
  46. Ou S-HI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: an urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer* 2019;130:201-07.
  47. Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(11):1717-26.
  48. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2014;371(21):1963-71.
  49. Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(14):1405-11.
  50. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20(12):1691-701.
  51. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(23):2613-18.

# AKCİĞER KANSERİNDE DİĞER MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 19.

## BÖLÜM

Canan Karan<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bireyselleştirilmiş tedavi, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) herkese aynı tedavi protokolünden öte yeni geliştirilen hedefe yönelik ajanlar sayesinde küçük hasta alt gruplarında etkin bir tedavi yöntemi olarak terapötik alanda devrim yaratmıştır. İleri evre KHDAK'de hedefe yönelik tedaviyi ve tedavinin etkinliğini belirlemedeki en kullanışlı biyomarker'lar somatik genom alterasyonu olarak bilinen driver mutasyonlardır. Bu mutasyonlar kanser hücresinde hücre büyüme ve sağkalımında görev alan proteinleri kodlayan genlerde gelişir. Diğer onkogenik profil adına anlamlı olmayan rekürren moleküler alterasyonlar passenger mutasyonlar olarak tanımlanmıştır. Driver mutasyonlar tipik olarak hastanın germline genomunda (kansere dışı genom) bulunmaz. 2004 yılından itibaren epidermal growth faktör Reseptörü ü (EGFR) tanımlanması ve gefitinib etkinliğinin açıklanması (1,2) üzerine KHDAK'de yapılan bir çok çalışma ile yeni spesifik onkogenik driver'ların keşfi ile bu hasta grubundaki belirsizlik büyük oranda giderilmiştir.

Derlememizde, KHDAK'de yeni geliştirilen onkogenik driver'ları ve buna yönelik tedavilerinin klinik etkinliklerini genel bir bakış açısıyla sunmayı amaçladık.

### MET EKSON 14 SKİPPİNG MUTASYONLARI VE MET AMPLİFİKASYONU

MET; embriyojenik dönemde fizyolojik işlevi olan hepatosit büyüme faktör Reseptörü ünü kodlayan bir protoonkogendir. Bu yolak, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) de içinde bulunduğu bazı solid tümörlerde çeşitli mekanizmalarla (overekspresyon, amplifikasyon, mutasyonlar ve yeniden düzenlenme) bozulabilir (3,4). MET ekson 14 skipping mutasyonları akciğer adenokarsinomda %3 görülürken, sarkomatoid akciğer kanserinde %20 oranında görülür. MET gen amplifikasyonu tedavi almamış akciğer kanser hastalarının %2-4'ünde bulunur. Epidermal growth faktör Reseptörü ü (EGFR) inhibitörlere direnç gelişen EGFR mutant tümörlerin %5 ila 20'sinde MET ve EGFR ko-mutasyonu bulunur (5).

### MET amplifikasyonu

Farklı çalışmalara göre MET amplifikasyon tespiti için farklı MET-kromozom 7 sentromer oranları (MET/CEP7) kabul edilmiştir; 1.8 ve üzeri, 2.0 ve üzeri, 2.2 üzeri ve her hücre başına ortalama MET'in 4 veya daha fazla kopya ve 5 veya daha fazla kopya oranında bulunması önerilmiştir. Ancak; yakın zamanda MET-pozitif tümör için diğer onkogen driverlardaki düşük ve orta dereceli oran kategorizasyon kıyaslaması gibi bir durumun olmayıp FISH test ile MET/CEP7 oranı 5 veya üzeri'nin optimal cut-off değeri olarak tanımlanması uygun görülmüştür (6).

<sup>1</sup> Tıbbi Onkoloji Yandal Asistanı Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ORCID iD: 0000-0002-1293-2046

skuamöz histolojide ve sigara içenlerde görülür (94,95). PIK3A mutasyonları aynı zamanda EGFR mutant KHDAK'de TKI direncini artırabilir (96). PIK3CA ve AKT inhibitörleri skuamöz hücreli KHDAK tedavisinde ümit vericidir. Ancak; bu değişiklikler diğer moleküler değişikliklerle overlap durumu olabildiği için driver mutasyondan çok passenger mutasyon olarak görev alır. Buna bağlı olarak klinik etkinliği net değildir.

Nokta mutasyonların incelediği 552 örneği içeren bir çalışmada PIK3A mutasyonu adenokarsinom-skuamöz hücreli karsinom olduğu KHDAK'de %4 oranında bulundu. AKT mutasyonu bu seride saptanmamıştır (89).

The Cancer Genome Atlas tarafından analiz edilen 178 skuamöz hücreli akciğer kanseri örneğinde %16 PIK3A mutasyonları, %15 PTEN mutasyonları veya delesyonları ve %20'sinde AKT değişikliği saptanmıştır (97).

## SONUÇ

KHDAK'de en sık kullanılan hedefe yönelik ajanlar EGFR, ALK ve ROS-1'e karşı geliştirilmiş TKI'lerdir. Ancak; bu ajanların etkinliği sınırlı olup, bazı hastalarda kısa süreli direnç gelişebilmektedir. Hem dirençli olgularda hem de EFGR, ALK, ROS-1 negatif hastalarda yeni tanımlanan mutasyonlar hedefe yönelik tedavilerde yeni bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

## KAYNAKÇA

- 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;350:2129–39.
- Paez JG, Janne 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;304:1497–500.
- Van Der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, Peters GJ, Hong DS, Cappuzzo F, et al. cMET exon 14 skipping: from the structure to the clinic. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1423–32.
- Tsakonas G, Botling J, Micke P, Rivard C, LaFleur L, Mattsson J, et al. c-MET as a biomarker in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;133:69–74.
- Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015; 5:842.
- Noonan SA, Berry L, Lu X, Gao D, Baron AE, Chesnut P, et al. Identifying the appropriate FISH criteria for defining MET copy number-driven lung adenocarcinoma through oncogene overlap analysis. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1293–304.
- Schuler M, Berardi R, Lim WT, et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. *Ann Oncol* 2020.
- Nakamura Y, Niki T, Goto A, et al. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: an immunohistochemical analysis. *Cancer Sci* 2007; 98:1006.
- Camidge DR, Ou SHI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32S: ASCO #8001.
- Strickler JH, Weekes CD, Nemunaitis J, et al. First-in-Human Phase I, Dose-Escalation and -Expansion Study of Telisotuzumab Vedotin, an Antibody-Drug Conjugate Targeting c-Met, in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2018; 36:3298.
- Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18: 1307–16.
- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316: 1039–43.
- Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. LBA50Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol.* 2018;29. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.063>.
- Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34:794–802.
- Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol.* 2016;34:721–30.
- Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015;5:850–9.
- Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, Ou S-HI, Weiss J, Ades S, et al. Crizotinib in patients (pts) with MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC): updated safety and efficacy findings from a phase 1 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:9062.
- Drilon A, Clark J, Weiss J, Ou S, Camidge DR, Solomon B, et al. OA12.02 updated antitumor activity of crizotinib in patients with MET exon 14-altered advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13:S348.
- Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M, Mazieres J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positi-

- ve NSCLC: results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1985-1991.
20. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multi-center, two-arms trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7312-7319.
  21. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102.
  22. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol*. 2019;37:9004.
  23. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, Felip E, Sakai H, Mazieres J, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37:9005.
  24. Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, Koga T, Nishino M, Ohara S, et al. Sensitivity and resistance of MET exon 14 mutations in lung cancer to eight MET tyrosine kinase inhibitors in vitro. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1753-65
  25. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29:2085-91.
  26. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, Berry LD, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer*. 2015;121:448-56.
  27. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:3574-9.
  28. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:2046-51.
  29. Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, Ambrogio C, Ferris LA, Lydon C, et al. Impact of BRAF mutation class on disease characteristics and clinical outcomes in. *Clin Cancer Res*. 2019;25: 158-65.
  30. Horn L, Bauml J, Forde PM, Davis KL, Myall NJ, Sasane M, et al. Real-world treatment patterns and survival of patients with BRAF V600-mutated metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;128:74-90.
  31. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:642-50.
  32. Subbiah V, Gervais R, Riely G, Hollebecque A, Blay J-Y, Felip E, et al. Efficacy of vemurafenib in patients with non-small-cell lung cancer with BRAF V600 mutation: an open-label, single-arm cohort of the histology-independent VE-BASKET study. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1-9.
  33. Dudnik E, Bar J, Peled N, Bshara E, Kuznetsov T, Cohen AY, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibitors with or without MEK inhibitors in BRAF-mutant advanced non-small-cell lung cancer: findings from a real-life cohort. *Clin Lung Cancer*. 2019;20:278-286.e1.
  34. Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, Bluthgen M-V, Besse B, Smit EF, et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: results from the European EURAF cohort. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1451-7.
  35. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:984-93. The registrative study of dabrafenib-trametinib in BRAF-mutated NSCLCs.
  36. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18: 1307-16.
  37. Tan I, Stinchcombe TE, Ready NE, Crawford J, Datto MB, Nagy RJ, et al. Therapeutic outcomes in non-small cell lung cancer with BRAF mutations: a single institution, retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8:258-67.
  38. Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, Wollner M, Onn A, Agbarya A, et al. BRAF mutant lung cancer: programmed death ligand 1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status, and response to immune check-point inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1128-37.
  39. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumors. *Nature*. 2004;431:525-6.
  40. Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, et al. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration in Japan (HER2-CS STUDY). *Chest*. 2019;156:357-66.
  41. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:2619-21.
  42. Peters S, Curioni-Fontecedro A, Nechushtan H, Shih J-Y, Liao W-Y, Gautschi O, et al. Activity of afatinib in heavily pretreated patients with ERBB2 mutation-positive advanced NSCLC: findings from a global named patient use program. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1897-905.
  43. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol*. 2018;36: 536-42.
  44. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol*. 2018;36: 2532-7.
  45. Tsurutani J, Park H, Doi T, Modi S, Takahashi S, Nakagawa K, et al. OA02.07 updated results of phase 1 study of DS-8201a in HER2-expressing or -mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13:S324.

46. Wang Y, Jiang T, Qin Z, Jiang J, Wang Q, Yang S, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol.* 2019;30:447–55.
47. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, Carter BW, Zhang S, Liu S, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat Med.* 2018;24:638–46.
48. Offin M, Feldman D, Ni A, Myers ML, Lai WV, Pentsova E, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer.* 2019;125(24):4380–4387.
49. Eng J, Hsu M, Chaft JE, Kris MG, Arcila ME, Li BT. Outcomes of chemotherapies and HER2 directed therapies in advanced HER2- mutant lung cancers. *Lung Cancer.* 2016;99:53–6.
50. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummer S, Spira AI, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2:1–12.
51. Ou S-HI, Sokol ES, Trabucco SE, Jin DX, Frampton GM, Graziano SL, et al. 1549PNTRK1-3 genomic fusions in non-small cell lung cancer (NSCLC) determined by comprehensive genomic profiling. *Ann Oncol.* 2019;30. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.071>.
52. Miyamoto S, Matsumoto S, Yoh K, Kato T, Nishino K, Sugawara S, et al. 1481O Clinical development of molecular-targeted therapies for non-small cell lung cancer through nationwide genome screening in Japan (LC-SC-RUM-Japan). *Ann Oncol.* 2019;30. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.003>.
53. Passiglia F, Caparica R, Giovannetti E, Giallombardo M, Listi A, Diana P, et al. The potential of neurotrophic tyrosine kinase (NTRK) inhibitors for treating lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25:385–92.
54. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:731–47.
55. Helman E, Nguyen M, Karlovich CA, Despaigne D, Choquette AK, Spira AI, et al. Cell-free DNA next-generation sequencing prediction of response and resistance to third-generation EGFR inhibitor. *Clin Lung Cancer.* 2018;19:518–530.e7.
56. Xia H, Xue X, Ding H, Ou Q, Wu X, Nakasaga M, et al. Evidence of NTRK1 fusions as resistance mechanism to EGFR TKI in EGFR+ NSCLC. Results from a large-scale survey of NTRK1 fusions in Chinese lung cancer patients. *Clin Lung Cancer.* 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.004>.
57. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30:1417–27. The first recommendations on NTRK testing in clinical practice.
58. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, SG DB, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731–9. The registrative study of the first tumor agnostic targeted therapy approved.
59. Hyman DM, van Tilburg CM, Albert CM, Tan DSW, Goerger B, Farago AF, et al. 445PD Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019;30. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz244.007>.
60. De Braud FG, Siena S, Barlesi F, Drilon A, Simmons BP, Huang X, et al. 1488PD Entrectinib in locally advanced/metastatic ROS1 and NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol.* 2019;30. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.010>.
61. Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele RC, Demetri G, Simmons B, Huang X, et al. 476PU Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol.* 2019, 30. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz244.038>.
62. Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, Sun R, Menon R, Leenders F, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2014;4:415–22.
63. Jonna S, Feldman RA, Swensen J, Gatalica Z, Korn WM, Borghaei H, et al. Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4966–72.
64. Gay ND, Wang Y, Beadling C, Warrick A, Neff T, Corless CL, et al. Durable response to afatinib in lung adenocarcinoma harboring NRG1 gene fusions. *J Thorac Oncol.* 2017;12:e107–10.
65. Nagasaka M, Ou S-HI. Neuregulin 1 fusion-positive NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1354–9.
66. Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, Shiraishi K, Sakamoto H, Enari M, et al. Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20:3087–93.
67. Shin DH, Lee D, Hong DW, Hong SH, Hwang J-A, Lee BI, et al. Oncogenic function and clinical implications of SLC3A2-NRG1 fusion in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Oncotarget.* 2016;7:69450–65.
68. Trombetta D, Graziano P, Scarpa A, Sparaneo A, Rossi G, Rossi A, et al. Frequent NRG1 fusions in Caucasian pulmonary mucinous adenocarcinoma predicted by Phospho-ErbB3 expression. *Oncotarget.* 2018;9:9661–71.
69. Drilon A, Somwar R, Mangatt BP, Edgren H, Desmeules P, Ruusulehto A, et al. Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers. *Cancer Discov.* 2018;8:686–95.
70. Duruisseaux M, McLeer-Florin A, Antoine M, Alavizadeh S, Poulot V, Lacave R, et al. NRG1 fusion in a French cohort of invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Cancer Med.* 2016;5: 3579–85.
71. Cheema PK, Doherty M, Tsao M-S. A case of invasive mucinous pulmonary adenocarcinoma with a CD74-NRG1 fusion protein targeted with afatinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12:e200–2.
72. Duruisseaux M, Liu SV, Han J-Y, Gounant V, Shih J-Y, Schram AM, et al. NRG1 fusion-positive lung cancers: clinicopathologic profile and treatment outcomes from a global multicenter registry. *J Clin Oncol.* 2019;37:9081.
73. Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2019;81:101911.



74. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2019. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz184>.
75. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:4352–9.
76. Pan Y, Zhang Y, Li Y, Hu H, Wang L, Li H, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer*. 2014;84:121–6.
77. Cai W, Su C, Li X, Fan L, Zheng L, Fei K, et al. KIF5B-RET fusions in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2013;119:1486–94.
78. Drilon A, Rekhman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1653.
79. Drilon AE, Sima CS, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33S: ASCO #8007.
80. Gautschi O, Zander T, Keller FA, et al. A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib. *J Thorac Oncol* 2013; 8:e43.
81. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013; 3:630.
82. Falchook GS, Ordóñez NG, Bastida CC, et al. Effect of the RET Inhibitor Vandetanib in a Patient With RET Fusion-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:e141.
83. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:651.
84. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017; 35:1403.
85. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, Besse B, Gautschi O, SWD T, et al. PL02.08 Registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusion-positive lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2019;14:S6–7. The pivotal trial of selpercatinib in RET fusion-positive tumors.
86. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, Doebele RC, Kim D-W, Baik CS, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2019;37:9008.
87. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:2173.
88. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92:131.
89. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011; 22:2616.
90. Engelman JA, Chen L, Tan X, et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med* 2008; 14:1351.
91. Govindan R, Fakih M, Price T, et al. Phase 1 study of safety, tolerability, PK and efficacy of AMG 510, a novel KRASG12C inhibitor, evaluated in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019; 14S: WCLC #OA02.02.
92. Janne PA, Papadopoulos K, Ou I, Rybkin I. NASDAQ: MRTX Targeting the genetic and immunological drivers of cancer A phase 1 clinical trial evaluating the pharmacokinetics (PK), safety, and clinical activity of MRTX849, a mutant-selective small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors. AACR-NCI-EORTC 2019.
93. Janne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:1844.
94. Lee SY, Kim MJ, Jin G, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1734.
95. Jin G, Kim MJ, Jeon HS, et al. PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2010; 69:279.
96. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3:75ra26.
97. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; 489:519.

# HORMON POZİTİF VE TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

## 20. BÖLÜM

Tahir YERLİKAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Meme kanseri, melanom dışı cilt kanseri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Dünya genelinde tüm kadınların % 12'sinde yaşamları boyunca meme kanseri gelişme ihtimali var (2). Genel olarak, meme kanseri üç moleküler alt gruba ayrılabilir ve bu alt tipler tedavi seçenekleri üzerinde direkt bir etkiye sahiptir: 1) Östrojen Reseptörü ü (ER) ekspresyonu olan 2) İnsan epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü 2 ekspresyonu olan (HER2 ER pozitif olan veya olmayan) ve 3) Triple negatif meme kanseri (TNMK), ER, PR ve HER2 ekspresyonu olmayan kanserler olarak tanımlanır. Meme kanserinde hedefli tedaviler tümör hücrelerinin çoğalmasından ve hayatta kalmasından sorumlu olan belirli moleküllere bağlanarak kanserin büyümesini engelleyen ajanları içerir (3-4).

Meme kanseri hücreleri aktive olduğunda sinyal yollarını harekete geçiren, tümör hücresinde büyüme, çoğalma, migrasyon ve angiogenezi tetikleyen genleri aktive eden spesifik Reseptörü leri aşırı eksprese edebilir. (5-6). Östrojen Reseptörü ü, genel olarak meme kanserlerinin % 75'inde pozitifdir. Postmenopozal kadınlarda daha sık görülür ve beklenen on yıllık survi yaklaşık % 99'dur. Hormona duyarlı meme kanseri ile düşük tümör derecesi, düşük HER2 onkogen amplifikasyonu ve eş zamanlı daha düşük p53 tümör baskılayıcı gen kaybı, PR ekspresyonu, yumuşak doku ve kemik metastazların ön planda olması ve düşük hastalık

nüks oranları ile ilişkilidir (7-8). Meme kanseri hücrelerinde aşırı eksprese edilen Reseptörü ler içerisinde en yaygın olanları tirozin kinaz ailesinin bir parçası olan epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü (EGFR) ve HER2 Reseptörü leri olup, sırasıyla meme kanserlerinin yaklaşık% 40 ve % 25'inde eksprese edilir ve daha agresif tümör davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (9).TNMK, diğer meme kanseri türlerinden daha agresif davranma eğilimindedir. Diğer meme kanseri alt tiplerinin (ER-pozitif, HER2-pozitif alt tiplerinin) aksine, ülkemizde onaylanmış hedefli tedaviler yoktur, ancak programlanmış hücre ölümü ligand 1'i (PD-L1) pozitif olan ileri evre TNMK'li hastalar için immünoterapi (kemoterapi ile kombinasyon halinde) seçeneği mevcuttur.

Meme kanseri tedavisi hastalığın evresi ve Reseptörü düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Erken veya lokal ileri meme kanseri için, tedavinin ana hedefi meme ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılması ve nüksün önlenmesidir. Meme kanseri moleküler alt tiplerinde standart tedavi, HR pozitif tümörler için endokrin tedavi (bazı durumlarda kemoterapi),HER2 pozitif hastalarda trastuzumab temelli tedavi (eğer eş zamanlı HR pozitifliği varsa ek olarak endokrin tedavi eklenir) ve triple negatif meme kanseri için kemoterapi ve moleküler hedefli tedavileri içermektedir.

Metastatik meme kanseri (MMK) tedavisi ile semptomlarda iyileşme ve genel sağ kalımda uzama sağlanır. Şu anda MMK'nde kürden bahsetmek söz konusu değildir. MMK'n tedavisinde

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, drtahiryerlikaya@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0003-2212-1412

tirmekle birlikte ve kabul edilebilir bir toksite profili sergilemektedir. Bu nedenle, ileri evre HR pozitif ,HER2 negatif meme kanseri olan hastalara, hem birinci basamak tedavi olarak hem de daha önce metastatik hastalık nedeniyle tedavi görmüş hastalara önerilmelidir.

Bununla birlikte, genel sağkalım üzerindeki etkiye ilişkin net faydayı değerlendirmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Benzer etkiye sahip olduklarından yan etki profili ,maliyet ve hasta tercihi tedavi seçiminde gözönünde bulundurulmalıdır.

PARP inhibisyonu, gBRCAm-MK'de hem sağ kalım sonuçlarında hem de yaşam kalitesinde kemoterapiye üstünlük göstermiştir. Erken evre hastalıkta PARP inhibitörlerinin kullanılması bir sonraki basamakta araştırılması gereken önemli bir konudur ve gBRCAm-BC'li hastalarda daha yüksek kür oranları elde edilebilir. Antikor-ilaç konjugatları heyecan yaratan bir konu ve çalışmalarına ihtiyaç vardır. Tümör DNA sekanslama ile AKT inhibisyonu yapan küçük molekülü ajanlar gibi ilaçlar ile ilgili devam eden çalışmalar ile yeni potansiyel moleküler hedefler belirlenebilir.

## KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/ caac.21492
2. National Institutes of Health; National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ breast.html>. Accessed January 23, 2018.
3. Rugo HS. Dosing and Safety Implications for Oncologists When Administering Everolimus to Patients With Hormone Receptor- Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2016; 16: 18-22
4. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7350-7360
5. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 627-636
6. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-137
7. Murphy CG, Dickler MN. Endocrine resistance in hormoneresponsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R337-R352
8. Fan W, Chang J, Fu P. Endocrine therapy resistance in breast cancer: current status, possible mechanisms and overcoming strategies. *Future Med Chem* 2015; 7: 1511-1519
9. Nuciforo P, Radosevic-Robin N, Ng T, Scaltriti M. Quantification of HER family receptors in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015; 17:53
10. Perez EA. Treatment strategies for advanced hormone receptorpositive and human epidermal growth factor 2-negative breast cancer: the role of treatment order. *Drug Resist Updat.* 2016;24:13-22.
11. den Hollander P, Savage MI, Brown PH. Targeted therapy for breast cancer prevention. *Front Oncol* 2013; 3: 250
12. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-247.
13. Schwartz, G.K., LoRusso, P.M., Dickson, M.A., Randolph, S.S., Shaik, M.N., Wilner, K.D. (2011). Phase I study of PD0332991, a cyclin-dependent kinase inhibitor, administered in 3-week cycles (Schedule 2/1). *Br J Cancer.*104(12):1862-8.
14. DeMichele, A., Clark, A.S., Tan, K.S., Heitian, D.F., Gramlich, K., Gallagher, M.... O'Dwyer, P. (2015). CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res.*21(5):995-1001.
15. Finn, R.S., Crown, J.P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I.M., Kulyk, S.O... Slamon, D.J. (2015).The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2- negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.*16(1):25-35.
16. Finn, R., Jiang, Y., Rugo, H., Moulder, S.L., Im, S., Gelmon, K.A.... Slamon, D. (2016).Biomarker analyses from the phase 3 PALOMA-2 trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with placebo (PLB) plus L in postmenopausal women. *Ann Oncol.* 27 (6):1-36
17. Turner, N.C., Jiang, Y., O'Leary, B., Hrebien, S., Cristofanilli, M., Andre, F... Loi, S. (2016). Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and ESR1 mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 512).
18. Rugo, H. S., Finn, R. S., Dieras, V., Ettl, J., Lipatov, O., Joy, A., ... & Gauthier, E. R. (2017). Palbociclib (PAL) plus letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER plus)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups. *Cancer Research* 78(4 Supplement):P5-21-03.
19. Verma, S., Bartlett, C.H., Schnell, P., DeMichele, A.M. Loi, S., Ro, J... Rugo, H.S. (2016). Palbociclib in Combination with Fulvestrant in Women with hormone receptorpositive/ HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed Safety Analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist.* 21(10):1165-1175.
20. O'Brien, N., Di Tomaso, E., Ayala, R. Tong, L., Issak-

- hanian S., Linnartz R., Finn, R.S., Hirawat S., Slamon D.J. (2014). In vivo efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. *Cancer Res* 74(19 Suppl):Abstract nr 4756.
21. Infante, J.R., Cassier, P.A., Gerecitano, J.F., Witteveen, P.O., Chugh, R., Ribrag, V...Shapiro, G.I. (2016). A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res*.22(23):5696-5705.
  22. Munster, P., Hamilton, E., Franklin, C., Bhansali, S., Wan, K., Hewes, B., Juric, D. (2014). Phase Ib study of LEE011 and BYL719 in combination with letrozole in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (ER+, HER2- BC). *J Clin Oncol* 32:15\_suppl,533-533
  23. Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap, Y.S., Sonke, G.S., Paluch-Shimon, S.O'Shaughnessy J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med*. 375(18):1738-1748.
  24. Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap, Y.S., Sonke, G.S., Paluch-Shimon, S.O'Shaughnessy, J. (2017). Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 35:15\_suppl, 1038-1038.
  25. Tripathy, D., Sohn, J., Im, S-A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A... Lu, Y-S.(2017). First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *Cancer Research* 78(4 Supplement):GS2-05.
  26. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514.
  27. Patnaik, A., Rosen, L.S., Tolaney, S.M., Tolcher, A.W., Goldman, J.W., Gandhi, L.... Shapiro, G. (2014). LY2835219, a novel cell cycle inhibitor selective for CDK4/6, in combination with fulvestrant for patients with hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 32(15\_Suppl):534.
  28. Tolaney, S.M., Beeram, M., Beck, J.T., Colin, A.K., Dees, C., Dickler, M.N. Goetz, M.P. (2015). A phase Ib study of abemaciclib with therapies for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 33(15\_Suppl):522).
  29. Dickler, M.N., Tolaney, S.M., Rugo, H.S., Cortes, J., Diaras, V., Patt, D... Baselga, J. (2017). MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*.23(17):5218-5224.
  30. Sledge, G.W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 35(25):2875-2884.
  31. Goetz, M.P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J... Di Leo, A. (2017). MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 35(32):3638-3646.
  32. Hatem R, El Botty R, Chateau-Joubert S, Servely JL, Labiod D, de Plater L, Assayag F, Coussy F, Callens C, Vacher S, Reyat F, Cosulich S, Diéras V, Bièche I, Marangoni E. Targeting mTOR pathway inhibits tumor growth in different molecular subtypes of triple-negative breast cancers. *Oncotarget* 2016; Epub ahead of print
  33. Zardavas D, Fumagalli D, Loi S. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin pathway inhibition: a breakthrough in the management of luminal (ER+/HER2-) breast cancers? *Curr Opin Oncol*. 2012;24:623-634
  34. Wander SA, Hennessy BT, Slingerland JM. Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy. *J Clin Invest*. 2011;121:1231-1241.
  35. Mayer I. Role of mTOR inhibition in preventing resistance and restoring sensitivity to hormone-targeted and HER2-targeted therapies in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11:217-224.
  36. Lebwohl D, Thomas G, Lane HA, et al. Research and innovation in the development of everolimus for oncology. *Expert Opin Drug Discov*. 2011;6:323-338.
  37. Anandappa G, Hollingdale A, Eisen T. Everolimus—a new approach in the treatment of renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2010;2:61-70.
  38. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, et al. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*. 2009;27:4536-4541.
  39. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-529.
  40. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Afinitor (everolimus) tablets for oral administration [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
  41. National Comprehensive Cancer Network, Inc. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2*. Fort Washington: NCCN; 2015.
  42. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25:2357-2362
  43. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30:870-884.
  44. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012;30: 2718-2724.
  45. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-529.
  46. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *Oncologist*. 2011;16(Suppl 1):1-11.

47. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triplereceptor-negative breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082-9.
48. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376(9737):235-44.
49. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced Cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244-50.
50. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-3.
51. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-6.
52. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN, et al. Efficacy and safety of anti-Trop-2 antibody drug conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):21418.
53. Modi S, Pusztai L, Forero A, et al. Phase 1 study of the antibody-drug conjugate ladiratumumab vedotin (SGN-LIV1A) in patients with heavily pretreated triple-negative and metastatic breast cancer. Presented at: 2016 San Antonio breast Cancer symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, Texas. Abstract PD3-14.
54. Zardavas D, Marvelde LT, Milne RL, Fumagalli D, Fountzilas G, Kotoula V, et al. Tumor PIK3CA genotype and prognosis in early-stage breast Cancer: a pooled analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2017;74:8301.
55. KimS-B, Dent R, Im S-A, Espié M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1360-72.
56. Dent R, Im S-A, Espie M, Blau S, Tan AR, Isakoff SJ, et al. Overall survival (OS) update of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):1008.
57. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt M, Nemsadze G, et al. AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):1

# HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 21.

## BÖLÜM

Selami BAYRAM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve son yıllarda bu alanda tedavideki ilerlemelere rağmen gelişmiş ülkelerde hala ikinci önde gelen ölüm nedenidir (1). Meme kanserinin prognozu, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinden bu yana, özellikle HER2 pozitif alt tipi dikkate alındığında iyileşmiştir, ancak ileri evrede hala kürden söz etmek mümkün değildir ve sağkalım süresi hastalar arasında büyük ölçüde farklılıklar gösterebilir (2). Meme kanserli hastaların yaklaşık % 15-20'si HER2-pozitif, yaklaşık % 50'si de östrojen ve / veya progesteron Reseptörleri (ER / PR) ekspresyon eder (4).

HER2 durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi, meme kanserli hastalarda tedaviye karar vermede çok önemlidir. Yanlış negatif HER2 sonuçları, anti-HER2'ye yönelik tedavinin atanmasına yol açabilir ve tersine, yanlış pozitif HER2 sonuçları, gereksiz masraflı ve uzun süreli fayda etmeyecek tedavilerin uygulanmasına yol açabilir. HER2 amplifikasyonunu değerlendirmek için farklı yöntemler vardır, ancak hem klinik uygulamada hem de klinik çalışmalarda kullanılan geçerli yöntem hala immünohistokimya (IHC) ve in situ hibridizasyondur. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), 2013 yılında meme kanseri için HER2 testi hakkında bir kılavuz yayınladı ve her yeni teşhis edilen invazif meme kanseri ve ayrıca tekrarlayan hastalıkta yeni alınan bir örnekten HER2 testi yapılmasını önerdi. Kılavuzlara göre, HER2 testi, IHC veya tek veya çift problu in

situ hibridizasyon (ISH) testi ile yapılmalı ve belirli kriterlere göre sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Bu nedenle, güçlü aşırı ekspresyon sergileyen tümör hücrelerinin sayısı (3+ hücre), toplam tümör popülasyonunun % 10'unu aşarsa bir tümör HER2-pozitif olarak kabul edilir, ancak orta derecede HER2 aşırı ekspresyonu sergileyen tümör hücrelerinin sayısı (2 + hücre) toplam tümör popülasyonunun % 10'unu aşarsa şüphelidir ve aksi takdirde negatiftir. İlk HER2 sonucu IHC ile belirsizse, HER2 durumunu doğrulamak için bir ISH testi yapılmalıdır (5). HER2 amplifikasyonunu saptamada iyi tanımlanmış eşik değerler olmasına rağmen, farklı tekniklerden dolayı gözlemciler arasında uyumsuzluk olabilmektedir. Klinik çalışmalarda laboratuvarlar arasında HER2 testindeki uyumsuzluğun IHC için % 20 ve FISH için % 12 oranında yüksek olduğu bildirilmektedir (6).

### HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

#### Genel Öneriler

HER2-pozitif, metastatik olmayan meme kanseri olan hastalar genellikle kemoterapi ve trastuzumab ile adjuvan veya neoadjuvan tedavi edilirler, ancak diğer HER2'ye yönelik ajanlar da tedavide rol oynayabilir Evre II veya III HER2 pozitif kanserli hastalara neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak cerrahi, daha küçük, lenf nodu negatif tümörü olanlar için uygundur. Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapinin yararları, HER2 durumundan ba-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, drselamibayram@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0002-0930-5025

## SONUÇ

Dünya çapında pek çok kadını etkileyen meme kanseri, birçok alt tipe ayrılabilen karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. HER2-pozitif meme kanseri, tüm meme kanserlerinin% 20-25'ini oluşturur ve oldukça agresif seyredabilen nüks metastaz riski yüksek bir tümördür. Anti-HER2 tedavi, erken ve ilerlemiş HER2-pozitif meme kanseri tedavisinin temel taşıdır. HER2 pozitif meme kanseri için her türlü rejim, anti-HER2 prensibine uymalıdır. Trastuzumab, anti-HER2 tedavide için önemli bir ilaçtır. HER2 pozitif meme kanseri hastalarında tedavi modelini ve prognozu değiştirir. Trastuzumab ile bir yıllık tedavi, adjuvan tedavi için bir standarttır. Tedavi süresinin uzatılmasının, etkinliği daha fazla iyileştirmede, ancak kardiyotoksitesite riskini artırabileceği gösterildi. Pertuzumab, adjuvan tedavide genel olarak iyi bir etkinlik gösterdi. Yüksek nüks riski olan hastalar (nod pozitif veya ER/PR negatif hastalar), adjuvan ikili anti-HER2 tedaviden önemli ölçüde yarar görebilir. Buna rağmen erken evre HER2-pozitif meme kanseri hastalarının %25'i, ilk sıra anti-HER2 tedaviden sonra progrese olmaktadır. Şu anda, HER2-pozitif MBC için birinci basamak tedavi standardı, pertuzumab ve trastuzumab artı kemoterapi ile ikili anti-HER2 blokajdır. İkinci basamak tedavi olarak T-DM1 ve üçüncü basamak olarak küçük moleküllü TKI'leri önerilir. Önümüzdeki 10 yıl içinde HER2'nin tespit teknikleri daha da geliştirilecek ve sonuçlar daha doğru olacaktır.

## KAYNAKÇA

- Ginsburg O., et. al.: The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet* 2017; 389: pp. 847-860.
- Mendes D., et. al.: The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer—a systematic review. *Breast Cancer Res* 2015; 17: pp. 140.
- Sledge G.W.: Curing metastatic breast cancer. *J Oncol Pract* 2016; 12: pp. 6-10.
- Vici P., et. al.: Triple positive breast cancer: a distinct subtype?. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: pp. 69-76.
- Wolff A.C., et. al.: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: pp. 3997-4013.
- Griggs J.J., et. al.: Discordance between original and central laboratories in ER and HER2 results in a diverse, population-based sample. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161: pp. 375-384.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:809.
- Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:1034.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD006243.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32:3744.
- Chumsri S, Li Z, Serie DJ, et al. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2019; 37:3425.
- Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122.
- Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1688.
- Gullo G, Walsh N, Fennelly D, et al. Impact of timing of trastuzumab initiation on long-term outcome of patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the "one thousand HER2 patients" project. *Br J Cancer* 2018; 119:374.
- Trastuzumab, for intravenous infusion. United States Prescribing Information. US National Library of Medi-

- cine. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/103792s53271bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103792s53271bl.pdf) (Accessed on August 06, 2019).
22. Trastuzumab and hyaluronidase-oysk injection, for subcutaneous use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761106s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761106s0001bl.pdf) (Accessed on August 06, 2019).
  23. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:869.
  24. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14:962.
  25. PHESGO (pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf) injection, for subcutaneous use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761170s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s0001bl.pdf) (Accessed on July 10, 2020).
  26. United States FDA press release. FDA approves first biosimilar for the treatment of certain breast and stomach cancers. [https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587378.htm?utm\\_campaign=12012017\\_PR\\_FDA%20approves%20biosimilar%20for%20stomach%20cancer&utm\\_medium=email&utm\\_source=Eloqua](https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587378.htm?utm_campaign=12012017_PR_FDA%20approves%20biosimilar%20for%20stomach%20cancer&utm_medium=email&utm_source=Eloqua) (Accessed on August 06, 2019).
  27. Trastuzumab for injection, for intravenous use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761091s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761091s0001bl.pdf) (Accessed on August 06, 2019).
  28. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:5685.
  29. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:741.
  30. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer (the SOLD study). *Cancer Res* 2017; 78S: SABCS #GS3-04.
  31. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389:1195.
  32. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:236.
  33. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1021.
  34. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet* 2019; 393:2591.
  35. Pivot X, Suter T, Nabholz JM, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2015; 51:1660.
  36. Mavroudis D, Saloustros E, Malmos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015; 26:1333.
  37. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393:2599.
  38. Hurvitz SA. Is the duration of adjuvant trastuzumab debate still clinically relevant? *Lancet* 2019; 393:2565.
  39. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366.
  40. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2015; 76S: SABCS #S5-04.
  41. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:134.
  42. Tolane SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:1868.
  43. Tolane SM, Trippa L, Barry W, et al. TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT). *Cancer Res* 2019; 80S: SABCS #GS1-05.
  44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 1.2014. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (Accessed on January 28, 2014).
  45. Guiu, S., Mouret Reynier, M. A., Toure, M. & Coudert, B. Predictive factors of response in HER2-positive breast cancer treated by neoadjuvant therapy. *J. Oncol.* 2013, 854121 (2013).
  46. Madarnas, Y. et al. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 34, 539–557 (2008).



47. Buzdar, A. U. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 3676–3685 (2005).
48. Ahluwalia, M. S. & Daw, H. A. Neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin for HER-2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 7759–7760 (2005).
49. Arnould, L. et al. Pathologic complete response to trastuzumab-based neoadjuvant therapy is related to the level of HER-2 amplification. *Clin. Cancer Res.* 13, 6404–6409 (2007).
50. Takeda, M. et al. Pathologic complete response in HER2-positive breast cancer patients receiving trastuzumab in neoadjuvant setting. *Cancer Med* 29, 159–163 (2019)
51. Untch, M. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J. Clin. Oncol.* 29, 3351–3357 (2011).
52. Buzdar, A. U. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 1317–1325 (2013).
53. Gianni, L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375, 377–384 (2010).
54. Gianni, L. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2- positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 15, 640–647 (2014).
55. Gianni, L. et al. Biomarkers as potential predictors of pathologic complete response (pCR) in the NOAH trial of neoadjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2-positive locally advanced breast cancer (LABC). *J. Clin. Oncol.* 26, 504 (2008).
56. Untch, M. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J. Clin. Oncol.* 28, 2024–2031 (2010).
57. von Minckwitz, G. et al. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40-GeparQuattro). *Ann. Oncol.* 25, 81–89 (2014).
58. Ismael, G. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 13, 869–878 (2012).
59. Watanuki, R. et al. Optimal use of anthracycline-free perioperative chemotherapy in HER2-positive breast cancer patients. *Int J. Clin. Oncol.* 24, 807–814 (2019).
60. Coudert, B. P. et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: Results of the GETN (A)-1 trial. *J. Clin. Oncol.* 25, 2678–2684 (2007).
61. Jia, W. & Wang, T. Z. Effects of trastuzumab and lapatinib on HER2 positive breast cancer treatment. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 33, 551–555 (2019).
62. Untch, M. et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13, 135–144 (2012).
63. Baselga, J. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 379, 633–640 (2012).
64. Urruticoechea, A. et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J. Clin. Oncol.* 35, 3030 (2017).
65. Pascual, T. et al. PAM50 HER2-enriched/ERBB2-high (HER2-E/ERBB2H) biomarker to predict response and survival following lapatinib (L) alone or in combination with trastuzumab (T) in HER2.T-refractory metastatic breast cancer (BC): a correlative analysis of the EGF104900 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 36, 1025 (2018).
66. de Azambuja, E. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol.* 15, 1137–1146 (2014).
67. Robidoux, A. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2- positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 1183–1192 (2013).
68. Rimawi, M. F. et al. A neoadjuvant, randomized, open-label phase II trial of afatinib versus trastuzumab versus lapatinib in patients with locally advanced HER2-positive breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 15, 101–109 (2015).
69. Baselga, J. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 28, 1138–1144 (2010).
70. Gianni, L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 25–32 (2012).
71. Gianni, L. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 17, 791–800 (2016).
72. Hurvitz, S. A. et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine

- plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19, 115–126 (2018).
73. Prowell, T. M. & Pazdur, R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2438–2441 (2012).
  74. von Minckwitz, G. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 30, 1796–1804 (2012). Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive. . . Wang and Xu 20 Signal Transduction and Targeted Therapy (2019) 4:34
  75. Cortazar, P. et al. Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). *Cancer Res.* 72, S1–S11 (2012).
  76. Cortazar, P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384, 164–172 (2014).
  77. Gabos, Z. et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 5658–5663 (2006).
  78. Wu, Q. et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 8, 27990–27996 (2017).
  79. Ahmad, S., Gupta, S., Kumar, R., Varshney, G. C. & Raghava, G. P. S. Herceptin resistance database for understanding mechanism of resistance in breast cancer patients. *Sci. Rep.* 4, 4483 (2014).
  80. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109.
  81. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724.
  82. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21:519.
  83. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 2019; 30:766.
  84. Isakoff SJ, Baselga J. Trastuzumab-DM1: building a chemotherapy-free road in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:351.
  85. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:141.
  86. Hamberg P, Bos MM, Braun HJ, et al. Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial. *Clin Breast Cancer* 2011; 11:103.
  87. FDA approves new treatment for late-stage breast cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm340704.htm> (Accessed on February 22, 2013).
  88. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783.
  89. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:732.
  90. Ado-trastuzumab emtansine injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125427s033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125427s033lbl.pdf) (Accessed on June 12, 2019).
  91. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:610.
  92. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf) (Accessed on December 31, 2019).
  93. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:597.
  94. Tucatinib tablets, for oral use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf) (Accessed on April 28, 2020).
  95. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 1.2014. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (Accessed on January 28, 2014).
  96. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2736.
  97. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:1999.
  98. Gori S, Montemurro F, Spazzapan S, et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:1436.
  99. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1124.
  100. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with

- trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2585.
101. Neratinib tablets, for oral use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208051s005s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208051s005s006lbl.pdf) (Accessed on February 27, 2020).
  102. Saura C, Oliveira M, et al, Feng YH. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #1002.
  103. Martin M, Bonnetterre J, Geyer CE Jr, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49:3763.
  104. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:533.
  105. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733.
  106. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15:924.

# BAŞ BOYUN KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 22.

## BÖLÜM

Gökhan UÇAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Baş-boyun kanseri (BBK) terimi, mukoza, deri, yumuşak doku, tükürük bezleri ve kemik gibi değişik anatomik lokalizasyon ve dokulardan gelişen heterojen bir grup kanseri kapsamaktadır. BBK birçok farklı anatomik bölgeden köken alan epitelyal tümörlerin oluşturduğu heterojen bir gruptur. BBK, dudak, oral kavite, farinks (nazofarinks, hipofarinks ve orofarinks), larinks, nazal kavite ve para-nasal sinuslerden kaynaklanabilmektedir. Bu kanserlerin<sup>1</sup> yaklaşık %90'ı burun, sinüsler, oral kavite, farinks ve larinksli örtlen epitelyal dokudan kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom türündendir. Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu(BBSCC)<sup>2</sup> en sık görülen yedinci ve en ölümcül dokuzuncu kanserdir. BBSCC tedavisinde kullanılan standart tedaviler ile<sup>3</sup>, son otuz yılda % 40-50 arasında değişen bir beş yıllık sağkalım oranına ulaşılmıştır. Erken evrede<sup>3,4</sup> cerrahi veya radyoterapi ile hastalık tedavi edilebilir. Evre I kanserde 5 yıllık sağkalım<sup>5,6</sup> %80-90, evre II hastalıkta %65-80'dir. Evre III veya IV'te, lokal ileri BBK hastaların radikal tedavisi, multimodal tedavi yaklaşımını gerektirir. Evre III ve IV'te, kemo-radyoterapi gibi organ koruyucu bir tedavi<sup>7,8</sup> veya radyoterapi ile kombinasyon halinde monoklonal antikolar kullanılarak hedefe yönelik tedavi uygulamak da mümkündür. Nüks veya metastatik hastalarda kemoterapi<sup>9</sup> ile % 10-35 arasında yanıt oranı ve 6-12 ay arasında da sağkalım sağlanmaktadır. BBSCC'nin tedavisinde eş zamanlı kemo-radyoterapi ile, mukozit, dermatit ve disfaji gibi

yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla enfeksiyon veya myelosupresyon<sup>10</sup> da eşlik eder. Kemoterapinin<sup>10</sup> neden olabileceği sensörinöral işitme kaybı veya polinöropati, kserostominin neden olduğu disfaji gibi uzun dönem komplikasyonlar da gelişebilir. Toksikiteye sebep olabilen standart yöntemler kullanılarak BBK tedavisinin tatmin edici olmayan sonuçları, yeni terapötik seçenekler için bir araştırmayı gerektirmiştir. Genetik ve moleküler biyolojinin<sup>11</sup> hızlı gelişimi ile kanserde moleküler hedefli tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedaviler, kolorektal veya akciğer kanseri dahil olmak üzere diğer solid tümörlerin<sup>11</sup> tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Hedeflenen ilaçların etkisi, onkogenез ve tümör büyümesi<sup>12</sup> için gerekli spesifik hedef moleküllerin inaktive edilmesinden oluşur.

İleri evre BBK tedavisinde kullanılan şu anda en umut verici ve iyi bilinen moleküler hedefli tedaviler; EGFR, VEGF, PI3K, AKT, mTOR ve CDK Reseptörleri'ne karşı kullanılan ajanlardır.

### EGFR

EGFR, en iyi bilinen ve tanımlanan hedeflerden birisidir. EGFR, ErbB / HER Reseptörü tirozin kinaz<sup>12</sup> ailesine ait bir transmembran proteindir. İlettiği hücre dışı sinyaller hücre içi yanıtlara dönüşerek hücre proliferasyonunu, apoptozu, anjiyogenezi<sup>13,14</sup> ve tümör hücrelerinin metastaz yapma kapasitesini etkiler. Bu, hücre çekirdeğinde anjiyogenezi, metastaz oluşumunu<sup>15</sup> destekleyen bazı genlerin aktivasyonuna yol açar. EGFR aşırı

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji, gokhanucar\_1@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-7649-1075

naz inhibitörüdür. Sunitinib<sup>65</sup> ile monoterapi, BBSCC'nin palyatif tedavisinde zayıf aktivite gösterdi. Bununla birlikte, setuksimabın sunitinib ile kombinasyonu<sup>65,66</sup>, tümör hücre proliferasyonunda azalmaya ve farklılaşmalarında artışa neden olur.

### PI3K / AKT / MTOR YOLU

PI3K / AKT / mTOR<sup>67</sup> yolu, hücre içi bir sinyal yoludur. PI3K / AKT / mTOR yolu<sup>67</sup>, yetişkin kök hücrelerin farklılaşmasından daha fazla büyüme-yi ve proliferasyonu teşvik ettiği için hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. mTOR<sup>68</sup>, bir serin treonin kinazdır. İşlevi, besinlerin, hücrel enerji seviyesinin, hücrel oksijenasyonun ve mitojenik sinyallerin mevcudiyetini izleyerek hücre döngüsünü, hücre hayatta kalmasını ve çoğalmasını düzenlemektir.

İnsanlarda kullanılan mTOR inhibitörleri<sup>69</sup> temsirolimus ve everolimus gibi rapamisin analoglarından oluşmaktadır. Hücre hatları üzerinde in vitro ve ksenograft modelleri üzerinde<sup>70-72</sup> in vivo olarak gerçekleştirilen birkaç çalışmanın sonuçları, temsirolimusun BBK'nin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Baş ve boyun skuamöz hücre karsinomunun hücre dizileri ile yapılan deneyler, mTOR inhibitörleri<sup>73</sup> ile kombinasyon halinde setuksimab kullanımının, yüksek EGFR ekspresyonu veya setuksimaba karşı kazanılmış direnç gösteren tümörlerin tedavisinde faydalı olabileceğini gösterdi. BBSCC'nin tedavisi için everolimusun antitümör etkisini gösteren birkaç çalışma vardır. Everolimus<sup>74</sup>, model hücre hatlarında ve ksenograftlarda dosetakselin antitümör etkisini artırdığı gösterildi.

### CDK YOLU

CDK4 ve CDK6'ya özgü bir sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü olan palbosiklib, platin ve / veya setuksimaba dirençli HPV negatif hastalığı olan nüks veya veya metastatik BBSCC'li hastalarda<sup>75-77</sup> setuksimab ile kombinasyon halinde değerlendirilmiştir. Bu terapötik yaklaşım, EGFR yolağını baskılayan tümörlerin CDK yolağında up regülasyona<sup>75</sup> sahip olduğuna dair biyolojik verilere dayanmaktadır ve bu, bir CDK inhibitörünün eklenmesiyle kısmen tersine çevrilebilir .

Non-randomize , faz II çalışma<sup>76</sup>, palbociclib artı setuksimabın bu hastalarda aktif olduğunu ve potansiyel olarak önceki setuksimab direncini tersine çevirebileceğini ileri sürdü. Ancak , platine dirençli hastalığı olanlarda ayrı, randomize, plasebo kontrollü, faz II çalışmanın (PALATINUS)<sup>77</sup> ön sonuçlarında, palbociclib artı setuksimab, setuksimab artı plaseboya göre progresyonsuz veya genel sağkalımı iyileştirmedir.

### REFERANSLAR

1. Rogers SJ, Harrington KJ, Rhys-Evans P, et al. Biological significance of c-erbB family oncogenes in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 24: 47-69, 2005.
2. Vigneswaran N and Williams MD: Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26: 123141, 2014.
3. Macmillan Cancer Support: Types of head and neck cancer. <https://www.macmillan.org.uk/informationandsupport/headandneckcancers/understandingcancer/typesheadneckcancer.html>. Accessed Feb, 2016.
4. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsgue X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, et al: Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 541550, 2009.
5. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck* 1999; 21:116-23.
6. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Haughey BH, Hanson JM, Simpson JR, et al. Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck* 1999;21:707-17.
7. Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind CH: *TNM Classification of Malignant Tumours Eighth Edition*. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc., 2017.
8. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E and Bourhis J; MACHNC Collaborative Group: Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACHNC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92: 414, 2009.
9. Suh Y, Amelio I, Guerrero Urbano T and Tavassoli M: Clinical update on cancer: Molecular oncology of head and neck cancer. *Cell Death Dis* 5: e1018, 2014.
10. Fung C and Grandis JR: Emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Opin Emerg Drugs* 15: 355373, 2010
11. Boeckx C, Baay M, Wouters A, Specenier P, Vermorken JB, Peeters M and Lardon F: Antiepidermal growth factor receptor therapy in head and neck squamous cell carcinoma: Focus on potential molecular mechanisms of drug resistance. *Oncologist* 18: 850864, 2013.
12. National Cancer Institute: NCI Dictionary of Cancer Terms: Definition of targeted therapy. <https://www>

- cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms?cd-rid=270742. Accessed Feb, 2016.
13. Goerner M, Seiwert TY and Sudhoff H: Molecular targeted therapies in head and neck cancer: An update of recent developments. *Head Neck Oncol* 2: 8, 2010.
  14. Song J, Chen C and Raben D: Emerging role of EGFR-Targeted therapies and radiation in head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 18: 17571767, 17711772, 1777, 2004.
  15. Lurje G and Lenz HJ: EGFR signaling and drug discovery. *Oncology* 77: 400410, 2009.
  16. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D and Ferris RL: Head and neck cancer. *Lancet* 371: 16951709, 2008.
  17. Lurje G and Lenz HJ: EGFR signaling and drug discovery. *Oncology* 77: 400410, 2009.
  18. Schwab M (ed): Broder histological classification. In: *Encyclopedia of Cancer*. Berlin Heidelberg, Springer, 2011.
  19. Alterio D, Marvaso G, Maffini F, Gandini S, Chiocca S, Ferrari A, Preda L, Rocca MC, Lepanto D, Fodor C, et al: Role of EGFR as prognostic factor in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy: Proposal of a new approach behind the EGFR overexpression. *Med Oncol* 34: 107, 2017.
  20. Sacco AG, Worden FP. Molecularly targeted therapy for the treatment of head and neck cancer: a review of the ErbB family inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1927–43.
  21. Bozec A, Peyrade F, Fischel JL, et al. Emerging molecular targeted therapies in the treatment of head and neck cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14:299–310.
  22. Matta A and Ralhan R: Overview of current and future biologically based targeted therapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol* 1: 6, 2009
  23. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:2171-7.
  24. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-77.
  25. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA, Eastern Cooperative Oncology G. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54.
  26. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
  27. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:697-710.
  28. Rischin D, Spigel DR, Adkins D, Wein R, Arnold S, Singhal N, et al. PRISM: Phase 2 trial with panitumumab monotherapy as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1756-61.
  29. Wirth LJ, Dakhil SR, Kornek G, Axelrod R, Adkins D, Pant S, et al: PARTNER: A randomized phase II study of docetaxel/cisplatin (doc/cis) chemotherapy with or without panitumumab (pab) as first-line treatment (tx) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN). *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:6029.
  30. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene.* 2008;27:4702–11.
  31. Solca F, Dahl G, Zoephel A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343:342–50.
  32. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583-94.
  33. Cohen EEW, Licitra LF, Gauler TC, et al. Biomarker analysis in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) patients (pts) treated with second-line afatinib versus methotrexate (MTX): LUX-Head and Neck 1 (LUX-H&N1). Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 29–June 2, 2015, Chicago (IL).
  34. Sacco AG, Worden FP. Molecularly targeted therapy for the treatment of head and neck cancer: a review of the ErbB family inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1927–43.
  35. Gonzales AJ, Hook KE, Althaus IW, et al. Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:1880–9.
  36. Abdul Razak AR, Soulieres D, Laurie SA, et al. A phase II trial of dacomitinib, an oral pan-human EGF receptor (HER) inhibitor, as first-line treatment in recurrent and/or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2013;24:761–9.
  37. Patel PN, Vyas R, Mehta M. Efficacy and toxicity of gefitinib in palliative treatment in recurrent squamous cell carcinoma of head and neck in poor performance elderly patients. Presented at the European Society of Medical Oncology Congress, September 29, 2014, Madrid
  38. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, Herpen CMLV, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III Study of Gefitinib Compared With Intravenous Methotrexate for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1864-71.
  39. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III randomized,

- placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1405-14.
40. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*. 2005;10:461-6.
  41. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2004;22:77-85.
  42. Siu LL, Soulieres D, Chen EX, et al. Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2178-83.
  43. Kim ES, Kies MS, Glisson BS, et al. Final results of a phase II study of erlotinib, docetaxel and cisplatin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 1-5, 2007, Chicago (IL).
  44. Kondo N, Tsukuda M, Ishiguro Y, et al. Antitumor effects of lapatinib (GW572016), a dual inhibitor of EGFR and HER-2, in combination with cisplatin or paclitaxel on head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2010;23:957-63.
  45. Tykerb (lapatinib) tablets [package insert]. Research Triangle Park: GlaxoSmithKline; 2012.
  46. Del Campo JM, Hitt R, Sebastian P, et al. Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naïve patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*. 2011;105:618-27.
  47. de Souza JA, Davis DW, Zhang Y, et al. A phase II study of lapatinib in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2012;18:2336-43.
  48. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res*. 2002;62:4645-55.
  49. Caprelsa (vandetanib) tablets [prescribing information]. Wilmington: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2011.
  50. Limaye S, Riley S, Zhao S, et al. A randomized phase II study of docetaxel with or without vandetanib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oral Oncol*. 2013;49:835-41.
  51. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW and Villaret DB: Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35 year experience. *Head Neck* 26: 984994, 2004.
  52. Minchenko A, Bauer T, Salceda S and Caro J: Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *Lab Invest* 3: 374379, 1994.
  53. Kyzas PA, Cunha IW and Ioannidis JP: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: A metaanalysis. *Clin Cancer Res* 11: 14341440, 2005.
  54. Matta A and Ralhan R: Overview of current and future biologically based targeted therapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol* 1: 6, 2009.
  55. Vokes EE, Cohen EEW, Mauer AM, Karrison TG, Wong SJ, SkoogSluman LJ, Kozloff MF, Dancey J and Dekker A: A phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC). *J Clin Oncol* 23 (Suppl 16): S5504, 2005.
  56. Burtneß B: Commentary Bevacizumab and erlotinib with chemoradiation for head and neck cancer. *Cancer J* 17: 273275, 2011.
  57. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Nattam S, Kozloff MF, Clark JI, Yan DH, Liu W, et al: Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase I/II study. *Lancet Oncol* 3: 247257, 2009.
  58. Feinstein T, Raez L, Rajasenan K, Gibson MK, Savvides P, Karamouzis MV, Garg N, Johnson R, Branstetter BF and Argiris AE: Pemetrexed (P) and bevacizumab (B) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Updated results of a Phase II trial. *J Clin Oncol* 26 (15 Suppl): S6069, 2008.
  59. Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, Worden FP, Savvides P, Gibson MK, Gyanchandani R, Blumenschein GR Jr, Chen HX, Grandis JR, et al: Cetuximab and bevacizumab: Preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 24: 220225, 2013.
  60. Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, Carlson D, Stambuk H, Haque S, Shen R, et al: A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 15: 50085014, 2012.
  61. Zhang Y, Xue D, Wang X, Lu M, Gao B and Qiao X: Screening of kinase inhibitors targeting BRAF for regulating autophagy based on kinase pathways. *Mol Med Rep* 9: 8390, 2014.
  62. Yadav A, Kumar B, Teknos TN and Kumar P: Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by downregulating ERCC1 and XRCC1 DNA repair proteins. *Mol Cancer Ther* 10: 12411251, 2011.
  63. Möckelmann N, Rieckmann T, Busch CJ, Becker B, Gleissner L, Hoffer K, Omniczynski M, Steinmeister L, Laban S, Grénman R, et al: Effect of sorafenib on cisplatin-based chemoradiation in head and neck cancer cells. *Oncotarget* 7: 2354223551, 2016.
  64. Petersen C, Gal A, Knecht R, Dikomey E and Kriegs M: Sorafenib sensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells to ionizing radiation. *Radiother Oncol* 109: 286292, 2013.
  65. Bozec A, Sudaka A, Toussan N, Fischel JL, EtienneGrimaldi MC and Milano G: Combination of sunitinib, cetuximab and irradiation in an orthotopic head and neck cancer model. *Ann Oncol* 20: 17031707, 2009.
  66. Machiels JP, Henry S, Zanetta S, Kaminsky MC, Michoux N, Rommel D, Schmitz S, Bompas E, Dillies AE, Faivre S, et al: Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 200601. *J Clin Oncol* 28: 2128, 2010.
  67. LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB and Dennis

- PA: Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: Effective combinations and clinical considerations. *Drug Resist Updat* 11: 3250, 2008.
68. Liu P, Cheng H, Roberts TM and Zhao JJ: Targeting the phosphoinositide 3kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 8: 627644, 2009.
  69. Zaytseva YY, Valentino JD, Gulhati P and Evers BM: mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancer Lett* 319: 17, 2012.
  70. Schedel F, Pries R, Thode B, Wollmann B, Wulff S, Jocham D, Wollenberg B and Kausch I: mTOR inhibitors show promising in vitro activity in bladder cancer and head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 25: 763768, 2011.
  71. Nathan CO, Amirghahari N, Rong X, Giordano T, Sibley D, Nordberg M, Glass J, Agarwal A and Caldito G: Mammalian target of rapamycin inhibitors as possible adjuvant therapy for microscopic residual disease in head and neck squamous cell cancer. *Cancer Res* 67: 21602168, 2007.
  72. Bauman JE, AriasPulido H, Lee SJ, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, Howard J, Bishop J, Wang H, Olson GT, et al: A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinumrefractory head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 49: 461467, 2013.
  73. Niehr F, Weichert W, Stenzinger A, Budach V and Tin-hofer I: CCI779 (Temsirrolimus) exhibits increased anti-tumor activity in low EGFR expressing HNSCC cell lines and is effective in cells with acquired resistance to cisplatin or cetuximab. *J Transl Med* 13: 106, 2015.
  74. ClinicalTrials.gov: NCT01016769 temsirolimus + weekly paclitaxel + carboplatin for recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer (HNSCC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01016769>. Accessed Feb, 2016.
  75. Michel L, Ley J, Wildes TM, et al. Phase I trial of palbociclib, a selective cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor, in combination with cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; 58:41.
  76. Adkins D, Ley J, Neupane P, et al. Palbociclib and cetuximab in platinum-resistant and in cetuximab-resistant human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicentre, multigroup, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1295.
  77. Adkins D, Lin JC, Sacco AG, Le JC. Palbociclib plus cetuximab versus placebo plus cetuximab in platinum-resistant, cetuximab-naive, HPV-unrelated head and neck cancer: A double-blind randomized phase II trial (PALATINUS). *J Clin Oncol* 2019; 37,15S.



# PRİMER BEYİN TÜMÖRLERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

# 23.

## BÖLÜM

Özgen Ahmet Yıldırım<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Primer beyin tümörleri, santral sinir sisteminin primer tümörlerinin %85-90'ını oluşturur. Amerika birleşik devletlerinde primer beyin tümörleri ile ilgili 2020 yılında 23 bin yeni vaka ve 18 bin ölüm beklenmektedir. Primer beyin tümörlerinin sistematik tedavisi, diğer kanser türlerine nazaran daha az çeşitlenebilmiş ve daha yavaş gelişmektedir. Dokunun kendisinin karmaşık moleküler ve genetik yapısı; yüksek düzey glial tümörlerin rezerv kayıplı tolere edilemez bu organdaki multifokal seyri tedavi mücadelesindeki en önemli handikaplardır<sup>1-3</sup>. Primer beyin tümörlerinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi üçlüsü temel teşkil etse de son dekada hedefli tedavilerin ve immünoterapilerin gelişimi umut vaad etmektedir<sup>1</sup>. Bu bölümde primer beyin tümörlerinde moleküler hedefli tedavileri ele alacağız.

### ANTI-ANJİOJENİK TEDAVİLER

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü monoklonal bir antikordur. Grade 3 ve 4 glial tümörlerin tedavisinde kemoterapiye eklendiği takdirde progresyonsuz sağ kalımı (PSK) uzattığı tesbit edilmiştir. Özellikle glioblastome multiforme (GBM) tedavisinde detaylanan çalışmalarda, bevacizumab hem ikinci basamakta irinotekan ile kombinasyonda hem de post-kemoradyoterapi tedavide kemoterapiye eklenerek fayda gösterir. Ek olarak bevacizumab'ın bu hastalarda kortikosteroid kullanımını azalttığı veya geciktirdiği de gösterilmiştir<sup>4,5</sup>. Genel sağ ka-

lıma (GSK) tesiri açısından yapılan BELOB çalışmasında lomustin ile kombinasyonunda genel sağ kalım avantajı gösterilmiş<sup>6</sup> ise de izleyen çalışmalarda bu avantaj teyit edilememiştir<sup>7</sup>.

Diğer bir anti-anjiyojenik ajan olan integrin inhibitörü, cilengitide'in kemoradyoterapiye eklenmesi faz2 çalışmasında olumlu neticelense de faz3 çalışmasında bir fayda görülemediği<sup>8</sup>.

### BÜYÜME FAKTÖRLERİNE YÖNELİK HEDEFLİ TEDAVİLER

Epitelyal büyüme faktör Reseptörü ündeki (EGFR) aşırı ekspresyon veya amplifikasyon, GBM'lerin %40-50 kadarında görülmektedir. Ligandın bağlandığı hücre içi, membranöz ve hücre dışı tirozin kinazlar fosfaditil inozitol (PI3K/akt/MTOR) yolağı üzerinden neoplazik aktivasyona neden olur<sup>9</sup>. Hücre içi tirozin kinazı inhibe ederek etkinlik gösteren ve küçük hücre dışı akciğer kanserinde dramatik başarı izlenen ajanların GBM'de kaydadeğer etkinliği görülemediği. Erlotinib ve Gefitinib ile nüks GBM'de yapılan çalışmada marjinal faydalar izlenir gibi olsa da PSK ve GSK avantajları izlenememiştir<sup>10,11</sup>. Setuksimab'ın uygulandığı bir GBM çalışmasında 5 aylık GSK neticesine hastaların EGFR amplifikasyon durumlarının bir tesiri olmadığı izlenmiştir<sup>12</sup>. Nimozutumab'ın metil guanil metil transferaz (MGMT) metilasyonu gösteren bir GBM alt grubunda 13.8 aya karşılık 19 aylık bir GSK avantajı gösterdiği saptanmıştır<sup>13</sup>.

Platelet kaynaklı büyüme faktör Reseptörü ü (PDGFR) GBM'de anjiogenezi uyaran bir Resep-

<sup>1</sup> Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji. ozgenayildirim@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-4139-067X

literatürdeki güncel yaklaşımlar konusunda uyak olmalıdır. Spesfik hasta gruplarında, hastaya özel tedavi yaklaşımı her geçen gün daha fazla ağırlık kazanmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al.: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1700-49.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2014. Also available online. Last accessed August 12, 2020.
4. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al.: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370 (8): 699-708, 2014.
5. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al.: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370 (8): 709-22, 2014.
6. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al.: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:943-953, 2014
7. Wick W, Brandes A, Gorlia T, et al. Phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma: The EORTC 26101 trial. *Neuro Oncol* 17 Suppl 5: v1, 2015
8. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Canadian Brain Tumor Consortium; CENTRIC study team: Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1100-1108, 2014
9. Cloughesy TE, Cavenee WK, Mischel PS: Glioblastoma: From molecular pathology to targeted treatment. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 9:1-25, 2014
10. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 27:1268-1274, 2009
11. Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS, et al. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 98:93-99, 2010
12. Neyns B, Sadones J, Joosens E, et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 20: 1596-1603, 2009
13. Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. *Eur J Cancer* 51:522-532, 2015
14. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA, et al. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol* 96:393-402, 2010
15. Li X, Wu C, Chen N, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. *Oncotarget* 7(22):33440-33450, 2016
16. Galanis E, Buckner JC, et al. North Central Cancer Treatment Group: Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 23:5294-5304, 2005
17. Lassen U, Sorensen M, Gaziel TB, et al. Phase II study of bevacizumab and temsirolimus combination therapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 33:1657-1660, 2013
18. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:11681174, 2010
19. Wick W, Steinbach JP, Platten M, et al. Enzastaurin before and concomitant with radiation therapy, followed by enzastaurin maintenance therapy, in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation. *Neuro Oncol* 15:1405-1412, 2013
20. Bezcny P: Histone deacetylase inhibitors in glioblastoma: Pre-clinical and clinical experience. *Med Oncol* 31:985, 2014
21. Galanis E, Jaeckle KA, Maurer MJ, et al. Phase II trial of vorinostat in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 27:2052-2058, 2009
22. Bota DA, Eroglu Z, Reardon DA, Fu BD, Norfleet J, Desjardins A, Linskey ME, Peters K, Friedman HS, Vredenburgh JJ: Phase II trial of bortezomib and bevacizumab combination in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Suppl* 29:2056, 2011
23. Carvalho BE, Fernandes AC, Almeida DS, et al. Second-line chemotherapy in recurrent glioblastoma: a 2-cohort study. *Oncol Res Treat.* 2015;38:348-354.
24. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology.* 2006;66:587-589.
25. Brown NE, Carter T, Mulholland P. Dabrafenib in BRAFV600-mutated anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *CNS Oncol.* 2017;6(1):5-9. doi:10.2217/cns-2016-0031
26. Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF Inhibition in BRAF<sup>V600</sup>-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(35):3477-3484. doi:10.1200/JCO.2018.78.9990
27. Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(1):101-109. doi:10.1007/s00467-017-3806-1
28. Gilbert M, Yuan Y, Wani K et al. AT-23 a phase 2 study of lapatinib and dose dense temozolamid for adult recurrent ependymoma: CERN clinical trial, neuro oncol. 2014 16;v13

29. Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2646-2654. doi:10.1200/JCO.2014.60.1591

# ÖZEFAGUS VE MİDE TÜMÖRLERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 24.

## BÖLÜM

Mustafa GÜRBÜZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

GLOBOCAN verilerine göre özefagus kanseri 572.034 yeni vaka ve 508.585 ölüm ile tüm kanserler arasında mortalitenin altıncı sık nedenidir. Vakaların yaklaşık %70'i erkeklerde görülmektedir. Skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve adenokarsinom, özofagus malign tümörlerinin yaklaşık olarak %95'inden fazlasını oluşturmaktadır. SHK gelişiminde sigara ve alkol; adenokarsinom gelişiminde gastroözefagal reflü hastalığına bağlı Barret özefagus önde gelene risk faktörleri arasında yer almaktadır (Bray et al., 2018). Dünya genelinde özefagus SHK sıklığı azalmakta iken adenokarsinom sıklığı artmaktadır. Ancak dünya genelinde halen en sık olarak SHK görülmektedir. Özefagus kanserinde beş yıllık sağkalım %20 civarındır (Baquet, Commiskey, Mack, Meltzer, & Mishra, 2005).

Mide kanseri; dünyada 1.033.701 yeni vaka ile üçüncü, 782.685 ölümle beşinci en sık kanser olup, en çok Doğu Asya ülkelerinde görülmektedir. Erkeklerde kadınlarda 2 kat daha sık görülür. Helicobacter pylori mide kanseri için ana risk faktörüdür. Mide kanserinin %90'ından fazlası adenokarsinomlardır. İleri evre mide kanserinde beş yıllık sağkalım %10'dan azdır (Bray et al., 2018). Mide kanseri Türkiye'de erkeklerde beşinci, kadınlarda ise altıncı sık kanserdir (Gültekin & Boztaş, 2014). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılı içerisinde tahmini olarak 27.600 yeni vaka ve 11.010 ölüm beklenmektedir (Siegel, Miller, & Jemal, 2020).

İleri evre özefagus ve mide kanserinde kür şansı yoktur. Bu kanser türlerinde tedavinin hedefleri; semptomların hafifletmek, palyasyon sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağkalımı uzatmaktır. Palyatif yöntemler lokal veya sistemik olabilir İleri evre özefagus ve mide kanserinde palyatif sistemik kemoterapinin sağkalım yararı çeşitli çalışmalarla gösterildi ve günümüzde bu hastalarda standart tedavi kemoterapidir (KT). Yapılan çalışmalarda kombinasyon KT rejimleri, monoterapiye üstün bulunmuştur. Mide kanserinde standart tedavi platin+floroprimidin kombinasyonudur. Mide kanserinde birinci basamak KT ile yanıt oranı %20-%40 arasında değişir ve sistemik KT ile ortalama sağkalım 1 yıldan azdır (Janmaat et al., 2017; Wagner et al., 2017).

Çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan, sağkalım avantajı göstermiş farklı hedef moleküller bulunmaktadır. Birçok kanser türünde moleküler yolakların daha iyi anlaşılması, 2000'li yılların başlarından itibaren malign hücrelerde spesifik moleküler yolakları hedefleyen ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Hedef tedaviler oral yoldan kullanılan kinaz inhibitörleri olabileceği gibi; ayrıca monoklonal antikorlar olarak intravenöz olarak da uygulanabilirler. (Lee, Tan, & Oon, 2018).

Özofagogastrik kanserlerde meydana geldiği bilinen EGFR (epidermal growth factor receptor), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), VEGF (vascular endothelial growth factor), MET, mTOR (mammalian target of rapamycin)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, mustafagurbuz123@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-7680-4142

### Anti-MMP-9 Tedavi

Matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) ekstrasellüler bir enzim olup matriks remodelingi, anjiyogenezis, tümör büyümesi ve metastazda rol alır (Huang, 2018). Andecaliximab bir MMP 9 inhibitörü olup ileri evre mide ve GÖB kanserinde birinci basamakta KT'ye eklenmesinin yararı GAMMA-1 çalışması ile araştırıldı. Hastaların 1:1 randomize edildiği bu çalışmada andecaliximab kolunda ortalama GSK 12.5 ayken KT kolunda 11.8 aydı ( $p= 0.56$ ). Ortalama PSK 7.5 aya 7.1 ay andecaliximab kolu lehineydi ancak fark anlamlı değildi ( $p= 0.10$ ). Hastalarda en sık görülen yan etki bulantı, diyare, nötropeni ve halsizlikti. Faz 3 GAMMA-1 çalışmasında birinci basamakta KT'ye andecaliximab eklenmesinin sağkalım yararı gösterilemedi (Manish A Shah et al., 2019).

### SONUÇ

Mide ve özefagus kanserinde, diğer birçok kanser türünde olduğu gibi tümör oluşumunda rol oynayan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması hedefli tedavilerde de ciddi gelişmelere neden oldu. Özellikle TOGA çalışması ile HER2 pozitif mide ve GÖB kanserli hastalarda birinci basamakta KT'ye trastuzumab eklemenin sağkalım yararının gösterilmesi önemli bir kilometre taşıdır. Yine ramusirumabın ikinci basamakta sağkalım yararı gösteren çalışmaları, hastaların tedavisinde kullanılacak tedavi alternatifini genişletmiştir.

Hem metastatik hem de perioperatif dönemde hedefe yönelik tedavilerin rolünü araştıran farklı çalışmalar devam etmektedir. Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni geliştirecek hedef tedaviler, gelecekte mide ve özefagus kanserinde sağkalımları daha da iyileştirecektir.

### KAYNAKÇA

- Al-Batran, S.-E., Schuler, M. H., Zvirbulu, Z., Manikhas, G., Lordick, F., Rusyn, A., . . . Nechaeva, M. (2016). FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. In: American Society of Clinical Oncology.
- Bachleitner-Hofmann, T., Sun, M. Y., Chen, C. T., Tang, L., Song, L., Zeng, Z., . . . Weiser, M. R. (2008). HER kinase activation confers resistance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogene-addicted gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 7(11), 3499-3508. doi:10.1158/1535-7163.Mct-08-0374
- Bang, Y.-J., Xu, R.-H., Chin, K., Lee, K.-W., Park, S. H., Rha, S. Y., . . . Im, S.-A. (2017). Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(12), 1637-1651.
- Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., . . . Kang, Y. K. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9742), 687-697. doi:10.1016/s0140-6736(10)61121-x
- Baquet, C. R., Commiskey, P., Mack, K., Meltzer, S., & Mishra, S. I. (2005). Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc*, 97(11), 1471-1478.
- Bartley, A. N., Washington, M. K., Ventura, C. B., Ismaila, N., Colasacco, C., Benson, A. B., 3rd, . . . Ajani, J. A. (2016). HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med*, 140(12), 1345-1363. doi:10.5858/arpa.2016-0331-CP
- Baselga, J., Cortés, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., . . . Swain, S. M. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366(2), 109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Casalini, P., Iorio, M. V., Galmozzi, E., & Ménard, S. (2004). Role of HER receptors family in development and differentiation. *J Cell Physiol*, 200(3), 343-350. doi:10.1002/jcp.20007
- Catenacci, D. V. T., Tebbutt, N. C., Davidenko, I., Murad, A. M., Al-Batran, S. E., Ilson, D. H., . . . Cunningham, D. (2017). Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(11), 1467-1482. doi:10.1016/s1470-2045(17)30566-1
- Dulak, A. M., Schumacher, S. E., van Lieshout, J., Imaura, Y., Fox, C., Shim, B., . . . Bass, A. J. (2012). Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. *Cancer Res*, 72(17), 4383-4393. doi:10.1158/0008-5472.Can-11-3893
- Ferry, D., Dutton, S., Mansoor, W., Thompson, J., Harrison, M., Abbas, H., . . . Garcia-Alonso, A. (2012). Phase III multi-centre, randomised, double-blind, pla-

- cebo-controlled trial of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib). *Annals of Oncology*, 23, ixel2.
13. Franklin, M. C., Carey, K. D., Vajdos, F. F., Leahy, D. J., de Vos, A. M., & Sliwkowski, M. X. (2004). Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 5(4), 317-328. doi:10.1016/s1535-6108(04)00083-2
  14. Fuchs, C. S., Shitara, K., Di Bartolomeo, M., Lonardi, S., Al-Batran, S.-E., Van Cutsem, E., . . . Lacy, J. (2019). Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(3), 420-435.
  15. Fuchs, C. S., Tomasek, J., Yong, C. J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., . . . Tabernero, J. (2014). Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 383(9911), 31-39. doi:10.1016/s0140-6736(13)61719-5
  16. Gültekin, M., & Boztaş, G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43.
  17. Hecht, J. R., Bang, Y. J., Qin, S. K., Chung, H. C., Xu, J. M., Park, J. O., . . . Slamon, D. (2016). Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 34(5), 443-451. doi:10.1200/jco.2015.62.6598
  18. Helleday, T. (2011). The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*, 5(4), 387-393. doi:10.1016/j.molonc.2011.07.001
  19. Huang, H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*, 18(10). doi:10.3390/s18103249
  20. Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 39-51.
  21. Janjigian, Y. Y., Werner, D., Pauligk, C., Steinmetz, K., Kelsen, D. P., Jäger, E., . . . Al-Batran, S. E. (2012). Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol*, 23(10), 2656-2662. doi:10.1093/annonc/mds104
  22. Janmaat, V. T., Steyerberg, E. W., van der Gaast, A., Mathijssen, R. H., Bruno, M. J., Peppelenbosch, M. P., . . . Spaander, M. C. (2017). Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), Cd004063. doi:10.1002/14651858.CD004063.pub4
  23. Karamouzis, M. V., Grandis, J. R., & Argiris, A. (2007). Therapies directed against epidermal growth factor receptor in aerodigestive carcinomas. *Jama*, 298(1), 70-82. doi:10.1001/jama.298.1.70
  24. Kleespies, A., Guba, M., Jauch, K. W., & Bruns, C. J. (2004). Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol*, 87(2), 95-104. doi:10.1002/jso.20070
  25. Koopman, T., Smits, M. M., Louwen, M., Hage, M., Boot, H., & Imholz, A. L. (2015). HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141(8), 1343-1351. doi:10.1007/s00432-014-1900-3
  26. Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*, 834, 188-196. doi:10.1016/j.ejphar.2018.07.034
  27. Li, J., Qin, S., Xu, J., Xiong, J., Wu, C., Bai, Y., . . . Yu, H. (2016). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol*, 34(13), 1448-1454. doi:10.1200/jco.2015.63.5995
  28. Liu, T., Qin, Y., Li, J., Xu, R., Xu, J., Yang, S., . . . Shen, L. (2019). Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy for Chinese patients with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a subpopulation analysis of the JACOB trial. *Cancer Commun (Lond)*, 39(1), 38. doi:10.1186/s40880-019-0384-6
  29. Lordick, F., Kang, Y. K., Chung, H. C., Salman, P., Oh, S. C., Bodoky, G., . . . Moehler, M. (2013). Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(6), 490-499. doi:10.1016/s1470-2045(13)70102-5
  30. Ohtsu, A., Shah, M. A., Van Cutsem, E., Rha, S. Y., Sawaki, A., Park, S. R., . . . Kang, Y. K. (2011). Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*, 29(30), 3968-3976. doi:10.1200/jco.2011.36.2236
  31. Pavlakis, N., Sjoquist, K. M., Martin, A. J., Tsobanis, E., Yip, S., Kang, Y. K., . . . Goldstein, D. (2016). Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 34(23), 2728-2735. doi:10.1200/jco.2015.65.1901
  32. Ross, J. S., & McKenna, B. J. (2001). The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest*, 19(5), 554-568. doi:10.1081/cnv-100103852
  33. Sahin, U., Koslowski, M., Dhaene, K., Usener, D., Brandenburg, G., Seitz, G., . . . Türeci, O. (2008). Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res*, 14(23), 7624-7634. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-08-1547
  34. Satoh, T., Xu, R. H., Chung, H. C., Sun, G. P., Doi, T., Xu, J. M., . . . Bang, Y. J. (2014). Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*, 32(19), 2039-2049. doi:10.1200/jco.2013.53.6136
  35. Shah, M. A., Bang, Y. J., Lordick, F., Alsina, M., Chen, M., Hack, S. P., . . . Cunningham, D. (2017). Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive

- Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 3(5), 620-627. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5580
36. Shah, M. A., Yanez Ruiz, E. P., Bodoky, G., Starodub, A., Cunningham, D., Yip, D., . . . Bhargava, P. (2019). A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of andecaliximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAMMA-1). In: American Society of Clinical Oncology.
  37. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70(1), 7-30. doi:10.3322/caac.21590
  38. Thuss-Patience, P. C., Shah, M. A., Ohtsu, A., Van Cutsem, E., Ajani, J. A., Castro, H., . . . Kang, Y. K. (2017). Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*, 18(5), 640-653. doi:10.1016/s1470-2045(17)30111-0
  39. Tuynman, J. B., Lagarde, S. M., Ten Kate, F. J., Richel, D. J., & van Lanschot, J. J. (2008). Met expression is an independent prognostic risk factor in patients with oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*, 98(6), 1102-1108. doi:10.1038/sj.bjc.6604251
  40. Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., . . . Blackwell, K. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 367(19), 1783-1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
  41. Waddell, T., Chau, I., Cunningham, D., Gonzalez, D., Okines, A. F., Okines, C., . . . Barbachano, Y. (2013). Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(6), 481-489. doi:10.1016/s1470-2045(13)70096-2
  42. Wagner, A. D., Syn, N. L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W. P., Tai, B. C., . . . Unverzagt, S. (2017). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(8), Cd004064. doi:10.1002/14651858.CD004064.pub4
  43. Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S. C., Bodoky, G., Shimada, Y., . . . Ohtsu, A. (2014). Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11), 1224-1235. doi:10.1016/s1470-2045(14)70420-6
  44. Wilkinson, N. W., Black, J. D., Roukhadze, E., Driscoll, D., Smiley, S., Hoshi, H., . . . Brattain, M. (2004). Epidermal growth factor receptor expression correlates with histologic grade in resected esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*, 8(4), 448-453. doi:10.1016/j.gassur.2004.01.006
  45. Yoshikawa, T., Tsuburaya, A., Kobayashi, O., Sairenji, M., Motohashi, H., Yanoma, S., & Noguchi, Y. (2000). Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett*, 153(1-2), 7-12. doi:10.1016/s0304-3835(99)00426-7

# KOLOREKTAL KANSERLERDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 25.

## BÖLÜM

Aykut ÖZMEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Son yıllarda moleküler ve hedefe yönelik tedavi alanında yoğunlaşan araştırmalar ve gelişmeler çoğu kanserde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de standart tedavi yaklaşımlarını ve yanıt oranlarını değiştirmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar ve elde edilen veriler ışığında tedavideki gelişmeler umut vericidir.

Kolorektal karsinomlarda son yıllarda özellikle hedefe yönelik monoklonal antikolar ve KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonlarının durumlarına göre (KRAS, NRAS mutasyonu negatif olan wild tip hastalık, KRAS veya NRAS mutasyonu pozitif hastalık ve KRAS-NRAS wild tip BRAF pozitif hastalık olmak üzere) yeni moleküler hedefli tedavi yaklaşımları geliştirilmiş ve bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Son kılavuzlar ve çalışmalar rehberliğinde kolorektal kanserde moleküler hedefli tedaviler 4 ana grup olarak detaylandırılmıştır.

### 1. ANTİ-VEGF AJANLAR

Anjiyogenezis, tümör büyümesi için gerekli en önemli faktörlerden biridir. Anjiyogenezis kontrol eden en önemli faktör vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF' nin çeşitli yöntemlerle inhibisyonu, belirgin bir antitümör etkiye neden olur.

#### 1.1. Bevacizumab

Birinci basamak kullanım: Bevacizumab, VEGF inhibisyonunu hedefleyen humanize bir

monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanser (mCRC) için kullanılan çeşitli birinci basamak rejimlere bevacizumab eklenmesi yanıtları iyileştirir. Örneğin, birinci basamak tedavide bevacizumab ile ve bevacizumab olmadan kemoterapiyi karşılaştıran çalışmaların analizinde, tedaviye bevacizumab ilavesi, ölüm riskinde %19 azalma sağlamıştır, ancak sadece iki aylık medyan genel sağkalım avantajı yaratmıştır. (19.8'e karşı 17.6 ay). Progresyonsuz sağkalım da önemli ölçüde iyileşme izlenmiştir. (HR 0.58,% 95 CI 0.46-0.73) buna karşın avantaj yaklaşık iki ay ile sınırlıydı (medyan ilerlemesiz sağkalım [PFS] 9.1'e karşı 6.9 ay). Bu tedavinin dezavantajları kanama, hipertansiyon, bağırsak perforasyonu ve tromboembolik olaylar dahil olmak üzere tedaviye bağlı etkilerin gelişebilmesidir. Bu yan etkilerin potansiyel olarak ciddi sonuçları olabileceği de bahsedilen yan etkiler,yaygın görülmezler.

İrinotekan rejimine bevacizumab eklemenin yararı 813 hastanın dahil edildiği randomize çift kollu çalışmada gösterilmiştir. Florourasil (FU) / lökovorin ile bevacizumab ve bevacizumab olmaksızın kemoterapi) florourasil (FU) / lökovorin. Bevacizumab grubunun, objektif yanıt oranı diğer koldan üstündü (% 45'e karşı % 35) ve tümör progresyonuna (11'e karşı 6 ay) ve medyan sağkalıma (20'ye karşı 16 ay) kadar geçen sürede önemli iyileşme izlendi. Bu verilerin yayınlanmasının ardından, bevacizumab, mCRC'nin birinci basamak tedavisi için FU ile kombinasyon halinde FDA onayı aldı.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Dr Sadi Konuk Bakırköy Eğitim Araştırma Hastanesi, draykutozmen@hotmail.com ORCID iD: 0000-0003-4312-724X



MyPathway çalışmasında meme kanseri dışında HER2 aşırı eksprese eden / amplifiye tümörleri olan hastalarda trastuzumab artı pertuzumab kombinasyonu değerlendirildi. Bu çalışma verileri incelendiğinde aşırı HER2 eksprese eden 57 mCRC arasında, biri tam olmak üzere 18 objektif antitümör yanıtı (% 32) vardı.

Bu kombinasyon için biraz daha az etkileyici sonuçlar 2020 ASCO gastrointestinal kanserler sempoziumunda Targeted Agent ve Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study tarafından sunuldu. HER2 aşırı eksprese eden mCRC'li 28 ağır önceden tedavi edilmiş hasta arasında 4 hastada kısmi yanıt ve 16 hafta veya daha uzun süreyle stabil hastalığı olan 10 hasta vardı (ORR % 14, DCR % 50).

Fam-trastuzumab deruxtecan, bir anti-HER2 antikor, bölünebilir bir tetrapeptid bazlı bağlayıcı ve bir sitotoksik topoizomeraz I inhibitöründen oluşan bir antikor-ilaç bileşimidir. HER2'yi aşırı eksprese eden metastatik meme kanseri için üçüncü sıra ajan olarak onaylanmıştır.

HER2 + mCRC nedeniyle iki veya daha fazla rejimde progresyon gösteren (yaklaşık % 30'unu daha önce HER2 hedefli tedaviler alan hastaların oluşturduğu) HER2 aşırı eksprese eden mCRC'li 78 hastayı içeren faz II DESTINY-CRC01 çalışmasında önerilmiştir.

2020 yıllık ASCO toplantısında sunulan bir ön raporda, HER2 3+ (IHC) veya 2+ IHC / ISH + hastalığı olan grubun 1 tam ve 23 kısmi yanıt dahil olmak üzere % 45 objektif yanıt oranı vardı, toplam hastalık kontrol oranı % 83 olarak saptandı. Medyan yanıt süresine ulaşılmadı ve medyan PFS 6,9 aydı. Düşük HER2 ekspresyonuna sahip olanlar arasında yanıt yoktu (HER2 2+ IHC / -ISH, HER2 1+). Tedavinin en yaygın yan etkileri grade 3 veya 4 nötropeni ve anemiydi. Tedaviyle ortaya çıkan interstisyel akciğer hastalığı (insidans yaklaşık % 10) bir başka önemli yan etkiydi.

Bu veriler incelendiğinde HER2'yi aşırı eksprese eden mCRC için anti-HER2 tedaviler standart bir tedavi olarak kabul edilebilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ve veriye ihtiyaç vardır.

#### 4.5. TRK Füzyon Pozitif Tümörler

Tropomiyosin Reseptörü kinazın (TRK) yapısal aktivasyonuna yol açan genomik translokas-

yonlar, mCRC'lerin yaklaşık % 0,5 ila 1'inde bulunur ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

TRK inhibitörü olan larotrectinib ve entrectinib diğer tüm tedavilere yanıtız TRK füzyon pozitif solid tümürlü yetişkin ve çocuklarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır.

#### KAYNAKÇA

1. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:2205.
2. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011; 154:37.
3. Tougeron D, Lecomte T, Pagès JC, et al. Effect of low-frequency KRAS mutations on the response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:1267.
4. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:303.
5. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4557.
6. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:672.
7. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:563.
8. Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 1999; 59:1911.
9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909.
10. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:412.
11. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
12. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer* 2018; 124:1358.
13. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal

- cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:29.
14. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:1632.
  15. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:4023.
  16. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21:1313.
  17. van Geel RMJM, Tabernero J, Elez E, et al. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Encorafenib and Cetuximab with or without Alpelisib in Metastatic BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7:610.
  18. Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018; 8:428.
  19. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008; 19:1141.
  20. Bouchahda M, Macarulla T, Liedo G, et al. Feasibility of cetuximab given with a simplified schedule every 2 weeks in advanced colorectal cancer: a multicenter, retrospective analysis. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1:S253.
  21. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli E, et al. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol* 2016; 27:1055.
  22. Kiss I, Mlcochova J, Bortlicek Z, et al. Efficacy and Toxicity of Panitumumab After Progression on Cetuximab and Predictive Value of MiR-31-5p in Metastatic Wild-type KRAS Colorectal Cancer Patients. *Anticancer Res* 2016; 36:4955.
  23. Wadlow RC, Hezel AF, Abrams TA, et al. Panitumumab in patients with KRAS wild-type colorectal cancer after progression on cetuximab. *Oncologist* 2012; 17:14.
  24. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med* 2012; 18:221.
  25. Arena S, Bellosillo B, Siravegna G, et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2157.
  26. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5:343.
  27. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32:1179.

# PANKREAS KANSERLERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

# 26.

## BÖLÜM

Muslih ÜRÜN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pankreasın malign neoplazmalarının yüzde 95'inden fazlası ekzokrin elementlerden kaynaklanmaktadır. Ekzokrin pankreas kanseri oldukça ölümcül bir malignitedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin en sık 4. nedenidir. GİS tümörlerinde kolorektal kanserlerden sonra en sık ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 57.600 hastaya ekzokrin pankreas kanseri teşhisi konuluyor ve neredeyse hepsinin bu hastalıktan ölmesi bekleniyor.(1). Cerrahi rezeksiyon, potansiyel olarak tek küratif tedavi seçeneğidir. Ama ne yazık ki, hastaların sadece yüzde 15 ila 20'si cerrahi tedavi için adaydır. Daha kötüsü, rezeksiyona uygun olup R0 rezeksiyonu yapılan hastalarda bile prognoz kötüdür. 5 yıllık sağkalım LN metastazı olmayanlar hastalar için yaklaşık yüzde 30 iken LN metastazı olan hastaları için ise de %10 dur.(2). Eğer diğer bütün tümörler pankreas kanseri gibi kötü prognozlu olsalardı belki de kimse onkolog olmak istemeyecekti. Ekzokrin pankreas kanseri olan hastalarda en sık görülen semptomlar ağrı, sarılık ve kilo kaybıdır. Diğer belirtiler koyu idrar mide bulantısı ishal kusma.(3). hastanın tanısı konulduktan sonra mümkün ise cerrahi lokalileri inop ise neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi sonrası cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Cerrahi yapılan bütün hastalara adjuvan tedavi önerilmekte. Metastatik hastalıkta ise palyatif kemoterapi hedefe yönelik ilaçlar ve immünoterapi kullanılmakla birlikte prognoz hala çok kötüdür.

### HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Tümörün meydana gelmesi, büyümesi ve varlığını sürdürmesinde rol oynayan mekanizmaların durdurulması amacıyla spesifik bir molekülü hedefleyerek yapılan tedaviye hedefe yönelik tedavi denilir. Kanser tedavisinde son birkaç dekata kadar sadece cerrahi radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi kullanılmaktaydı. Son yıllarda tümör yolaklarının saptanması ve buna yönelik ilaçların geliştirilmesi hız kazandı. Bu tedaviler neredeyse tüm solid organ tümörlerinde kullanılmaya başlandı. Akciğer, meme, böbrek, melanom ve prostat gibi hastalarda önemli etkileri görüldü. Pankreas kanserli hastalarda da bu tedaviler denenmeye başlandı

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), pankreas kanserinin biyolojisi ve prognozunda anahtar rol oynar. 52 metastatik hastanın alındığı bir faz II çalışmada gemitabin+bevacizumabın yanıt oranları ve genel sağ kalımı değerlendirildi. 11 hasta da (%21) kısmi yanıt ve 24 hastada da(%46) stabil hastalık vardı. PFS 5,4 ay OS ise 8,8 aydı(4) Bu cesaret verici veriler sonrasında bir faz III çalışma başlatılmış. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım(OS) idi. çalışmaya 602 hasta alınmış ve 535 hasta tedavi edilmiş. Medyan OS gemitabin + bevacizumab için 5.8 ay ve gemitabin + plasebo için 5.9 aydı (P = .95). Medyan progresyonsuz sağkalım sırasıyla 3,8 ve 2,9 aydı (P = .07). Genel yanıt oranları sırasıyla % 13 ve % 10'du. Gemitabine bevacizumab eklenmesi pankreas kanseri hastalarında sağkalımı iyileştirmedi.(5) Yine bevacizumab+gemitabinin

<sup>1</sup> Uzm Dr, Eskişehir Şehir Hastanesi , muslihurun@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-9883-3398

PFS anlamlı çıksa da genel sağkalım farkı çıkmadı. Germline BRCA mutasyonu olan hastalarda birinci basamak platin bazlı kemoterapi sonrası progrese olmayan hastalarda olaparip idame tedavisinin de OS katkısı olmasa da PFS katkısı var. Farklı ajanlarla değişik fazlarda klinik çalışmalar devam etmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Cancer statistics, 2020. Siegel RL, Miller KD, Jemal A CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7. Epub 2020 Jan 8.
2. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, Basturk O Ann Surg. 2017;265(1):185.
3. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Porta M, Fabregat X, Malats N Clin Transl Oncol. 2005 Jun;7(5):189-97
4. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23:8033-8040
5. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). J Clin Oncol 2010;28:3617-3622
6. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:2231-2237
7. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12:256-262
8. Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. Eur J Cancer 2013;49:2633-2642
9. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. J Clin Oncol 2004;22:2610-2616
10. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. J Clin Oncol 2010;28:3605-3610
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer
12. Reni M, Cereda S, Milella M, et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: a phase II randomised trial. Eur J Cancer 2013;49:3609-3615
13. Bergmann L, Maute L, Heil G, et al. A prospective randomised phase-II trial with gemcitabine versus gemcitabine plus sunitinib in advanced pancreatic cancer: a study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. Eur J Cancer 2015;51:27-36
14. Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. Ann Oncol 2015;26:921-927
15. O'Neil BH, Scott AJ, Ma WW, et al. A phase II/III randomized study to compare the efficacy and safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2015.
16. Evans TR, Van Cutsem E, Moore MJ, et al. Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer. Ann Oncol 2016
17. Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, et al. Randomized phase Ib/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2015;33:4284-4292
18. Middleton G, Palmer DH, Greenhalf W, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:486-499
19. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. Golan T, Hammel P, Reni M N Engl J Med. 2019;381(4):317. Epub 2019 Jun 2
20. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, J Clin Oncol. 2020;38(13):1378. Epub 2020 Jan 24.

# HEPATOSELLÜLER KANSERDE KULLANILAN MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 27.

## BÖLÜM

Gülçin ŞAHİNGÖZ ERDAL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Karaciğer ve intrahepatik safra kanallarının kanseri, 2018'de bildirilen yaklaşık 841.000 yeni vaka ile dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanserdir(1). Buna ek olarak, primer karaciğer kanseri, 2018'de dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Beş yıllık sağkalım oranı %18 olan karaciğer kanseri, pankreas kanserinden sonra ikinci en ölümcül kanserdir(2). Primer karaciğer kanseri insidans oranları ve ölüm oranları, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve orta Avrupa dahil dünyanın birçok yerinde artmaktadır(1, 3-5). Diğer tüm yaygın kanserler (akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi) için görülen ölüm oranlarının aksine, 2013 ve 2017 yılları arasında karaciğer kanserinden ölüm oranı yüzde 0,6 artmıştır(6).

Hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimi, kronik karaciğer hastalığının varlığı ile yakından ilişkilidir. Dünya çapında HSK görülme sıklığı, risk faktörlerinin değişken prevalansı nedeniyle heterojendir. Çoğu HSK vakası (%80), kronik hepatit B ve aflatoksine maruziyetin sık olduğu Sahra altı Afrika ve doğu Asya'da görülür. ABD, Avrupa ve Japonya'da, hepatit C ve aşırı alkol kullanımını ana risk faktörüdür(7). Yapılan çalışmalar non-alklik steatohepatitin (NASH) gelişmiş ülkelerde HSK'nın önemli bir nedeni haline geldiğini göstermiştir(8).

### HEPATOSELLÜLER KANSER PATOGENEZİ

Sağlıklı bir karaciğerde inflamasyon, büyüme ve onarım sürecini uyarır ve normal karaciğer yapısı yeniden oluşturulur. Bununla birlikte, kronik iltihaplanma ile rejeneratif ve yıkıcı süreçler arasındaki dengesizlik; fibroz, siroz ve nihayetinde HSK gelişimine ilerleyen kronik karaciğer hasarı ile sonuçlanır. Karaciğer hücrelerindeki düzenleyici immün mekanizmalarda, hepatositler ve parankim dışı hücrelerden; kupffer hücreleri, dendritik hücreler (DH), doğal öldürücü (NK) hücreler, doğal öldürücü T hücreleri ve lokal antijen sunan hücreler olarak karaciğerle ilişkili lenfositler aracılık eder.

### HEPATOSELLÜLER KANSER TEDAVİSİ

HSK'li hastalarda altta yatan karaciğer hastalığının varlığı mevcut hastalığın tedavisine karar verirken etkili olmakla birlikte, farklı HSK etiyolojileri ve bunların hasta karaciğeri üzerindeki etkileri, tedavi yanıtını ve sonucu etkileyebilir. Karaciğer hastalığının şiddeti; asit derecesine, serum bilirubin ve albüminin konsantrasyonlarına, protrombin zamanına ve ensefalopatinin derecesine göre skorlanan modifiye Child-Pugh sınıflandırmasına göre belirlenmektedir. Bu nedenle tüm hastalar, mevcut birçok tedavi seçeneği için dikkatlice değerlendirilmelidir ve tedavi kararını verirken hepatologlar, girişimsel radyologlar, transplant cerrahları, patoloğlar, tıbbi onkologlar

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji, gulcinctf@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-5815-5847

az olduğunu göstermektedir(39-41). Daha düşük dozlar (kür başına 60 mg / m<sup>2</sup>) daha da düşük objektif yanıt oranları ile ilişkilidir (42, 43).

Hem epirubisin hem de mitoksantron, dokso-rubisine kıyasla yaklaşık olarak benzer düzeyde antitümör etkililiğe sahiptir (yanıt oranı %10 ile %25 arasında) (44-46). Antrasiklinler, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz modifikasyonu gerektirir.

## SONUÇ

HSK, tüm dünyada insidansı artan agresif bir malignitedir. HSK'li hastaların yönetimi, hem tümör evresini hem de altta yatan karaciğer hastalığını aynı anda göz önünde bulundurmanın zorunlu olması nedeniyle karmaşıktır. Sirozlu hastaların çoğu ileri bir aşamada teşhis edilir(47). Sitotoksik kemoterapi ajanları ve immünoterapi, HSK'de sınırlı etkinlik sağlar(48). Son 20 yılda, HSK hastalarında hormonal tedavinin etkinliğini incelemek için birkaç klinik çalışma yapıldı. En büyük denemelerden biri, sistemik tedavi olarak anti-östrojen etkili tamoksifen kullanılmasıdır, ancak tamoksifenin herhangi bir sağkalım avantajını tespit edemedi. Anti-androjen tedavisi ile de olumsuz sonuçlar elde edildi. HSK'yi hormona duyarlı bir tümör olarak düşünmek için hiçbir somut kanıt bulunamadı ve bu nedenle hormonal tedavi şu anda HSK yönetiminin bir parçası olarak kabul edilmiyor(49).

HSK karmaşık bir hastalıktır ve çok sayıda sinyal yolağı, hastalık patogeneze katkıda bulunur. Spesifik büyüme faktörü Reseptörleri lerini ve bunların sinyalleşme kaskadlarını inhibe eden moleküler hedefli tedaviler, HSK'nin yönetimi için uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Son zamanlarda, moleküler hedefli tedaviler, ileri evre rezeke edilemeyen HSK'nin tedavisi için umut verici sonuçlar göstermektedir(50). Sorafenib, ilerlemiş HSK'li birçok hastada etkili sonuçlar gösteren devrim niteliğinde moleküler hedefli bir ilaçtır ve HSK için birinci basamak sistemik tedavi olarak sorafenibin onaylanması, HSK tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bununla birlikte, sorafenibi tolere eden HSK hastalarının çoğunda, bir süre sonra hastalık progresyonu görülmüştür. Bu hasta popülasyonunda etkili ilaçları belirlemek

için çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır ve yapılmaya devam ediyor maalesef bu çalışmaların çoğunda istenen olumlu sonuçlara ulaşılamadı. Şu anda FDA, ileri evre HCC tedavisi için dört ek ilacı (regorafenib, lenvatinib, cabozantinib ve ramucirumab) onaylamıştır. Ayrıca, diğer yeni yollarla, özellikle apoptoz yolağına yönelik moleküler hedefli ajanları tespit etmek için araştırmalar devam etmektedir. HSK prognozunu önemli ölçüde iyileştirmek için, HSK'nin moleküler mekanizmasını daha iyi anlamak ve ileri evre HSK'nin etkili tedavisi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Monoterapinin yanı sıra, geleneksel kemoterapi ile birlikte çoklu hedefli ajanlarla veya hedefe yönelik tedaviyle kombinasyon tedavisi, HSK'yi tedavi etmek için daha etkili bir yöntem olabilir(51).

## KAYNAKLAR

1. Globocan (2018). Liver Source 2018. (25/08/2020 tarihinde <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> adresinden ulaşılmıştır)
2. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20–49 years. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2019;111(12):1279-97.
3. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of Oncology*, 2016;27(5):926-33.
4. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: *observational study*. *Bmj*, 2018;362:k2817.
5. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2020.
6. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2019;156(2):477-91. e1.
7. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012;142(6):1264-73. e1.
8. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, et al. Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016;14(2):301-8. e2.
9. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Current gastroenterology reports*, 2008;10(1):60-6.
10. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: *The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update*. *Hepatology Research*, 2019;49(10):1109-13.
11. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*, 2016;63(3):839-49.

12. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2008;15(4):1001-7.
13. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, et al. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging system for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): a Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *Journal of surgical oncology*, 2018;117(4):644-50.
14. Liapi E, Geschwind J-FH. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Annals of surgical oncology*, 2010;17(5):1234-46.
15. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2006;106(8):1653-63.
16. Stotz M, Gerger A, Haybaeck J, et al. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma: past, present and future. *Anticancer research*, 2015;35(11):5737-44.
17. Tanaka S, Arii S, editors. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Seminars in oncology*, 2012: Elsevier.
18. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 2008;359(4):378-90.
19. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*, 2009;10(1):25-34.
20. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of treatment with sorafenib plus doxorubicin vs sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: phase 3 CALGB 80802 randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 2019;5(11):1582-8.
21. Assenat E, Pageaux G-P, Thézenas S, et al. Sorafenib alone vs. sorafenib plus GEMOX as 1 st-line treatment for advanced HCC: the phase II randomised PRODIGE 10 trial. *British journal of cancer*, 2019;120(9):896-902.
22. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans T, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 33(6):559-66.
23. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018;391(10126):1163-73.
24. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 2020;21(6):808-20.
25. Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature. *The Oncologist*, 2020;25(6):505.
26. Yau T, Park J, Finn R, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncology*, 2019;30:v874-v5.
27. uptodate (2020). Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. (25/08/2020 tarihinde, [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellularcarcinoma?search=hepatocellular%20carcinoma%20treatment&source=search\\_result&selected-Title=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellularcarcinoma?search=hepatocellular%20carcinoma%20treatment&source=search_result&selected-Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1) adresinden ulaşılmıştır)
28. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet*, 2017;389(10088):2492-502.
29. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2018;19(7):940-52.
30. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017;389(10064):56-66.
31. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *American Society of Clinical Oncology*, 2018.
32. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clinical Cancer Research*, 2013;19(23):6614-23.
33. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 2015;16(7):859-70.
34. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 2019;20(2):282-96.
35. Li Q, Qin S, Gu S, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *American Society of Clinical Oncology*, 2020.
36. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) Results of a phase II study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007;109(7):1384-90.
37. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*, 2013;31(28):3501-8.
38. Porta C, Moroni M, Nastasi G, et al. 5-Fluorouracil and d, l-leucovorin calcium are active to treat unresectable

- hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology*, 1995;52(6):487-91.
39. Olweny CL, Toya T, Katongole-Mbidde E, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer*, 1975;36(4):1250-7.
  40. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon  $\alpha$ -2b/ doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005;97(20):1532-8.
  41. Lai CL, Lok ASF, Wu PC, et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*, 1988;62(3):479-83.
  42. Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *Journal of clinical oncology*, 2007;25(21):3069-75.
  43. Sciarino E, Simonetti RG, Moli SL, et al. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma experience with 109 patients. *Cancer*, 1985;56(12):2751-5.
  44. Hochster HS, Green MD, Speyer J, et al. 4'Epidoxorubicin (epirubicin): activity in hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1985;3(11):1535-40.
  45. Colleoni M, Buzzoni R, Bajetta E, et al. A phase II study of mitoxantrone combined with beta-interferon in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1993;72(11):3196-201.
  46. Dunk A, Scott S, Johnson P, et al. Mitozantrone as single agent therapy in hepatocellular carcinoma: a phase II study. *Journal of hepatology*, 1985;1(4):395-404.
  47. Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, et al. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 2016;22(34):7645.
  48. Bertino G, Demma S, Ardiri A, et al. Hepatocellular carcinoma: novel molecular targets in carcinogenesis for future therapies. *BioMed research international*, 2014;2014.
  49. Di Maio M, Daniele B, Pignata S, et al. Is human hepatocellular carcinoma a hormone-responsive tumor? *World journal of gastroenterology*, 2008;14(11):1682.
  50. Chen C, Wang G. Mechanisms of hepatocellular carcinoma and challenges and opportunities for molecular targeted therapy. *World journal of hepatology*, 2015;7(15):1964.
  51. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, et al. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanisms and targeted therapies. *Medicina*, 2019;55(9):526.



# NÖROENDOKRİN SİSTEM TÜMÖRLERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 28.

## BÖLÜM

Okan AVCI<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöroendokrin Tümör (NET)' ler; yüksek vasküler özellikler göstermeleri ile anjiogenez bağımlıdır. Vasküloendotelyal büyüme faktörü (VEBF) ve VEBF Reseptörü ü (VEBFR) anjiogenezde önemli rol oynadıkları için anti-VEBF bazlı ilaçlar potansiyel etkileri nedeniyle NET tedavisinde araştırılmıştır. Anti-VEBF tedaviler iki alt grupta incelenmiştir; 1- Küçük molekül VEBF tirozin kinaz (TK) inhibitörleri, 2- Büyük molekül dolaşımında bulunan VEBF inhibitörleri. Çalışmalarda her iki yolağa ait ilaçlarla ilgili kısmi yanıtlar bildirilmiştir. Diğer yandan mekanistik target of Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin NET oluşumunda ki rolü uzun süredir araştırılmaktadır. mTOR bir serin/treonin kinazdır ve büyümeyi ve anjiogenezi artırıcı özellikleri vardır. Protein sentezini ve hücre çoğalmasını FK bağlayıcı protein -12 (FKBP-12)' ye bağlanıp kompleks oluşturarak arttırır. mTOR ayrıca VEBF ve hipoksik indüklenabilir faktör ekspresyonunu arttırarak da anjiogenezi düzenler. Bu önemli özelliklerinden dolayı mTOR yolağı NET tedavisinde bir diğer potansiyel hedef olarak görülmektedir. NET' ler genel olarak indolan seyirli olmakla birlikte patogenezi ve biyolojisinde primer yerleşim yerine göre farklılıklar görülmektedir. Tubuler gastrointestinal NET (giNET)' ler pankreas kökenli olanlar ile aynı histolojik özelliklere sahip olsa da pankreatik NET (pNET)' ler görece daha agresif seyir göstermektedir. Bununla ilişkili olabilecek şekilde sistemik tedavi seçenekleri de pNET' lerde daha başarılıdır.

### EVEROLİMUS

Başlıca mTOR inhibitörü olarak everolimus NET tedavisinde çeşitli derecelerde etkili bulunmuştur. Everolimus' un NET tedavisinde etkin olduğunu gösteren faz 2 çalışmalardan (1, 2) sonra ilk büyük uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III çalışma 2011 yılında yayınlandı (RADIANT 2). Pavel ve ark.' nın yürüttüğü çalışmada düşük veya orta grad ileri (unrezektabl lokal ileri ya da metastatik) evrede ve son iki ay içinde radyolojik progresyon gösteren NET' lerde everolimus 10 mg/gün + oktreotid LAR 30 mg/28 gün kombinasyonu plasebo + oktreotid LAR ile karşılaştırıldı. Hastaların primer tümör yeri incelendiğinde %51 ince barsak, %15 hasta ise akciğer kökenli idi. Toplamda everolimus kolunda 216, diğer kolda 213 hasta çalışmaya dahil edilmişti. objektif yanıt oranı (OYO) her iki kolda da %2 iken, çalışmanın primer sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım (PSK) everolimus kolunda 16,4 ay, plasebo kolunda ise 11.3 aydı. Çoğunlukla grad 1 ya da 2 olduğu belirtilen yan etkiler tüm gradlarda stomatit (everolimus + oktreotid LAR %62 vs. plasebo + oktreotid LAR %14), döküntü (%37 vs. %12), halsizlik (%31 vs. %23) ve diyare (%27 vs. %16) idi (3).

RADIANT 3'te (randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışma), ilerlemiş pNET' li 410 hasta, günde bir kez 10 mg' lık dozda oral everolimus veya plasebodan birini aldı; oktreotid, araştırmacının takdirine bırakılmıştı. Everolimus plaseboya kıyasla PSK 11 ay vs. 4,6 ay (HO: 0,35, p <0,001) ile önem-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Namık Kemal Üniversitesi, drokanavci@gmail.com ORCID iD: 0000000337736620

hedefli tedaviler başlıca mTOR ve VEBF, FBFR, PDBFR yolları üzerinden devam etmektedir. Daha agresif seyreden pNET vakalarında giNET hastalarına göre daha yüksek yanıt oranları dikkati çekmektedir. mTOR inhibitörü everolimus ve çoklu TK inhibitörleri sunitinib, pazopanib, sorafenib, nintedanib ve cabozantinib ile değişen oranlarda yanıtlar elde edilmiş, çoklu tedavi ile progrese olan hastalar için ise lenvatinib dikkate değer ve umut verici sonuçlara ulaşmıştır (Tablo).

## KAYNAKÇA

1. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4311-8. doi:10.1200/JCO.2008.16.7858
2. Oh DY, Kim TW, Park YS, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer.* 2012;118(24):6162-70. doi:10.1002/cncr.27675
3. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011;378(9808):2005-12. doi:10.1016/S0140-6736(11)61742-X
4. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23. doi:10.1056/NEJMoa1009290
5. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3906
6. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10022):968-77. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X
7. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2b. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1316-23
8. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1695-703. doi:10.1200/JCO.2016.70.4072
9. Kulke MH, Niedzwiecki D, Foster NR, et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+ B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *American Society of Clinical Oncology;* 2015.
10. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3403-10. doi:10.1200/JCO.2007.15.9020
11. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13. doi:10.1056/NEJMoa1003825
12. Raymond E, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib (SU) in patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Final overall survival (OS) results from a phase III randomized study including adjustment for crossover. *American Society of Clinical Oncology;* 2016.
13. Hobday T, Rubin J, Holen K, et al. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol.* 2007;25(18\_suppl):4504-
14. Ahn HK, Choi JY, Kim KM, et al. Phase II study of pazopanib monotherapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1414-9. doi:10.1038/bjc.2013.470
15. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):695-703. doi:10.1016/S1470-2045(15)70136-1
16. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1987-93. doi:10.1093/annonc/mdv252
17. Bergsland EK, Mahoney MR, Asmis TR, et al. Prospective randomized phase II trial of pazopanib versus placebo in patients with progressive carcinoid tumors (CARC) (Alliance A021202). *American Society of Clinical Oncology;* 2019.
18. Chan JA, Faris JE, Murphy JE, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). *American Society of Clinical Oncology;* 2017.
19. Capdevila J, Fazio N, Lopez Lopez C, et al. Final results of the TALENT trial (GETNE1509): a prospective multi-cohort phase II study of lenvatinib in patients (pts) with G1/G2 advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) neuroendocrine tumors (NETs). *American Society of Clinical Oncology;* 2019.
20. Iyer RV, Konda B, Fountzilias C, et al. Multicenter phase 2 trial of nintedanib in advanced nonpancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2020;126(16):3689-97. doi:10.1002/cncr.32994

# PROSTAT KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 29.

## BÖLÜM

Semiha URVAY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

2019'da tahmini 174,650 kişiye prostat kanseri tanısı konulmuş olup prostat kanseri erkeklerde yeni kanser tanısı konulan hastaların %20'sini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> İlerlemiş ve metastatik prostat adenokarsinomu geleneksel olarak androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) ile yönetilir. Bununla birlikte, ADT hastalık nüksü ile ilgili olabilecek adrenal veya intra-tümöral androjen üretimini baskılamaz. Ne yazık ki, ileri evre prostat kanserinde ADT neredeyse her zaman başarısız olur ve tipik olarak 18–24 ay sonra rekürren kastrasyon dirençli tümörler gelişir<sup>2</sup>. Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinde (mKDPK), ADT'den sonra sağkalım yararı gösterilen standart tedavi dosetaksel'dir<sup>3</sup>. Son yıllarda, abiraterone, enzalutamid, radium-223, Sipuleucel-T ve cabazitaxel gibi birkaç yeni terapötik ajanın sağkalım faydası sağladığı gösterilmiştir<sup>4-10</sup>. Ancak bu ajanların hiçbiri küratif değildir ve ne yazık ki hastalarda zamanla bu ajanlara direnç gelişir. Bu dirençlerin üstesinden gelen ve hastalığın moleküler itici güçlerini hedef alan yenilikçi tedaviler tek veya kombinasyon halinde olarak araştırılmaktadır. Aslında, mCRCP 'de karmaşık bir onkojen aktivasyonu gibi bir dizi moleküler olay, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu, apoptozdan kaçınma, intratümöral androjen üretimi ve anormal androjen Reseptörü aktivasyonu yeni ajanlara karşı direncin gelişmesine yol açar. Prostat kanseri, tipik olarak yüksek seviyelerde dolaşan antikor alan bölgeler olan kemik iliği ve lenf düğümlerine yayılması ve antikor

iletimi için ideal olarak uygun olan küçük hacimli hastalık dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle mAb tedavisi ve antijen erişimi için ideal bir hedefi temsil eder. Prostat kanseri aynı zamanda radyasyona duyarlıdır ve bu onu radyo etiketli mAb tedavisi için mükemmel bir hedef haline getirir. PSA gibi bir vekil belirteç, potansiyel terapötik etkinliğin hızlı klinik değerlendirmesine izin verir.

Bu bölümde mKDPK'de şu anda kullanımda veya geliştirilmekte olan hedefe yönelik tedavilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

### ANTI-ANJİJENİK AJANLAR

Anjiyogenez, solid tümörlerin büyümesi, ilerlemesi ve metastazı için önemli bir süreçtir. Aşırı eksprese edilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinden proteinler prostat kanseri dahil birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkilidir. mKDKP'de plazma VEGF seviyelerinin metastatik hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu<sup>11,12</sup> ve plazma ve idrar VEGF seviyelerinin sağkalımın bağımsız belirteçleri olduğu gösterilmiştir<sup>13,14</sup>. Prostat kanseri hücreleri implante edilen farelerle yapılan prelinik çalışmalarda VEGF inhibisyonun kanser hücrelerinde daha fazla büyümeyi de önleyebildiği gösterilmiştir<sup>15</sup>. Bu nedenle VEGF'nin inhibisyonu prostat kanseri araştırmalarında önemli yer tutmaktadır.

#### Aflibercept

Aflibercept (VEGF Trap), VEGF hücre dışı alanlarını ve insan immünoglobulin IgG1'in Fc

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Acıbadem Hastanesi, T. Onkoloji Bölümü, s.elmaci@yahoo.com.tr ORCID iD: 0000 000201813842

## SONUÇ

Bu bölümde, prostat kanseri hastalarında hedefe yönelik tedaviler ve olası son çalışmaları sunulmuştur. Çoğu çalışmalarda mKDPK'de standart dosetaksel bazlı rejim ile bir hedef tedavinin kombinasyonunu incelenmiştir. Ne yazık ki, bu çalışmaların sonuçları çoğunlukla hayal kırıklığı yaratmıştır. Aslında, büyük faz III denemelerinin sonuçları dosetakselin anti-anjiyojenik ajanlar (bevacizumab, aflibercept ve lenalinomid), bir Src kinaz inhibitörü (dasatinib) ve endotelin Re-septörü antagonistleri (atrasentan ve zibotentan) gibi diğer ajanlarla kombinasyonunda sağkalımda hiçbir fark göstermediği ve bunun yerine çoğu deneysel grupta toksisitenin arttığını göstermiştir. Moleküler hedefli tedavilerin prostat kanserinde etkili olmamasının birkaç farklı nedeni olabilir. Heterojen çalışma popülasyonu, dosetaksel ile moleküler tedavilerin geçimsizliği, tedaviye direnç yol açan otokrin ve parakrin androjen sinyalizasyonu, direnç yol açan düşük ama sürekli androjen konsantrasyonu ve çoklu ve gereksiz yollar bu mekanizmaların birkaçı olarak tanımlanabilir. DDR mutasyonu olan hastalarda PARP inhibitörlerinin klinik faydası, prostat kanseri tedavisinin kişiselleştirilmesinde önemli bir adım olmuştur. mKDPK'de PARP inhibitörleri ile tedavi genomik olarak seçilmiş hastalarda, özellikle BRCA1/BRCA2 mutasyonu olanlarda etkilidir. BRCA mutasyonu olmayan hastalarda PARP inhibitörlerine yanıtı tanımlayacak biyobelirteçlerin doğru bir şekilde tanımlanması, hasta seçimi ve klinik faydayı en üst düzeye çıkarmak için önemlidir.

## KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34
2. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: New agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009;10:981-991.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM investigators increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012, Sep 27;367(13):1187-1197.
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
7. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant Cancer Invest Downloaded from informahealthcare.com by Nyu Medical Center on 06/07/15 For personal use only prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, Jul 29;363(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1001294
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. the PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 Jul 31;371(5):424-433.
11. Duque JL, Loughlin KR, Adam RM, et al. Measurement of plasma levels of vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients: relationship with clinical stage, Gleason score, prostate volume, and serum prostate-specific antigen. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:401-408.
12. Duque JL, Loughlin KR, Adam RM, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor are increased in patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1999;54:523-527.
13. Bok RA, Halabi S, Fei DT, et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor urine levels as predictors of outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: A cancer and leukemia group B study. *Cancer Res* 2001;61:2533-2536
14. George DJ, Halabi S, Shepard TF, et al. The prognostic significance of plasma interleukin-6 levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer: results from cancer and leukemia group B 9480. *Clin Cancer Res* 2005;11:1815-1820.
15. Ryan CJ, Lin AM, Small EJ. Angiogenesis inhibition plus chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer: history and rationale. *Urol Oncol* 2006;24:250-253.
16. Chiron M, Lejeune P, Pascale B, et al. Broad spectrum of antitumor activity of aflibercept (VEGF Trap) in tumor-bearing mice. American Association for Cancer Research Annual Meeting, San Diego, CA; April 12-16, 2008; abstract 380.
17. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. VENICE Investigators. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): A phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2013, Jul;14(8):760-768.
18. Picus J, Halabi S, Rini N, et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1578.

19. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1534–1540.
20. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2532–2539.
21. Petrylak DP, Resto-Garces K, Tibyan M. A phase I open-label study using lenalidomide and docetaxel in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):272S (abstr 5156).
22. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Budnik N, et al. Docetaxel and prednisone with or without lenalidomide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MAINSAIL): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):417–425.
23. Ning YM, Gulley JL, Arlen PM, et al. Phase II trial of bevacizumab, thalidomide, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2070–2076.
24. Park SI, Zhang J, Phillips KA, et al. Targeting Src family kinases inhibits growth and lymph node metastases of prostate cancer in an orthotopic nude mouse model. *Cancer Res* 2008;68:3323–3333.
25. Tatarov O, Mitchell TJ, Seywright M, et al. Src family kinase activity is up-regulated in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15: 3540–3549.
26. Yu EY, Wilding G, Posadas E, et al. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7421–7428.
27. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ, et al. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. Results from a phase I-II study, Abstract. *Cancer.* 2011 Jul 25. Epub ahead of print.
28. Araujo JC, Trudel GC, Saad F, et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): A randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, Dec;14(13):1307–1316.
29. You WK, McDonald DM. The hepatocyte growth factor/c-Met signalling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis. *BMB Rep* 2008;41:833–839.
30. Smith MR, Sweeney CJ, Corn PG, et al. Cabozantinib in chemotherapy-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of a phase II nonrandomized expansion study. *J Clin Oncol* 2014, Oct 20;32(30):3391–3399.
31. Smith M, De Bono J, Sternberg C, et al. Phase III Study of Cabozantinib in Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COMET-1. *Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3005-13. doi: 10.1200/JCO.2015.65.5597. Epub 2016 Jul 11.
32. Basch EM, Scholz MC, De Bono J, et al. Final analysis of COMET2: Cabozantinib (Cabo) versus mitoxantrone/prednisone (MP) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) with moderate to severe pain who were previously treated with docetaxel (D) and abiraterone (A) and/or enzalutamide (E). *Journal of Clin Oncol* 33, no.7,suppl( March 01,2015) 141-141
33. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK, Kaufman DS, O Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2009, May;20(5):913–920.
34. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010, Feb;21(2):319–324.
35. Michaelson MD, Oudard S, Ou YC, et al. Randomized, placebo controlled phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014, Jan 10;32(2):76–82.
36. Galsky MD, Vogelzang NJ. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2010, Nov;21(11):2135–2144.
37. Quinn DI, Tangen CM, Hussain M. SWOG S0421: Phase III study of docetaxel (D) and atrasentan (A) versus docetaxel and placebo (P) for men with advanced castrate resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2012;Suppl:30. [abstract 4511].
38. ClinicalTrials. Gov Registry. 2011. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 10 mg ZD4054 (zibotentan) in combination
39. ClinicalTrials.Gov Registry. 2011. A phase III, randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy and safety of once-daily orally administered ZD4054 (zibotentan) 10 mg in non-metastatic hormone-resistant prostate cancer patients (ENTHUSE M0) Identifier NCT00626548. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626548> [accesses 1 September 2011].
40. Fizazi KS, Higano CS, Nelson JB, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013, May 10;31(14):1740–1747.
41. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4247–4254.
42. Beer TM, Hotte SJ, Sad F, et al. Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1532-1542
43. Heath EI, Stein MN, Vaishampayan UN. Phase II trial of single-agent ganetespib (STA-9090), a heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel-based chemotherapy: Results of a Prostate Cancer Clinical Trials Consortium (PCCTC) study. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl): abstract 5085.
44. Qu X, Wu Z, Dong W, et al. Update of IGF-1 receptor inhibitor (ganitumab, dalotuzumab, cixutumumab, teprotumumab and figitumumab) effects on cancer therapy. *Oncotarget.* 2017 Apr 25;8(17):29501-26518

45. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161:1215e1228.
46. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31: 1748e1757.
47. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol*. 2018;36:414e424.
48. Mateo J, Carreria J, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697-1708
49. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic-castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet oncol* 2018;19:975-986
50. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697-1708.
51. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:162-174. )
52. Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, et al. LBA8 PROfound: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl 9):IX188-IX189
53. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Preliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated analyses. *Hematology/Oncology* 2019.
54. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, et al. Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): preliminary results of GALAHAD. *J Clin Oncol* 2019; 37(7\_Suppl):202-1202.
55. Goodall J, Mateo J, Yuan W, et al. TOPARP-A investigators. Circulating cellfree DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discov* 2017; 7:1006-1017
56. Lord CJ, Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA mutant cancers. *Nat Med* 2013; 19:1381-1388
57. Goodall JJ, Quigley D, Alumkal JJ, et al. Analysis of circulating cell-free DnA identifies multiclonal heterogeneity of BRCA2 reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2017; 7:999-1005
58. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
59. Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, et al. Radium-223 Safety, Efficacy, and Concurrent Use with Abiraterone or Enzalutamide: First U.S. Experience from an Expanded Access Program. *Oncologist*. 2018 Feb;23(2):193-202. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0413. Epub 2017 Nov 28.
60. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):408-419. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X. Epub 2019 Feb 6.
61. Maughan BL, Hahn AW, Nussenzweig R, et al. Randomized phase II trial of radium-223 (RA) plus enzalutamide (EZ) versus EZ alone in metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): Long-term follow up of secondary endpoints. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6\_suppl (February 20, 2020) 125-125.
62. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III. (NCT02194842).
63. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (<sup>177</sup>Lu)-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. 2015 Dec;5(1):114.
64. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58(1):85-90. doi: 10.2967/jnumed.116.183194. Epub 2016 Oct. 20.
65. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. <sup>68</sup>Ga and <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*. 2015 Aug;56(8):1169-76. doi: 10.2967/jnumed.115.158550. Epub 2015 Jun 18.
66. Adav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. <sup>177</sup>Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44(1):81-91. doi: 10.1007/s00259-016-3481-7. Epub 2016 Aug 10.
65. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, et al. Clinical Outcomes of <sup>177</sup>Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med* 2019 Jul;60(7):955-962. doi: 10.2967/jnumed.118.216820. Epub 2019 Jan 25.
66. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol*. 1991 Sep;64(765):816-22. doi: 10.1259/0007-1285-64-765-816.
67. McEwan AJ, Amyotte GA, McGowan DG, et al. A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (<sup>89</sup>Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Nucl Med Commun*. 1994 Jul;15(7):499-504. doi: 10.1097/00006231-199407000-00002.
68. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer*. 2007 Feb 1;109(3):637-43. doi: 10.1002/cncr.22431.

# BÖBREK TÜMÖRLERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 30.

## BÖLÜM

Serdar KARAKAYA <sup>1</sup>  
İbrahim KARADAĞ <sup>2</sup>

## GİRİŞ

Moleküler hedefli tedaviler ileri evre böbrek hücreli kanserli (RCC) hastalarda immünoterapi ajanları ile birlikte tedavinin temel taşlarını oluştururlar. İleri evre hastalıkta tedavi seçimi yaparken prognostik risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostik modeline göre prognozu etkileyen faktörler şöyle belirlenmiştir(1):

- Karnofsky performans durumu (KPS) < %80
- Teşhisten tedaviye kadar geçen süre < 1 yıl
- Hemoglobün konsantrasyonu < normalin alt sınırı
- Serum kalsiyum > normalin üst sınırı
- Nötrofil sayısı > normalin üst sınırı
- Trombosit sayısı > normalin üst sınırı

Bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan hastalar iyi risk grubunda kabul edilirken bir veya iki olanlar orta, üç veya daha fazla risk faktörüne sahip olanlar ise kötü riskli olarak kabul edilir. IMDC risk durumuna göre tedavi aşağıda algoritmada verilmiştir (Algoritma 1).

## VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ İNHİBİTÖRLERİ

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri tek ajan olarak veya kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi ile kombinasyon halinde, ilerlemiş veya metastatik RCC'li hastaların başlangıç tedavisinde önemli ajanlardır. Bazı ajanlar

ayrıca, immünoterapiye dayalı kombinasyonlara uygun olmayan hastaların yanı sıra önceki immünoterapi ve/veya moleküler hedefli terapilere yanıt vermeyen hastaların tedavisinde yerleşik bir role sahiptir.

Pazopanib: VEGFR(1,2,3) , PDGFR (alfa ve beta) ve c-KIT Reseptörü ünü etkileyen bir oral multikinaz angienez inhibitörüdür. Pazopanibin güvenlik ve etkinliğinin değerlendirildiği faz 3 bir çalışmada daha önce tedavi almayan veya bir basamak sitokin bazlı tedavi almış 435 hasta plaseboya karşı değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı bir şekilde progresyonsuz sağkalımı (PFS) (9.2 ay vs 4.2 ay) uzattığı gösterilmiştir <sup>(2)</sup>. Tedavi naif alt grupta olan 233 hasta incelendiğinde ise pazopanib alan grupta PFS istatistiksel anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (11.1 ay vs 2.8 ay) <sup>(2)</sup>.

Yine bu çalışmada objektif yanıt oranları (ORR) pazopanib alan kolda plaseboya göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulundu (%30 vs %3; sırasıyla) <sup>(2)</sup>. Bu çalışmanın güncellenmiş ortalama sağkalım (OS) analizi yapıldığında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı <sup>(3)</sup>. Güncellenmiş analiz ile önceki analiz arasında grade 3-4 yan etki açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı <sup>(2,3)</sup>.

Sunitinib: VEGFR(1,2,3) , PDGFR (alfa ve beta), c-KIT, FLT-3, RET ve CSF-1R Reseptörü ünü etkileyen bir oral multikinaz angienez inhibitörüdür <sup>(4,5)</sup>. Daha önce tedavi almamış metastatik RCC tanılı 750 hastanın katıldığı yapılan

<sup>1</sup> Dr. S.B.Ü. Dr. A. Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drserdarkarakaya@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-2111-7131

<sup>2</sup> Dr. S.B.Ü. Dr. A. Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ikaradag58@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-2356-6790

**KAYNAKÇA**

- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287-1296.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
- Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1769-1770.
- Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-1418.
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-597.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-1823.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-927.
- Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:741-748.
- Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1287-1294.
- Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1233-1242.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-1939.
- Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-562.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1103
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-1482.
- Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4-5.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1280
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3312.
- Eisen T, Oudard S, Szczylik C, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1454.
- Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol* 2020; 21:95.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.
- Rini BI, Choueiri TK, Elson P, et al. Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113:1309-1314.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-434.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
- Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760-767.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind,



- randomised, place controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456.
33. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:2765-2772.
  34. Knox JJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol* 2017;28:1339-1345

# MESANE KANSERİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 31.

## BÖLÜM

Mert TOHUMCUOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Mesane kanseri, üriner sistemin en yaygın malignitesidir. Ürotelyal karsinom, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da tüm mesane kanserlerinin yüzde 90'ını oluşturmaktadır. Sistemik kemoterapi, ameliyat edilemeyen lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların birinci basamak tedavisi için standarttır. Başlangıç yanıt oranları yüksek olmasına rağmen, çok ajanlı kemoterapi ile medyan sağkalım yaklaşık 15 aydır<sup>(1,2)</sup>. Beş yıllık sağkalım oranı ise yüzde 15'tir<sup>(2,3)</sup>. İkinci basamak kemoterapinin sınırlı bir rolü vardır, ancak immünoterapi, ilk sistemik tedaviden sonra progrese olan hastalar için bir seçenektir.

### HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

Metastatik ürotelyal karsinomlu kemoterapi ve immünoterapiye yanıt vermeyen hastalarda, hedefe yönelik tedavinin önemi artmaktadır. Bunlar içinde erdafitinib ve enfortumab vedotin dikkati çekenlerdir.

#### Erdafitinib (FGFR inhibitörü)

Fibroblast büyüme faktör Reseptörü (FGFR) inhibitörü olan erdafitinib, duyarlı FGFR 2 veya FGFR 3 genetik değişikliği olan, platin içeren kemoterapi sırasında veya takibinde progrese olmuş lokal ileri ve metastatik ürotelyal karsinom tanılı hastalarda ve neoadjuvan veya adjuvan kemoterapiyi takip eden 12 ay içinde progrese olmuş FGFR 2 veya FGFR 3 genetik değişikliği olan hastalarda onay almıştır<sup>(4-6)</sup>. Bununla birlikte, duyarlı FGFR2

veya FGFR3 genetik değişikliği olan hastalar için tipik yaklaşım, platin içeren kemoterapi sonrasında immünoterapi almış hastalarda progresyon meydana geldikten sonra üçüncü seçenek olarak erdafitinib sunmaktır.

Erdafitinibin etkinliği açık etiketli, randomize olmayan, Faz 2 bir çalışmada (BCL2001) ortaya konmuştur. Bu çalışma belirli FGFR3 gen mutasyonlarını veya FGFR2 / FGFR3 gen füzyonlarını barındıran lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomu olan 99 hastada gerçekleştirildi, hastaların büyük bir kısmı en az bir basamak kemoterapi rejimi almaktayken veya sonrasında ilerleyen metastatik evrede ya da neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi sonrası 12 ay içindeki dönemde progrese olan hastalardı.<sup>(5)</sup>

Çalışmada medyan takip süresi 11 aydı, yanıt oranı yüzde 40 olarak bulundu, daha önce immünoterapi alanlarda ise yüzde 59'du. Medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla 5.5 ve 13.8 aydı. Grade 3 toksisiteler arasında hiponatremi (yüzde 11), stomatit (yüzde 10) ve asteni (yüzde 7) bulunmaktaydı. Retina pigment epitelinin ayrılması, el-ayak sendromu, ağız kuruluğu ve cilt veya tırnak olayları nedeniyle on üç hasta tedaviyi bıraktı. En yaygın yan etkiler, FGFR inhibitörlerinin bilinen etkisi olan hiperfosfatemi (yüzde 77); stomatit (yüzde 58); ishal (yüzde 51); ve ağız kuruluğuydu (yüzde 46)<sup>(7)</sup>.

#### Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin, platin bazlı kemoterapi ve immünoterapi sonrası progresyon gösteren lo-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drmerttohumcuoglu@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-3653-4429

kal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda onay almış, mikrotübül inhibitör konjugatına bağlı bir antikordur. Hücre adezyon molekülüne bağlıdır. Hücresel adezyon molekülüne bağlı olarak mikrotübül inhibitoryonunun etkisini azaltarak hücrelerin birbirine yapışmasını engeller. Hücresel adezyon molekülüne bağlı olarak mikrotübül inhibitoryonunun etkisini azaltarak hücrelerin birbirine yapışmasını engeller. Hücresel adezyon molekülüne bağlı olarak mikrotübül inhibitoryonunun etkisini azaltarak hücrelerin birbirine yapışmasını engeller. Hücresel adezyon molekülüne bağlı olarak mikrotübül inhibitoryonunun etkisini azaltarak hücrelerin birbirine yapışmasını engeller.

Enfortumab vedotinin etkinliği, daha önce platin bazlı kemoterapi ve immünoterapi almış metastatik ürotelyal karsinomlu 125 hastada yürütülen açık etiketli bir faz II klinik çalışmada (EV-201) ortaya konmuştur<sup>(9)</sup>. Ortalama 10 aylık takip süresinde, yüzde 12'lik bir tam yanıt oranı dahil olmak üzere, objektif yanıt oranı yüzde 44'tür. Medyan PFS ve genel sağkalım sırasıyla yaklaşık 6 ve 12 aydır. Grade 3 ve üzerinde toksisite arasında nötropeni (yüzde 8), anemi (yüzde 7) ve yorgunluk (yüzde 6) bulunmaktaydı. Tedaviyle ilgili en yaygın yan etkiler arasında periferik nöropati (yüzde 50), oküler toksisite (yüzde 23), döküntü (yüzde 48) ve hiperglisemi (yüzde 14) yer almaktadır.

### Araştırılan Diğer Moleküler Hedefler

Moleküler analiz, yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda genetik ve epigenetik değişiklikleri tanımlamıştır ve bu değişikliklerin yüzde 60 kadarı, diğer endikasyonlarda veya klinik çalışmalarda kullanım için onaylanmış ilaçlar tarafından hedeflenebilir görünmektedir<sup>(11)</sup>.

- Trop-2<sup>(12)</sup>, çoğu ürotelyal karsinomda yüksek oranda ekspres edilen ve sacituzumab govitecan tarafından hedeflenen bir transmembran glikoprotein
- Reseptör tirozin kinazlardaki mutasyonlar RAS / RAF, PI3K, AKT ve mTOR<sup>(13)</sup>
- TP53 ve RB1 gibi G1-S hücre döngüsü düzenleyicileri
- PTEN delesyonları
- FGFR1, CCND1 ve MDM2 amplifikasyonları
- Kromatin yeniden modelleme genlerindeki sapmalar (NCOR1, MLL-MLL3, CREB-BP-EP300, UTX, ARID1A ve CHD6)

### SONUÇ

Erdaftinib mesane kanseri için onaylanan ilk gen hedefli tedavidir. Erdaftinib onayının, tek kollu bir faz II çalışmada gözlemlenen yanıt oranına dayandığını dikkate almak önemlidir. Kemoterapi veya immünoterapiye karşı erdaftinib'in yararı şu anda devam eden bir randomize faz III çalışmada araştırılmaktadır.

Enfortumab vedotin onayının tek kollu faz II çalışmada gözlemlenen yanıt oranına dayandığını akıld tutmak gerekmektedir. Enfortumab vedotini ikinci veya üçüncü basamakta kemoterapi ve / veya immünoterapi ile karşılaştıran daha fazla randomize çalışma, sağkalım yararını gösterebilmek açısından gerekmektedir.

Erdaftinib'i enfortumab vedotin ile karşılaştıran daha ileri çalışmalar, bu ajanların uygun şekilde sıralanmasını sağlamak için gereklidir.

Araştırılan diğer moleküler hedeflerin belirgin klinik yararı henüz net olarak ortaya konamamıştır.

### KAYNAKÇA

1. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068.
2. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602.
3. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1980; 16:142.
4. Erdaftinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212018s-000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s-000lbl.pdf) (Accessed on April 19, 2019).
5. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdaftinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381:338.
6. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter Phase I Study of Erdaftinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25:4888.
7. Nishina T, Takahashi S, Iwasawa R, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics of erdaftinib, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2018; 36:424.

8. Enfortumab vedotin-ejfv for injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761137s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761137s000lbl.pdf) (Accessed on December 24, 2019).
9. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37:2592.
10. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38:1041.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; 507:315.
12. Tagawa ST, Faltas BM, Lam ET, et al. Sacituzumab govitcan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #354.
13. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012; 338:221.

# JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 32.

## BÖLÜM

Tülay KUŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Jinekolojik kanserlerde histopatolojik sınıflamanın yanı sıra, moleküler profillemeye, tedavi yönetimini şekillendirecek oldukça kritik bilgiler sunmaktadır. DNA tamir mekanizmalarındaki gen defekti varlığı %80' e varan oranlarda izlenmekte olan over kanserinde, son zamanlarda moleküler hedefleyici ajanlar için oldukça yol katedilmiştir. Endometrium kanserinde, insan genom projesi çalışması akabinde moleküler sınıflama baz alınarak yapılan çalışmalarda, moleküler tedaviler ve immünoterapi ile kombinasyon tedavileri gündeme gelmiş ve kemoterapi sonrasında nükste, kötü prognostik olan bu hasta grubunda umut vaadedilen sağkalım sürelerine ulaşılmıştır. Bu kitap bölümünde jinekolojik kanserlerde moleküler profillemeye ve bunun ışığında elde edilen moleküler hedefli tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir.

### ENDOMETRİUM KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLAMA

Kanser genom atlas projesinin endometrium kanseri için yapılan değerlendirmesinde 4 moleküler alt grup tanımlanmıştır (1). Buna göre, 1: DNA polimeraz epsilon (POLE) ekzonükleaz domaininde mutasyon varlığı ya da ultramutasyona uğramış alt grup, 2: Mikrosatellit instabil (MSI) ya da hipermtasyona uğramış grup, 3: Kopya sayısı düşük grup immünohistokimyasal (IHC) olarak p53 boyanmayan grup (p53 wild-type), 4: Kopya sayısı yüksek grup ya da IHC olarak 3p53 boyanan ve mutasyon izlenen grup. En iyi prognozlu

alt grup POLE mutasyonu varlığı iken en kötü prognozlu alt grup ise p53 mutant alt gruptur. Bu alt grupların belirlenmesi, sadece prognozu belirlemekle kalmamakta, aynı zamanda moleküler hedefli tedaviler açısından da yönlendirici olmaktadır (2).

### MOLEKÜLER SINIFLAMAYA GÖRE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### İmmünoterapi monoterapi

Yanlış eşleşme onarım ("mismatch repair"-MMR) mekanizmalarında defekt (dMMR), diğer bir tabir ile mikrosatellit instabilitesi yüksek olan grup (MSI-H), endometrium kanserlerinde %31 gibi oldukça yüksek bir oranda gözlenmektedir (3). Bu DNA tamir mekanizma bozukluğu olan tümörlerde, 100 ile 1000 kat oranında ortaya çıkan yüksek tümör mutasyon yükü ile artan neoantijenlerin, tümör infiltrat lenfositleri daha çok uyarılması neticesinde immünoterapi tedavilerinden daha yüksek oranda yanıt elde edebiliyoruz (4,5). Aslında yüksek tümör mutasyon yükü sayesinde POLE mutasyonu olan hastalarda da immünoterapi ile yanıt alınması olası gözükmektedir. POLE mutasyonu için ayrıca bir analiz yapılmamış olsa, bir programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) inhibitörü olan avelumab, faz II çalışmasında, defektif MMR (dMMR) ve/veya POLE mutasyonu olan ya da defektif MMR olmayan (pMMR) ve POLE mutasyonu olmayan endometrium kanserli hastalarda kemoterapi sonrasında progresyonda değerlendirildi (6). Ortanca takip süresi 18.6 (4.4-22.2)

<sup>1</sup> Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, drtulaykus83@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-5781-4820

sitoredüksiyon yapılmış ve adjuvan carboplatin paclitaxel kemoterapisi almış olan hastalarda idame tedavi olarak verildi ancak PFS için istatistikî üstünlük sağlayamamıştır (30). VEGF yolağının aktif olması nedeni ile bir VEGFR ü de içeren multi tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib ile çalışmaları pozitif sonuçlanmamıştır. Her2 ekspresyonu olmasına rağmen bir anti-her2 monoklonal antikoru olan herceptin ile düşük yanıt oranları sergilemiştir (31).

### **Müsinöz Epitelyal Over kanserinde Moleküler Hedefler**

Müsinöz karsinomlarda, HRD varlığı, BRCA mutasyonu ve de dMMR varlığı seröz karsinomlarla karşılaştırıldığında oldukça düşük seviyede tespit edilmiştir, bu bağlamda platin yanıtı oldukça kötü, PARP inhibitörlerine yanıt ise beklenmemektedir. %26.7 oranında her2 ekspresyonu, %4.9 oranında BRAFV600E mutasyonu, %65.8 oranında KRAS-NRAS mutasyonu izlenmiştir. Bu bağlamda, Her2 hedefli tedaviler, BRAF inhibitörleri ve MEK inhibitörleri çalışılmış ancak henüz klinik pratiğimize yansıtacak olumlu sonuçlar elde edilememiştir (32).

### **Endometrioid Epitelyal Over kanserinde Moleküler Hedefler**

Yaklaşık %15 oranında dMMR yaa da POLE mutasyon saptanması, bu grubun da immünoterapiden fayda görebileceğini, ayrıca %19 oranında HRD varlığı da PARP inhibitörlerinden katkı sağlanabileceğini göstermektedir. PI3K yolağı da %30 oranında aktif olmasının karşın bu yolağın inhibitörleri ile yeterli yanıt elde edilememiştir (32).

## **SERVİKS KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLER VE TERAPÖTİK AVANTAJLARI**

İnsan genom atlas projesinde serviks kanserinde bazı genomik alterasyonlar gözlenmiştir. En yaygın gözlenen VEGF olup birinci sıra metastatik hastalıkta bevacizumab ile kemoterapi kombinasyonu kemoterapiye üstünlük gösterdiği için 2014 te onay almış ve klinik pratiğimize girmiştir. Ancak diğer anti-VEGF TKI lar olan sunitinib ve pazopanib ile yapılan çalışmalarda beklenen klinik fayda elde edilememiştir (33,34). PD-L1 ekspres-

yonu yüksek olan ve immünoterapi etkinliği gösterile serviks kanserinde ASCO 2020 de bir PD-1 antikoru olan camrelizumab ile VEGF TKI olan apatinib kombinasyon tedavisi, Faz II çalışmada değerlendirildi. Buna göre %27.7 objektif yanıt oranı ile %88.1 oranında hastalık kontrol oranı elde edilmiştir. Post-hoc analizde yanıt oranı PD-L1 ekspresyonuna göre istatistikî fark göstermemiştir. Ortanca PFS ise PD-L1 pozitif tümörde 9.6 ay iken negatif tümörde 5.3 ay olmak üzere daha istatistikî olarak daha iyi bulunmuştur (p=0.017). %68.9 oranında grad 3 ve üzeri toksisite gözlenmesine rağmen yönetilebilir toksisite gözlenmiştir. Bu bağlamda moleküler hedefli tedaviler açısından oldukça kısır olan bu kanser türünde bu kombinasyon rejimi umut vadetmektedir (ASCO 2020, poster 6021).

Diğer bir yolak epidermal büyüme faktör Re-septörü yolağının orta-yüksek oranda serviks kanserinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu bağlamda EGFR monoklonal antikoları, EGFR TKI ve Her2 TKI tedavileri kullanılmış ancak beklenen sağkalım katkısı elde edilememiştir (35-37).

PARP-1 ekspresyonunun serviks hücre kültüründe daha yüksek oranda tespit edilmesi nedeni ile çift zincir DNA kırığı yapan platinlerin etkinliğini artırmak rasyoneli ile kemoterapi kombinasyonu olarak değerlendirilen PARP inhibitörü, standart anti-VEGF kemoterapi kombinasyonundan daha iyi bir seçenek olmayı başaramamıştır (38).

### **KAYNAKÇA**

1. Kandoth C, Schultz N et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497:67-73
2. Oaknina A, Leo'n-Castillo A, Progress DL. Progress in the management of endometrial cancer (subtypes, immunotherapy, alterations in PIK3CA pathway): data and perspectives. Curr Opin Oncol 2020, 32:471-480.
3. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. JCO Precis Oncol 2017; 1:1-15.
4. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of polymerase e-mutated and microsatellite-Instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. JAMA Oncol 2015; 1:1319-1323.
5. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer:

- results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1–10.
6. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:2786–2794
  7. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ et al. , Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):711-718.
  8. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020; JCO1902627
  9. Bauer TM, Patel MR, Infante JR. Targeting PI3 kinase in cancer. *Pharmacol Ther* 2015; 146:53–60.
  10. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: from laboratory to patients. *Cancer Treat Rev* 2017; 59:93–101
  11. de Melo AC, Paulino E, Garces A´ H. A review of mTOR pathway inhibitors in gynecologic cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:4809751.
  12. Oza MA, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3278-85.
  13. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:930–936.
  14. Aghajanian C, Filiaci VL, Dizon DS, et al. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/ temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *Gynecol Oncol* 2018; 150:274–281
  15. Allen E, Mieville P, Warren CM, et al. Metabolic symbiosis enables adaptive resistance to antiangiogenic therapy that is dependent on mTOR signaling. *Cell Rep* 2016; 15:1144–1160
  16. Dedes KJ, Wetterskog D, Mendes-Pereira AM, et al. PTEN deficiency in endometrioid endometrial adenocarcinomas predicts sensitivity to PARP inhibitors. *Sci Transl Med* 2010; 2:53–75.
  17. Fader AN, Roque DM, Siegel E et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2044-2051.
  18. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353):609e15.
  19. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43(5):420e32.
  20. Vaughan S, Coward JI, Bast RC, Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11(10):719e25.
  21. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:49-58
  22. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):244-50.
  23. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 75–87.
  24. Moore KN, Secord AA, Geller MA. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):636-648.
  25. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2968-2973.
  26. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284
  27. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402
  28. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2403-2415.
  29. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.
  30. Farley JH, Brady WE, Fujiwara K, et al. A phase II evaluation of temsirolimus in combination with carboplatin and paclitaxel followed by temsirolimus consolidation as first-line therapy in the treatment of stage III-IV clear cell carcinoma of the ovary. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15\_suppl (May 20, 2016) 5531-5531.
  31. Tan DSP, Miller RE, Kaye SB, et al. New perspectives on molecular targeted therapy in ovarian clear cell carcinoma. *British Journal of Cancer* (2013) 108, 1553–1559.
  32. Pierson WE, Peters PN, Chang MT, et al. An integrated molecular profile of endometrioid ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 157 (2020) 55–61.
  33. Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG trial IND.184. *Gynecol Oncol* 2010;116:163–7.
  34. Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3562–9.
  35. Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy com-

- pared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3562–9.
36. Schilder RJ, Sill MW, Lee YC, et al. A phase II trial of erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:929–33.
  37. Farley J, Sill MW, Birrer M, et al. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;121:303–8.
  38. Vora C, Gupta S. Targeted therapy in cervical cancer. *ESMO Open* 2019;3:e000462.



# MALİGN MELANOMDA MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 33.

## BÖLÜM

Şafak YILDIRIM DIŞLI<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Melanom, melanositlerin malign tümörü olup, tüm kanserler içerisinde yaklaşık %1.5-2.5 arasında görülmektedir[1]. Kutanöz melanomlar, en sık görülen melanom türüdürler. Tüm cilt kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluştursalarda diğer cilt tümörlerine göre mortalite ve morbiditeleri oldukça yüksektir. Cilt kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %90 ını oluşturmaktadırlar[2]. Türkiye'de melanom görülme sıklığı erkeklerde 100.000 de 2.1, kadınlarda 100.000 de 1.6 dır[3]. Gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra ultraviyole ışınlar, güneş ışınları gibi çevresel etkenlerde sorumlu olmaktadır. Son yıllarda insidansı hızla artan malign melanomlar, erken tanı ile tam olarak tedavi edilebilen ve erken tanının hayat kurtarıcı olduğu kanserlerdendir.

Erken evrede olan hastalar için tedavi cerrahi eksizyondur. Uygun cerrahi eksizyonla 10 yıllık sağ kalım %75-85 civarında beklenmektedir[4]. İleri evrede tanı alan hastalarda ise çok daha düşük sağkalım oranları görülmektedir. Metastatik Malign Melanomda mitojen aktivite protein kinaz hedefli tedaviler(BRAF ve MEK inhibitörleri), sitotoksik T lenfosit assosiyasyon protein 4(CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü protein 1 (PD -1) gibi immün checkpoint inhibitörlerinin hedefe yönelik tedavi olarak kullanımı ile ileri evre hastalarda da sağ kalım artışı sağlanmıştır.

Melanomda BRAF, NRAS ve NF en iyi bilinen driver mutasyonlardır. BRAF mutasyonunu hedef alan inhibitör tedavilerin onay alması, melanom tedavisinde driver mutasyonları temel

belirleyici haline getirmiştir. Melanomda BRAF mutasyonu %50-60 oranında bulunur ve çoğunluğunu V600E(%90) ve V600K(%10) oluşturur[5]. NRAS mutasyonu %10-25 oranında görülür, en sık kodon 61 de olup MAPK yolağını aktive eder. NF1 mutasyonu ise %1 oranında görülür. UV hasarı ile ilişkili olup yüksek mutasyon yüküne sahip olduğundan anti PD-1 yüksek yanıt oranı ile ilişkilidir[6].

### ADJUVAN TEDAVİDE BRAF İNHİBİTÖRLERİ

Erken evre melanomda tedavinin temelini cerrahi eksizyon oluşturmaktadır. Evre I veya IIA hastalığı (ülserasyonla birlikte kalınlık  $\leq 2$  mm veya ülserasyon olmadan 4 mm lokalize tümör) ve negatif sentinel lenf nodu biyopsisi olan hastalarda adjuvan tedavi endike değildir. Cerrahi genellikle bu hastalarda küratiftir[7].

Adjuvan tedavinin amacı, hastalık rekürrensini ve ileri evreye geçişini azaltmaktır. Nüks riski yüksek olan EIIB-EIII melanomlu hastalarda adjuvan tedavi önerilmektedir. Adjuvan tedavide kemoterapinin etkinliği gösterilemediğinden interferon tedavisi(özellikle yüksek doz interferon) yakın döneme kadar adjuvan tedavide tek seçenek olarak kullanılmaktaydı. Son yıllarda melanom tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmiş ve immünoterapiler (adjuvan tedavide interferon tedavisinin yerine) BRAF pozitif melanomlarda BRAF inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu bölümde BRAF inhibitörlerinin kullanımından bahsedilecektir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, safak\_yldrm\_61@hotmail.com ORCID iD: 0000000258690679

tir. Bu çalışma, hedefe yönelik tedaviler ile hızlı bir yanıt sonrası sekonder tümör direnci sebebiyle hızlı kötüleşme görüleceğine dair olan düşünceye karşıt sonuçlar sağlamıştır[25].

BRAF V600 mutant evre IIIc ve IV, rezeke edilemeyen, kutanöz melanomlu olup önceden tedavi görmemiş metastatik hastaların dahil edildiği faz III randomize çift kör COMBI-d çalışmasında 423 hasta dabrafenib +trametinib ve dabrafenib kollarına randomize edilmiştir. Genel sağ kalım kombinasyon kolunda 25.1 ay,dabrafenib kolunda 18.7 ay, objektif yanıt oranı, %68 e %55, tam yanıt oranı % 18 e %15 , progresyonsuz sağ kalım 11 aya 8.8 ay olarak saptanmıştır[26].

BRAF mutant metastatik malign melanomlu 704 hastanın katıldığı COMBI-v faz III çalışmasında hastalar dabrafenib-trametinin ve vemurafenib kollarına randomize edilmiştir. 3 yıllık genel sağ kalım dabrafenib-trametinin kolunda 26.1 ay,vemurafenib kolunda 17.8 ay olarak tespit edilmiştir. Median PFS kombinasyon kolunda 12.1 vemurafenib kolunda ise 7.3 ay olarak saptanmıştır[27].

BRAF V600 mutasyonu bulunan metastatik malign melanomlu 495 hasta ile yapılan coBRIM çalışmasında progresyonsuz sağ kalım vemurafenib-cobimetinin kolunda 12.3 ay iken, vemurafenib kolunda 7.2 ay, tam yanıt oranları %16 ile %11, genel sağ kalım oranları 22.3 aya 17 .4 ay saptanmıştır.

BRAF mutant metastatik malign melanomu olan 577 hastanın olduğu, encorafenib - binimetinin kombinasyonunun encorafenib monoterapisi ile karşılaştırıldığı COLUMBUS çalışmasında progresyonsuz sağ kalım ve objektif yanıt oranları kombinasyon kolunda daha yüksek bulunmuştur. Encorafenib doz azaltımı yapıldığında, progresyonsuz sağ kalım oranında 14.9 aydan 12.9 aya düşüş saptanmıştır[28].

## TOKSİSİTE

BRAF inhibitörleri ile tedavide görülen yan etkiler; fotosensitivite, derinin squamoz hücreli karsinomu, raş, alopesi, hiperkeratöz gibi dermatolojik komplikasyonlar; pireksi, artalji, baş ağrısı, halsizlik,yorgunluk, diyare ve üveit, konjunktivit gibi göz toksisiteleridir. Dabrafenib + trametinib tedavisinde en sık advers olay ateştir. Ateş doz modifi-

kasyonu ile çoğu vakada düzelmektedir. Derinin squamoz hücreli karsinomu tedaviye bağlı gelişen sekonder malignitedir ve BRAF inhibitörü alanların %20-25 inde görülebilmektedir. Tedaviye sekonder BRAF wild melanom da gelişebilmektedir. BRAF inhibitörü tedavisinde gözlenen kutanöz SCC, BRAF WT hücrelerinde MAPK sinyalleme sinin paradoksal aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu sinyalizasyon MEK inhibisyonu ile ortadan kalkmaktadır[29]. Kombinasyon tedavileri ile tedaviye sekonder gelişen malignite oranlarının ve toksisitenin belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir[30].

## KAYNAKÇA

1. Youl, P., et al., *Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia*. International journal of cancer, 2002. **98**(1): p. 92-98.
2. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. CA: a cancer journal for clinicians, 2006. **56**(2): p. 106-130.
3. Abali, H., et al., *Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study*. Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2015. **20**(4): p. 1137-1141.
4. Siegel, R., K. Miller, and A. Jemal, *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. July, 2016. **11**.
5. Dong, J., et al., *BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma*. Cancer research, 2003. **63**(14): p. 3883-3885.
6. Johnson, D.B., et al., *Targeted next generation sequencing identifies markers of response to PD-1 blockade*. Cancer immunology research, 2016. **4**(11): p. 959-967.
7. Kaufman, H.L., et al., *The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma*. Nature reviews Clinical oncology, 2013. **10**(10): p. 588-598.
8. Maio, M., et al., *Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(4): p. 510-520.
9. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International journal of cancer, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
10. Suhag, V. and P. Vats, *Shifting paradigms in the management of metastatic and unresectable melanoma*. Advances in Modern Oncology Research, 2017. **3**(4): p. 162-165.
11. Atkins, M.B., et al., *High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993*. Journal of clinical oncology, 1999. **17**(7): p. 2105-2105.
12. Mattia, G., et al., *Cell death-based treatments of melanoma: conventional treatments and new therapeutic strategies*. Cell Death & Disease, 2018. **9**(2): p. 1-14.
13. Sullivan, R., et al., *Achievements and challenges of molecular targeted therapy in melanoma*. American Society

- of Clinical Oncology Educational Book, 2015. **35**(1): p. 177-186.
14. Sullivan, R. and K. Flaherty, *MAP kinase signaling and inhibition in melanoma*. *Oncogene*, 2013. **32**(19): p. 2373-2379.
  15. Sullivan, R.J. and K.T. Flaherty, *Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma*. *European journal of cancer*, 2013. **49**(6): p. 1297-1304.
  16. Garbe, C., et al., *Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects*. *The oncologist*, 2011. **16**(1): p. 5.
  17. Kakadia, S., et al., *Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma*. *OncoTargets and therapy*, 2018. **11**: p. 7095.
  18. Long, G.V., et al., *Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(10): p. 1239-1246.
  19. McArthur, G.A., et al., *Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study*. *The lancet oncology*, 2014. **15**(3): p. 323-332.
  20. Trinh, V.A., et al., *Dabrafenib therapy for advanced melanoma*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2014. **48**(4): p. 519-529.
  21. Hauschild, A., et al., *Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials*. *European Journal of Cancer*, 2020. **125**: p. 114-120.
  22. Chopra, N. and P.D. Nathan, *Trametinib in metastatic melanoma*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2015. **15**(7): p. 749-760.
  23. Ascierto, P.A., et al., *Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(Suppl): p. abstract 8511.
  24. Long, G., et al., *Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study*. *Annals of Oncology*, 2017. **28**(7): p. 1631-1639.
  25. Long, G.V., et al., *Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(7): p. 667-673.
  26. Long, G.V., et al., *Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2015. **386**(9992): p. 444-451.
  27. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(1): p. 30-39.
  28. Dummer, R., et al., *Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2018. **19**(10): p. 1315-1327.
  29. King, A.J., et al., *Dabrafenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions*. *PloS one*, 2013. **8**(7): p. e67583.
  30. Carlos, G., et al., *Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma*. *JAMA dermatology*, 2015. **151**(10): p. 1103-1109.

# MELANOM DIŞI CİLT TÜMÖRLERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 34.

## BÖLÜM

Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Birlikte melanom dışı cilt kanseri (MDCK) olarak adlandırılan bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli cilt karsinomu (SHCK), Amerika Birleşik Devletleri' nin Kafkas popülasyonunda en yaygın teşhis edilen malign neoplazmalardır. Pek çok hasta muayenehane koŐullarında ayakta tedavi gördüğü için güvenilir istatistiklere ulaşmak zordur. Hastaların büyük çoğunluğu küretaj, kriyoterapi, basit cerrahi eksizyon ve topikal tedaviler (imiquimod, fluorouracil) gibi çeşitli basit prosedürlerle başarıyla tedavi edilebilirken lezyonlar daha ilerlemiş olduğunda daha kapsamlı cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi lokorejyonel hastalığı kontrol etmek için kullanılabilir.

Yüksek oranda görülme oranlarına rağmen MDCK' ler nadiren ölümcüldür. Bazal hücreli karsinom oldukça az oranlarda yaşamı tehdit eden sonuçlara neden olurken; SHCK biyolojik olarak daha agresiftir ve ihmal edilen lezyonlar lokal genişleme veya metastaz nedeniyle yaşamı tehdit edebilir. Sistemik tedavinin kullanımı, uzak metastazları olan veya cerrahi ve radyoterapötik tekniklerle yeterince yönetilemeyen lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarla sınırlıdır<sup>(1)</sup>.

### BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

#### Hedgehog inhibitörleri

Hedgehog sinyal yolu, bazal hücre proliferasyonuna ve tümör büyümesine neden olabilir. Bu yolağın uyarılması, hücre yüzey Reseptörü smo-

othened homolog (SMO) tarafından başlatılır. Yetişkinlerde, bu yol normalde başka bir hücre yüzeyi Reseptörü ü, patched homolog 1 (PTCH1) tarafından inhibe edilir. Hedgehog ligandının PTCH1'e bağlanması bu inhibisyonu önler<sup>(2)</sup>. Hedgehog sinyal yolağının bazal hücre karsinomunun patogeneğinde etkili olabileceği iki mekanizma tanımlanmıştır. SMO mutasyonları, hedgehog sinyal yolağının yapısal aktivasyonuna neden olabilirken<sup>(3)</sup>; PTCH1 mutasyonları, SMO aktivasyonunun inhibisyonunu önleyerek yolak üzerinde etkide bulunabilir<sup>(4,5)</sup>. İki SMO inhibitörü, vismodegib ve sonidegib, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik bazal hücre karsinomu olan hastalarda klinik olarak etkinliğı kanıtlanmış moleküler hedefli ajanlardır.

#### Vismodegib

Vismodegib (günde tek bir oral doz olarak 150 mg), hedgehog yolağının aktivasyonunu bloke eden SMO inhibitörüdür<sup>(6,7)</sup>. Klinik çalışmalar lokal olarak ilerlemiş ve metastatik bazal hücreli karsinomlu hastalarda vismodegibin etkinliğini göstermiştir<sup>(8,9)</sup>. Tedaviye bağı toksisite, vismodegib alan hastaların yaklaşık üçte birinde tedavinin kesilmesine yol açmıştır. Bu nedenle, vismodegib tipik olarak sürekli bir dozlama programında uygulanmasına rağmen, sürekli dozlamayı tolere edemeyenler için uygun alternatifler mevcuttur.

Aralıklı tedavide standart bir yaklaşım yoktur; iki aylık tedavi molaları ile dönüşümlü olarak üç aylık günde 150 mg kullanım önerilebilir. Ek olarak, vismodegible tam yanıt elde edilen veya

<sup>1</sup> Tıbbi Onkoloji Uzmanı, Adana Şehir Hastanesi ORCID iD: 0000-0001-6356-9059

Skuamöz hücreli cilt kansinomu - Cerrahi veya radyoterapi ile tedaviye uygun olmayan metastatik veya lokal olarak ilerlemiş SHCK' si olan hastaların çoğu için, programlanmış hücre ölümü 1 proteini (PD-1) antikorunun kullanımı; kemo-terapi, setuksimab veya bunların kombinasyonu yerine önerilebilir. Randomize klinik çalışmalarla birbirlerine karşı üstünlükleri karşılaştırılmayan cemiplimab ya da pembrolizumab bu amaçla kullanılabilir.

## KAYNAKÇA

1. National Cancer Institute (2013). *Skin Cancer (Including Melanoma)—Patient Version*. www.cancer.gov/cancertopics/types/skin (Accessed on May 11, 2013).
2. Epstein EH. Basalcellcarcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:743.
3. Xie J, Murone M, Luoh SM, et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature*. 1998;391:90.
4. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. 1996; 272:1668.
5. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of Drosophilapatched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*. 1996;85:841.
6. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:2502.
7. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361:1164.
8. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017; 86:334.
9. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366:2171.
10. Herms F, Lambert J, Grob JJ, et al. Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol*. 2019; 37:3275.
11. Basset-Séguin N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:729.
12. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:404.
13. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017; 86:334.
14. Mohan SV, Chang J, Li S, et al. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA. Dermatol* 2016; 152:527.
15. Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, et al. Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77:713.
16. Chang AL, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2012; 148:1324.
17. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2015; 27:342.
18. Dijkgraaf GJ, Alicke B, Weinmann L, et al. Small molecule inhibition of GDC-0449 refractory smoothed mutants and downstream mechanisms of drug resistance. *Cancer Res*. 2011; 71:435.
19. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothed inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014; 20:1900.
20. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:716.
21. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79:1089.
22. Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014; 25:2047.
23. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3419.
24. Gold KA, Kies MS, William WN Jr, et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018; 124:2169.
25. William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77:1110.
26. Grob JJ, Gonzalez Mendoza R, Basset-Séguin N, et al. Pembrolizumab for recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): efficacy and safety results from the Phase 2 KEYNOTE-629 Study. *Ann Oncol*. 2019; 30:5S.
27. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21:294.

# YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 35.

## BÖLÜM

Ertuğrul Bayram<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS), tüm vücut bölgelerinde mezenkimal hücrelerden kaynaklanan, heterojen nadir bir tümör grubudur. Metastatik YDS'de klasik sitotoksik kemoterapötik ajanlarla ortanca sağ kalım 1 yıl kadar olduğundan tedavide kullanılacak yeni ajanlarla kuvvetle ihtiyaç vardır. Burada metastatik YDS tedavisinde test edilmiş moleküller ve hedefe yönelik ajanları özetlemeye çalışacağız.

### SARKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

**İmatinib** : YDS'nin moleküler temelini anlayışı ile yeni bir terapilerin geliştirilmesinin en dramatik örneği, gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde selektif tirozin kinaz inhibitörü (TKI) imatinib kullanımınıdır. Ne yazık ki, bu ajan, dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) ve tenosinoviyal dev hücreli tümör (TGCT) / pigmentli villonodüler sinovit (PVNS) hariç, GIST tedavisindeki başarıyı YDS tedavisinde gösterememiştir.

**Trabectedin**: Trabectedin, önceden en az bir antrasiklin içeren kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmiş liposarkom ve leiomyosarkom (LMS) tanılı hastaların tedavisi için onaylanmış bir seçenektir.

Trabectedin (ektinasinasidin 743 [ET-743]), Karayip deniz süngeri Ecteinascidia turbinatadan izole edilen DNA nükleotit eksizyon tamir mekanizmasını bozarak hücreleri öldürür [112]. Trabe-

ctedin, metastatik YDS için aktif bir ajandır, ancak geleneksel objektif cevap oranı oldukça düşüktür; stabil yanıt sağlar[113-117]. Miksoid / yuvarlak hücreli liposarkom ve LMS alt tiplerinde cevap oranı en yüksektir.

Trabectedin Faz II çalışmaları (her 21 günde 1.2 -1.5 mg / m<sup>2</sup> arası 24 saatlik infüzyon) umut vericidir [114-116,118-121] Translokasyonla ilişkili sarkomu (miksoid / yuvarlak hücreli liposarkom ve sinovyal sarkom) olan hastalarda trabectedine karşı en iyi destek tedavi koluna ayrıldı. [121]. Primer son nokta, progresyonsuz sağkalım (PFS), trabectedin ile anlamlı olarak daha uzundu (5.6 'aya karşı 0.9 ay, [HR] 0.07,% 95 CI 0.03-0.16). Trabectedin ile en yaygın yan etkiler bulantı; iştah azalması; nötropeni; alanin aminotransferazı ALT de yükselmedi. Bu verilere dayanarak, trabectedin, doksorubisin ve ifosfamid ile tedavi başarısızlığı yaşayan metastatik YDS hastaları için 2007'de Avrupa'da onaylandı.

Daha önceden tedavi almış metastatik liposarkom veya LMS'li hastalarda yapılan randomize, faz III, çok merkezli ABD çalışmasında; trabectedini (1. günde 24 saat boyunca 1.5 mg / m<sup>2</sup> başlangıç dozu), dakarbazin (başlangıç dozu 1000 mg / m<sup>2</sup>, 20- 120 dakika olarak başlangıç dozu) 518 hastalık çalışma ile karşılaştırıldı [122]. Ortanca genel sağkalım (primer son nokta) trabectedin ile (12.4 ve 12.9 ay) anlamlı olarak farklı olmamakla birlikte, trabectedin ile PFS'de anlamlı bir iyileşme sağlandı (ortanca 4.2 ve 1.5 ay). Objektif cevap oranı, trabectedin ile (% 10'a karşı %

tiyacı vardır.

**Anlotinib:** Multi trozin kinaz inhibitörü yeni bir molekül. Tek ilaç olarak **anlotinib**in etkinliğini test eden **ALTER0203** adlı bir faz-2B klinik araştırma sonuçları ESMO 2018 Kongresi'nde poster olarak sunuldu

ALTER0203 çalışmasında toplam 158 hasta anlotinib aldı. Alveolar yumuşak doku sarkomu ve berrak hücreli sarkom alt tipine sahip 20 hasta çalışma öncesi herhangi başka bir tedavi almamıştı; 84 hasta daha önce 1 basamak kemoterapi almıştı, 54 hasta daha önce en az 2 basamak tedavi almıştı.

Medyan (ortanca) progresyonsuz (ilerlemesiz) sağkalım, daha önce hiç tedavi almayan veya 1 basamak tedavi alanlara karşı, en az 2 basamak tedavi alanlar karşılaştırıldığında benzerdi (6.7 aya karşı 6.3 ay). Yaşı 65'te küçük olanlar ve 65 yaş ve üstü olanlar karşılaştırıldığında, anlotinib ile elde edilen ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri yine benzerdir (sırasıyla 6.3 ve 5.9 ay). Tedavi sırasında anlotinib dozu en az 1 kez azaltılan hastalara karşı, doz azaltımına gidilmeyen hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri arasında belirgin fark vardı; doz azaltılanlarda 10.4 aya karşı, doz azaltılmayanlarda 5.7 ay. Kanser ilaçlarında doz azaltımı, ilacın yan etkisi ortaya çıkması ile gerçekleştirilen bir uygulamadır.

Öyle görünüyor ki anlotinib için yan etkilerin ortaya çıkması, aynı zamanda ilacın anti-kanser etkisinin de bir göstergesi. **Sonuç olarak** en az 1 kez doz azaltımı gerektiren hastalarda daha uzun sağkalım süreleri görüldü, ayrıca daha önce kaç basamak tedavi aldığı veya hasta yaşına bakılmaksızın anlotinib etkili bulundu.

## YENİ NESİL DİZİLEME

Metastatik YDS ve kemik sarkomunlu hastalarda yeni nesil dizilenmenin potansiyel etkisini aydınlatma için 56 farklı histolojiye sahip 5635 hastanın değerlendirmesi yapılmıştır. [185]. 2017 ASCO da sunulan ön raporda göre % 7 ila 16 hedefleyici ilaca ulaşılacağı bildirildi. Bu nedenle tedavi yanıtı olmayan hastalarda yeni nesil dizilenme yapılması için yönlendirilmesi uygun olacaktır.[186]

### NTRK Füzyon Geni ve Larotrektrinib:

Çok küçük bir YDS'li hasta grubunda neurotrophic tropomyosin receptor kinase (*NTRK*) geni saptanmıştır.[187-189] Oldukça seçici bir *NTRK* inhibitörü olan larotrektrinib'in potansiyel etkinliği, üç çalışmada kayıtlı *NTRK* füzyon pozitif saptanan 55 hastanın kombine analizi ile gösterildi [190] Tüm kohortta, bağımsız gözden geçirme ile genel cevap oranı % 75 idi ve yanıt verenlerin % 86'sı halen tedavi altında ya da 9,4 ay ortanca izleminde küratif olması amaçlanan ameliyat geçirmişti. İnfantil fibrosarkomların 7 sinde objektif yanıt alındı ve *NTRK* füzyonlu 11 YDS'nin 10'unda objektif yanıt alındı. Tedavi iyi tolere edildi; yanıt veren hiçbir hasta, advers olay nedeniyle larotrektrinib'i kesmedi. Güvenlik analizinde, en yaygın advers reaksiyonlar ( $\geq$ % 20), transaminazlarda yükselme, yorgunluk, bulantı, kusma, baş dönmesi, ishal, kabızlık ve öksürüğü içeriyordu [191].

Kasım 2018'de, larotrektrinib, bilinen bir direnç mutasyonu olmadan, metastatik olan veya cerrahi rezeksiyonun ciddi morbidite ile sonuçlanabileceği bilinen bir direnç mutasyonu olmadan *NTRK* gen füzyonu olan solid tümörlerde kullanım için FDA tarafından onaylandı. Önerilen dozlar yetişkinler için günde iki kez oral olarak 100 mg ve çocuklar için günde iki kez 100 mg / m<sup>2</sup> (doz başına maksimum 100 mg) şeklindedir. FDA hepatotoksitesi ve nörotoksitesinin izlenmesini önerir.

## KAYNAKLAR:

1. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999; 229:602.
2. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3:353.
3. Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, et al. Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up. *Cancer* 1999; 85:85.
4. Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Myxoid liposarcoma--the frequency and the natural history of nonpulmonary soft tissue metastases. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:389.
5. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987; 60:1800.
6. Vogt-Moykopf I, Bülzbruck H, Merkle NM, Probst G. Results of surgical treatment of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2:224.
7. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, et al. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthop Scand* 1995;

- 66:561.
8. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:150.
  9. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, et al. PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol* 2016.
  10. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer* 2008; 112:1585.
  11. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15:2378.
  12. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994; 73:2506.
  13. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 2000; 18:3794.
  14. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41:2853.
  15. Vlenterie M, Litière S, Rizzo E, et al. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *Eur J Cancer* 2016; 58:62.
  16. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest* 2002; 20:605.
  17. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Astolfi A, et al. Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:1657.
- Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, et al. Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *Oncologist* 2018; 23:62.



# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER İLE GELİŞEN DİRENÇ MEKANİZMALARI

# 36.

## BÖLÜM

Mürüvvet AKÇAY ÇELİK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser için hedefe yönelik tedaviler, bazı durumlarda geleneksel tedaviye göre daha düşük toksisite ve yüksek etkinlik sağlayarak spesifik tedavi umudu olmaktadır. Son on yılda, hedefe yönelik bir kısım kanser tedavileri keşfedilmiş olup çeşitli hematolojik ve solid malignitelerde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak hedef tedavilerde asıl sınırlayıcı faktörün, direnç gelişmesi olduğu bilinmektedir. Direnç mekanizmalarının anlaşılması, bu tedavilerin etkinliğini artırmak açısından önem arz etmektedir (1).

Antikanser ilaç resistansı 1960'lardan bu yana incelenmektedir (2) ancak hedeflenen kanser terapötikleri ile RNA interferansı ve yeni jenerasyon DNA / RNA sekanslama gibi çeşitli teknolojik ilerlemelerin kullanılmasının ardından ivme kazanmıştır (3).

Hedeflenen tedavilerin önemli başarısına rağmen, direnç çoğu hastada birkaç aylık tedaviden sonra ortaya çıkmaktadır. Direnç mekanizmalarının araştırılması, malignitelerin moleküler seviyede daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (1). Hedeflenen kanser ajanlarının başarılı bir şekilde geliştirilmesi ve uygulanmasının anahtarı da direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla ilişkilidir.

Burada moleküler hedefli tedaviler ile gelişen genel direnç mekanizmalarını aşağıdaki sıralamaya göre tariflemek amaçlanmıştır.

1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde ALK (Anaplastik lenfoma kinaz) İnhibitörlerine Direnç
2. Epidermal Büyüme Faktörü reseptörü Tirozin Kinaz İnhibitörlerine (TKİ) primer Direnç
3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı sekonder Direnç
4. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne (EGFR) Karşı Monoklonal Antikora (mAb) Primer Direnç
5. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Monoklonal Antikora Sekonder Direnç
6. Kolorektal kanserde BRAF İnhibitörlerine Direnç
7. Melanomda BRAF Mutasyonları ve Direnç Gelişimi
8. Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinaz (MAPK)-BRAF İnhibitörlerine Karşı Kazanılmış Direncin Bağımlı Mekanizmaları
9. Melanomda BRAFV600E'nin İnhibisyonuna Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinazdan Bağımsız Edinilmiş Direnç Mekanizmaları
10. Kronik Miyeloid Lösemide Kırılma Noktası Kümesi Bölgesi (BCR)-ABL1 – Bağımlı Direnç Mekanizmaları
11. Trastuzumab'a Primer Direnç
12. Trastuzumab'a Sekonder Direnç
13. Gastrointestinal Stromal Tümörde Primer Imanitib Direnci
14. Gastrointestinal Stromal Tümörde Sekonder Imatinib Direnci
15. Antianjiyojenik İlaçlara Direnç

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı ORCID iD: 0000-0002-0335-4045

da mutasyonları barındırdığı baskın onkojenler tarafından yönlendirilir. C-KIT'in birincil direnç mutasyonları en sık ekson 9'da bulunur (52).

#### 14. Gastrointestinal Stromal Tümör'de Sekonder Imatinib Direnci

GIST'lerde imatinib'e karşı kazanılmış direnç, yaklaşık 2 yıllık bir tedaviden sonra ortaya çıkmaktadır ve en sık olarak primer ekson 11 mutasyonu taşıyan tümörlerde ikinci bir c-KIT mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Sekonder mutasyonlar çoğunlukla ekson 17, 13 ve daha az sıklıkla da 14'ü içermektedir. V654A gibi bu mutasyonlardan bazıları, wild tip proteine dahil edildiğinde imatinib'e intrinsek dirence neden olmaktadır (53).

Direnç mekanizmalarının yeni geliştirilen mutasyonlardan mı yoksa sadece tümör kütleli içindeki bir klon seçiminden mi kaynaklandığını tartışma konusu olmaya devam etmektedir. İlginç olan, tümörün farklı bölgelerinde farklı mutasyonların bulunabilmesidir ve bu da tümör heterojenliği ilkesini vurgulamaktadır (54).

#### 15. Antianjiyojenik İlaçlara Direnç

BCR-ABL, KIT ve EGFR gibi diğer hedeflere yönelik tedaviye dirençten farklı olarak, antianjiyojenik tedaviye direnç, normal endotel hücrelerinde bulunan hedef hücre yüzeyi TK'nin (VEGFR) mutasyonuna dayanmamaktadır (55).

Genel olarak, antianjiyojenik tedaviye spesifik direnç mekanizmalarına ilişkin veriler, çoğunlukla klinik öncesi gözlemlerle sınırlı bulunmaktadır.

### SONUÇ

Tedaviye direnç, hedeflenen kanser tedavisinin önündeki zorluklardan biri olarak gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, en iyi anlaşılabilir tümörlerde bile hala direnç tam olarak anlaşılabilir değildir. Gelişen direnç nedeniyle hastalar nüks ve metastazdan muzdarip olmaya devam etmektedir.

Çeşitli moleküler geçişlere ve tedavi deneyimlerine sahip malignitelerde çeşitli ajanlara direnç mekanizmalarının incelenmesi, dirençle başa çıkmada global bir bakış sağlayabilmektedir.

Direnç mekanizmalarını anlamak hastalara olumlu katkılar sağlayacaktır. Bu şekilde belirli bir hedefe yönelik tedaviye yanıt verme olasılığı daha

yüksek olan hastaları seçebilmek, hastaların yanıt ve direnç belirteçlerine dayalı olarak mümkün olabilecektir.

Direnç mekanizmalarının daha çok anlaşılmasının, dirençli hale gelen hastalar için yeni ajanların geliştirilmesi açısından da olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### KAYNAKÇA

1. Izar B, Rotow J, Gainor J, et al. Pharmacokinetics, clinical indications, and resistance mechanisms in molecular targeted therapies in cancer. *Pharmacol Rev.* 2013; 65:1351–1395.
2. Brockman RW. Mechanisms of resistance to anticancer agents. *Adv. Cancer Res.* 1963;7, 129-234
3. Brummelkamp TR, Bernards R, Agami R. A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. *Science.* 2002.; 296, 550-553.
4. Corso S, Giordano S. Targeted therapies in cancer and mechanisms of resistance. *J Mol Med.* 2014; 92:677–679
5. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, et al. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature.* 2013; 501:355–364
6. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia.* 2008; 10:298–302.
7. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14:4275–4283.
8. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al.; ALK Lung Cancer Study Group (2010) EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med.* 2010; 363:1734–1739.
9. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012b. 18:1472–1482.
10. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell.* 2011; 19:679–690.
11. Heuckmann JM, Hölzel M, Sos ML, et al. ALK mutations conferring differential resistance to structurally diverse ALK inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:7394–7401.
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205–216.
13. Hammerman PS, Janne PA, Johnson BE. Resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:7502–9.
14. Yasuda H, Kobayashi S, and Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012; 13:e23–e31.
15. Sechler M, Cizmiciu AD, Avsarala S, et al. Non-small-cell lung cancer: molecular targeted therapy and personali-

- zed medicine drug resistance, mechanisms, and strategies. *Pharmacogenom Personal Med.*2013;6:25–36.
16. Pao G, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.*2011;12(2):175–80.
  17. Gong Y, Yao E, Shen R, et al. High expression levels of total IGF-1 Randsensitivity of NSCLC cells in vitro to anti-IGF-IR antibody (R1507). *PLoSOne.* 2009;4:e7273.
  18. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res.*2011; 17:1169–1180.
  19. Godin-Heymann N, Bryant I, Rivera MN, et al. Oncogenic activity of epidermal growth factor receptor kinase mutant alleles is enhanced by the T790M drug resistance mutation. *Cancer Res.*2007; 67:7319–7326.
  20. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:2070–2075.
  21. Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, Kuwano H. Mechanisms of resistance to EGFR TKIs and development of a new generation of drugs in non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:165214.
  22. Thomson S, Buck E, Petti F, et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res.* 2005;65:9455–9462.
  23. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med.* 2012;18:521–528.
  24. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med.* 2005;2:e17.
  25. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.*2004;351:337–345.
  26. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.*2008; 9:962–972.
  27. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*2008;26:5705–5712.
  28. Jhawer M, Goel S, Wilson AJ, et al. PIK3CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Cancer Res.* 2008; 68:1953–1961.
  29. Bardelli A and Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1254–1261.
  30. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med.*2012;18:221–223)
  31. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.*2012;486: 532–536.
  32. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature.*2012;483:100–103
  33. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.*2010;363:711–723.
  34. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417:949–954.
  35. Demunter A, Stas M, Degreef H, et al. Analysis of N- and K-ras mutations in the distinctive tumor progression phases of melanoma. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1483–1489.
  36. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010;468:968–972.)
  37. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1767–1774.
  38. Chakraborty R, Wieland C, Comfere N. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2013;6 49–56.
  39. Shi H, Moriceau G, Kong X, et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun.*2012; 3:724.
  40. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.*2010;468:973–977.
  41. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell.*2010;18:683–695.
  42. Ellis LM, Hicklin DJ. Resistance to Targeted Therapies: Refining Anticancer Therapy in the Era of Molecular Oncology *Clin Cancer Res.*2009;15;15(24):7471–7478.
  43. 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.*2002;2:117–125.
  44. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007;8:1018–29.
  45. Bazeos A, Marin D, Reid AG, et al. hOCT1 transcript levels and single nucleotide polymorphisms as predictive factors for response to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.*2010;24:1243–1245.
  46. Müller MC, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood.* 2009;114:4944–4953.
  47. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med,* 2011;365 ,1273–1283.
  48. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*2007;99:628–638.

49. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol.* 2013; 31,1726-1731.
50. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007;12:395-402.
51. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127-1134.
52. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003b;21:4342-4349.
53. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4764-4774.
54. Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7510-8.
55. Schor-Bardach R, Alsop DC, Pedrosa I, et al. Does arterial spin-labeling MR imaging-measured tumor perfusion correlate with renal cell cancer response to antiangiogenic therapy in a mouse model? *Radiology.* 2009;251:731-742.

# HODGKİN LENFOMADA KULLANILAN MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 37.

## BÖLÜM

Hakan KESKİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Klasik Hodgkin lenfoma sıklıkla germinal merkezli B hücrelerinden orjinini alan lenfoid dokunun malign bir hastalığıdır. Kendine özgü bir hücre yapısı ve immünolojik özellikleri vardır ve Reed-Sternberg hücrelerinin bulunması ile karakterizedir.(1) Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir. Tüm lenfomaların %11'ini oluşturmaktadır. Hodgkin lenfoma gelişimi ile sosyoekonomik durum arasında bir ilişki mevcuttur. Çocukluk çağında, kreşe, bakımevine gidenlerde ve yatılı okulda kalanlarda erken yaşta görülen Hodgkin lenfoma ortaya çıkma ihtimali daha düşüktür. (2)Etyolojide genetik faktörler, enfeksiyonlar, sigara, alkol ve immun yetmezlik sendromları rol oynamaktadır. Hodgkin lenfomanın Epstein Barr virüs (EBV) ile ilişkisi olduğu bilinmektedir.(3) Serolojik olarak EBV enfeksiyonu geçirdiği gösterilen genç yetişkinlerde Hodgkin lenfoma 3 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca Hodgkin lenfomalı hastaların lenf bezlerinde %30-50 oranında EBV genomunun varlığı gösterilmiştir. Wiskott-Aldrich sendromu, otoimmun lenfoproliferatif sendrom, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklar, sarkoidoz ve multipl sklerozlu hastalarda klasik Hodgkin lenfoma görülme olasılığı daha fazladır.(4)

Patogenezinde EBV virüsü ve mikroçevre etkileşimi önemli rol oynar. EBV, B hücrelerine majör zarf proteini gp350 aracılığıyla girerek B hücreesindeki C3d kompleman Reseptörü ü olan CD21'e bağlanır, bu esnada HLA class II antijenleri kofak-

tör olarak görev yapar. Virüsün latent olması NK ve T hücrelerince yok edilme ihtimalini azaltır. Hodgkin Reed Sternberg (HRS) hücresi etrafında başlıca olarak CD4+ hücreler bulunmaktadır. HRS hücrelerinin bazı kemokin ve sitokinleri salgıladığı bilinmektedir.. HRS çevresindeki neoplastik olmayan hücreler salgılanan kemokin ve sitokinlere duyarlıdır.

Bu hücreler salgıladıkları sitokinler ile HRS hücrelerinin idamesinde rol oynarlar. Hodgkin hastalığında mikroçevreye bağlı sinyalizasyon ile sinyalizasyon yolağı arasında yakın bir etkileşim söz konusu olup janus kinaz transdüser ve transkripsiyon sinyal aktivatörü (JAK-STAT) aktivasyonu oluşur.(5,6)

### HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİ:

Klasik Hodgkin lenfoma bilinen en kürabl kanserlerden biridir.(7) Bununla birlikte hastaların ortalama 1/3'ünde birinci basamak tedavinin ardından relaps gelişir. %15 hastada hem birinci basamak hem de ikinci basamak tedavilere karşı başarısızlık söz konusudur ve bu hastalarda tedavi seçenekleri hala oldukça sınırlıdır.( 8) Ayaktan takip edilen ileri evre Hodgkin lenfoma hastalarında son 50 yılda dramatik düzelme gözlemlenmiştir. Bazı bölgesel farklılıklar dışında en yaygın kullanılan birinci basamak rejim, doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren ABVD protokolüdür ve ilk tanımlandığı tarih olan 1975 yılından beri değişmemiştir. Bleomisin tahmin edilemeyen bazen ölümcül olabilen pulmoner toksisite ile iliş-

<sup>1</sup> Hematoloji Uzmanı, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, keski1976@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-5644-823X

mab vedotin tedavisi sonrası veya kurtarma tedavisi ile brentuksimab vedotin alan ya da otolog kök hücre nakli yapılan ancak brentuksimab vedotin almayan relaps refrakter Hodgkin hastalarına tek ajan olarak uygulanan Pembrolizumab kullanıldığında genel yanıt %72, tam yanıt %28 ve medyan yanıt süresi 11,1 ay olarak raporlanmıştır. (21)

ASCO 2020 sanal kongrede sunulan KEYNOTE-204 çalışmasının sonuçlarına göre Pembrolizumab monoterapisinin nüks/dirençli klasik Hodgkin lenfoma hastalarında brentuksimab vedotin(BV) ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağ kalımı iyileştirdiği görüldü. KEYNOTE-204 otolog/allojeneik hücre nakli sonrası tekrarlayan veya KHN için uygun olmayan klasik Hodgkin lenfoma hastalarında pembrolizumab ile BV 'yi karşılaştıran randomize, açık etiketli, faz 3 bir çalışmadır. Hastalar 35 sıklusa kadar pembrolizumab (200 mg. İ.v) veya BV (1,8 mg/kg i.v) almak için randomize edildiler. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları, nakil sonrası klinik ve görüntüleme verilerinin kör, bağımsız ve merkezi değerlendirilmeyle yapılan progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalım idi. İkincil sonlanım noktaları ise nakil sonrası klinik ve görüntüleme verilerinin dışarıda bırakıldığı, toplam yanıt oranı ve araştırmacı incelemesi ile verilen progresyonsuz sağ kalım ve güvenlik verileri idi. Toplam yanıt oranları açısından bakıldığında pembrolizumab grubunda yanıt oranı %65.6 iken BV grubu için bu oran %54.2 idi (p=0.02) Tam yanıt oranları her 2 grup içinde benzerdi. (Pembrolizumab: %25.5 BV:%24.2) Medyan remisyon süresi pembrolizumab ile 20.7 ay ve BV ile 13,8 aydı. (22)

## SONUÇ

Klasik kemoteropatik ilaçlar kanser hücresine spesifik olmadıklarından belli dozların üzerinde kullanımı ölümcül toksisitelere neden olabilmektedir. Yüksek yan etki nedeniyle sınırlanmış etkinlik tedavide yeni moleküllerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Bunlardan Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan antikor-ilaç konjugatı olan brentuksimab vedotin ile PD-1 inhibitörleri olan nivolumab ve pembroluzimab ile umut vadeden

sonuçlar elde edilmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Horning SA. Hodgkin Lenfoma. In Williams Hematology. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT eds. Eight ed. 2010 McGraw-Hill Chine pp:1527.
2. Clarke CA, Glaser SL, Keegan TH, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1441-1447.
3. Jennifer A. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, Lemas MV, Hsieh WS, et al. Plazma EpsteinBarr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American co-operative group trial. *Blood* 2013; 121:3547-3553.
4. Said JW. Immunodeficiency-related Hodgkin lymphoma and its mimics. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:189-194
5. Re D, Küppers R, Diehl V. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2005; 23: 6379-6386.
6. Benarjee D. Recent Advances in the Pathobiology of Hodgkin's Lymphoma: Potential Impact on Diagnostic, Predictive, and Therapeutic Strategies. *Adv Hematol* 2011; Article ID 439456,19
7. Salihoglu A, Elverdi T, Karadogan I, Paydas S, Ozdemir E, Erdem G, Karadurmuş N, Akyol G. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. *Ann Hemato* (2015) 94: 415-420
8. Skarbnik AP. Pro B (2013) Heads or tails? Choosing a salvage therapy for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol* 6(1):1-3.doi:10.1586/ehm.12.71
9. Canellos GP, Duggan G, Johnson J, Niedzwiecki D. How important is bleomycin in the adriamycin+bleomycin+vinblastine+dacarbazine regimen? *J Clin Oncol* 2004;22: 1532-3
10. Vezina HE, Cotreau M, Han TH, Gupta M. Antibody-Drug Conjugates as Cancer Therapeutics: Past, Present, and Future *J Clin Pharmacol.*2017;57(10)
11. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Reed-Sterberg cells of Hodgkin's disease and subset of normallymphoid cells. *Nature* 1982;299: 65-7
12. Senter PD, Sieders EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012; 30(7):631-7
13. Ural C, Ayyıldız MO, Karakuş A. Antikor-ilaç konjugatları. Bilgir O, editör. Hematolojik malign hastalıklarda immunoterapi. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri.2020,p:14-23
14. Adcetris (brentuximab vedotin) Bothell, WA: Seattle Genetics,2016 (package insert) (<http://seatlegenetics.com/application/files2515/1059/6728/ADCETRIS>)
15. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183-9
16. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et

- al. Association of PD-1, PD-1 ligands and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20: 5064-74
17. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34:3733-9
  18. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1428-9
  19. Ansell S, Gutierrez ME, Shipp MA, Gladstone D, Moskowitz A, Borello I, et al. A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039). *Blood.* 2016;128:183
  20. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131:118-1194
  21. Zinzani PL. Two-year follow-up Keynote-087 Study: pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;132:2900
  22. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma. Presented at: ASCO20 Virtual Scientific Program. *J Clin Oncol.* 2020;38(sup):abstr 8005.

# NON-HODGKİN LENFOMADA MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

# 38.

## BÖLÜM

Orhan Kemal YÜCEL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tedavisinde klasik kemoterapi ve radyoterapi dışında, son yıllarda yeni immunoterapiler, küçük molekül inhibitörleri gibi tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması yeni tanı almış veya hastalığı relaps/refrakter olan olgularda tedavi yaklaşımını değiştirmeye başlamıştır. Burada NHL tedavisinde kullanılan moleküler hedefli tedavi yaklaşımlarından bir diğer ifade ile hedefe yönelik tedavilerden bahsedilecektir (Şekil 1).

### 1.MONOKLONAL ANTİKORLAR

Tedavi amaçlı kullanılan monoklonal antikolar, hücre dışı büyüme faktörleri ve transmembran Reseptörleri gibi spesifik antijen moleküllerini hedefler. Bazı durumlarda monoklonal antikolar radyoizotop veya toksin ile konjuge edilir. Monoklonal antikoların tedavideki rolü iki temel mekanizma ile olur; antikora bağlı hücresel sitotoksite (ADCC) ile tamamlayıcı sitotoksite (CDC) gibi immun aracılı mekanizmalar ve tümörjenez yollarına müdahale eden mekanizmalar (örneğin; apoptozun tetiklenmesi, hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi veya anjiogenezin bloke edilmesi) (1). Bilindiği üzere, anti-CD20 rituximab 1997'den beri NHL tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve B-lenfosit transmembran antijenine (CD20) bağlanarak etkisini gösteren monoklonal antikordur. Tedavideki başarısı ile diğer monoklonal antikor temelli tedavilerin geliştirilmesinde öncü rol oynamıştır.

### 1.1.Ofatumumab

B-lenfosit yüzeyindeki CD20'ye rituximabtan farklı bir epitop ile bağlanan, yüksek afiniteye sahip IgG1 insan monoklonal antikordur. Kronik lenfositik lösemi (KLL) tedavisinde ilk olarak onay almıştır. Tek başına uygulandığında fludarabin refrakter KLL hastalarında genel cevap oranı (ORR) %58 olarak bildirilmiştir (2). KLL tedavisinde hem 1. basamakta hem de relaps hastalıkta tek başına veya kemoterapi ile kombine olarak uygulanabilmektedir. Foliküler lenfoma (FL) tedavisinde etkinliği olmakla beraber, rituximab tedavisine refrakter hastalarda ORR sadece %11 olarak bildirilmiştir (3).

### 1.2.Obinutuzumab

Obinutuzumab, FC bölgesi glikosilasyon yapılarak tasarlanmış ve bu nedenle rituksimab ile karşılaştırıldığında daha fazla antikora bağlı hücresel sitotoksite, doğrudan hücre ölümü ve fagositik özelliklere sahip, CD20'ye yönelik IgG2 insan monoklonal antikordur. Randomize faz III GADOLIN çalışmasında, rituximab refrakter indolen B hücreli lenfoma hastalarında bendamustine obinutuzumab eklenmesi uzamış medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve genel sağ kalım (OS) sağladı ve bu çalışma ile Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından rituximab refrakter FL hastalarında obinutuzumab onay aldı (4). Benzer şekilde, randomize faz III GALLIUM çalışmasında bir grup hastaya rituximab temelli kemoimmunoterapi diğer gruba da obinutuzumab temelli kemoimmunoterapi

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, okyucel@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-0455-1382



çük moleküller yeni tanı veya R/R NHL'de tedavi yaklaşımımızı değiştirmeye başladı. Günümüzde monoklonal antikolar, antikor-ilaç konjugatları, bispesifik antikolar, CAR-T hücreleri, PD-1 inhibitörleri, B hücre Reseptörü inhibitörleri, BCL2 inhibitörleri, HDAC inhibitörleri gibi daha birçok farklı noktayı hedefleyen tedavi seçenekleri NHL tedavisinde kullanılmaktadır. Başlangıçta R/R hastalıkta tek ajan olarak kullanıldılar ise de klinik çalışmalarda giderek artan oranda ilk basamak tedavide ve kombinasyon şeklinde kullanılmaya başladılar. Bu ajanlar klasik kemoterapinin yan etkileri düşünüldüğünde daha az yan etki ile daha etkin tedavi mantalitesi ile geliştirilmeye çalışsalar da özellikle immun aracılı yan etkiler başta olmak üzere toksite açısından dikkatle takip edilmeli ve toksite gelişir ise de erken müdahale edilmelidir. Bu bağlamda bu yeni ilaçların hedef-dışı etkileri, ilaç-ilaç etkileşimleri, fiziksel ve ekonomik sonuçları tedavi sürecinde hesaba katılmalıdır. Son olarak ilerleyen yıllarda her hastanın kanser biyolojisi ile ilgili bilgimiz arttıkça, mevcut hedefe yönelik tedaviler ve yeni keşfedilebilecek ilaçlar da düşünüldüğünde, bireyselleştirilmiş kanser tedavisi yaklaşımının temel tedavi yaklaşımı olacağını düşünmek yanlış olmayacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Pishko A, Nasta SD. The role of novel immunotherapies in non-Hodgkin lymphoma. *Transl Cancer Res.* (2017) 6:93–103. doi: 10.21037/tcr.2017.01.08
2. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1749-55. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3187. Epub 2010 Mar 1.
3. Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab- refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012;119:3698-3704.
4. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656. Epub 2018 Mar 27.
5. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1331-1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598.
6. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 1;35(31):3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402. Epub 2017 Aug 10.
7. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019 Nov;94(11):1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595. Epub 2019 Oct 4.
8. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1157-63. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0924. Epub 2014 Mar 10.
9. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10;30(8):837-42. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3472. Epub 2012 Feb 6.
10. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):1192-1204. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6. Epub 2018 Aug 9.
11. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2190-6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402. Epub 2012 May 21.
12. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jan 19;393(10168):229-240. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2. Epub 2018 Dec 4.
13. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood.* 2015;125:1394-1402.
14. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:155-165.
15. Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol.* 2016;34:1104-1111.
16. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2016;127:1410-1416.
17. Poh C, Frankel P, Ruel C, et al. Blinatumomab/lenalidomide in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: a phase I California Cancer Consortium Study of Sa-

- fety, Efficacy and Immune Correlative Analysis. *Blood*. 2019;134 (Supplement\_1):760.
18. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood*. 2019;134 (Supplement\_1):6.
  19. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, Landes S, Kneller A, Leiba M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2008 May 15;14(10):3044-51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4079.
  20. Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):69-77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70551-5. Epub 2013 Dec 11.
  21. Armand P, Nagler A, Weller EA, Devine SM, Avigan DE, Chen YB, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 20;31(33):4199-206. doi: 10.1200/JCO.2012.48.3685. Epub 2013 Oct 14.
  22. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10;34(23):2698-704. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9789. Epub 2016 Jun 6.
  23. Younes A, Brody J, Carpio C, Lopez-Guillermo A, Ben-Yehuda D, Ferhanoglu B, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. *Lancet Haematol*. 2019 Feb;6(2):e67-e78. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30217-5. Epub 2019 Jan 11.
  24. Armand P. Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL): data from the Keynote-013 and Keynote-170 studies. *Blood*. 2018;132:228.
  25. Nastoupil N, Westin JR, Fowler NH, et al. High complete response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: results of an open-label, phase II study. *Blood* 2017;130:414.
  26. Wang M, Liu Y, Cheng Y, Wei Y, Wei X. Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. (2018) 1871:199–224. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.12.002
  27. Rossig C. CAR T cell immunotherapy in hematology and beyond. *Clin Immunol*. (2018) 186:54–8. doi: 10.1016/j.clim.2017.09.016
  28. Nair R, Neelapu SS. The promise of CAR T-cell therapy in aggressive B-cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. (2018) 31:293–8. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.011
  29. Bouchkouj N, Kasamon YL, de Claro RA et al. FDA approval summary: axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2018; 25:1702-8.
  30. Kymriah (tisagenlecleucel) prescribing information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018 May.
  31. Borchmann P, Tam CS, Jäger U et al. An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Abstract S799. Presented at 23rd Congress of the European Hematology Association. Stockholm, Sweden: 2018 June 16.
  32. Wilson WH, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015; 21:922–926.
  33. Crisci S, Di Francia R, Mele S, Vitale P, Ronga G, De Filippi R, et al. Overview of Targeted Drugs for Mature B-Cell Non-hodgkin Lymphomas. *Front Oncol*. 2019 Jun 4;9:443. doi: 10.3389/fonc.2019.00443. eCollection 2019.
  34. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:507–516
  35. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770–778.
  36. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399–2410.
  37. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Single-agent ibrutinib demonstrates efficacy and safety in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma: a multicenter, open-label, phase 2 study. *Blood*. 2016;128:1213.
  38. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922.
  39. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2405–2412. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8853. Epub 2018 May 31.
  40. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. In: *Am J Hematol*. 11. 2019.
  41. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373: 2425–2437.
  42. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517–2528.
  43. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:43–56.

44. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374.
45. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*. 2017;391(10121):659-67.
46. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib vs Rituximab Plus Idelalisib (IdR) or Ben-damustine (BR) by Investigator Choice in Relapsed/Refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia: phase 3 ASCEND Study. *Hematol Oncol*. 2019;37(S2):86-87. doi:10.1002/hon.54\_2629.
47. Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: phase 3 study of acalabrutinib combined with Obinutuzumab (O) or alone vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2019;134 (Supplement\_1):31. doi:10.1182/blood-2019-128404
48. Cui W, Cai Y, Wang W et al. Frequent copy number variations of PI3K/AKT pathway and aberrant protein expressions of PI3K subunits are associated with inferior survival in diffuse large B cell lymphoma. *J Transl Med*. 2014; 12:10.
49. Chung C. Current targeted therapies in lymphomas. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Oct 30;76(22):1825-1834. doi: 10.1093/ajhp/zxz202.
50. Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2014;123(22):3406-13. Epub 2014/03/13.
51. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with re-lapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014; 370:1008-18.
52. Miller BW, Przepiorka D, de Claro RA, Lee K, Nie L, Simpson N, et al. FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(7):1525-9. Epub 2015/02/04.
53. Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(9):2169-78.
54. Cheson BD, O'Brien S, Ewer MS, et al. Optimal management of adverse events from copanlisib in the treatment of patients with non-Hodgkin lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(3):135-41.
55. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132(23):2446-55.
56. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, Tetreault S, Assouline SE, Zinzani PL, et al. Dynamo: A Phase 2 Study Demonstrating the Clinical Activity of Duvelisib in Patients with Re-lapsed Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2016;128(22):1218
57. McDonnell TJ, Deane N, Platt FM, Nunez G, Jaeger U, McKearn JP, et al. bcl-2-immunoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation. *Cell*. 1989;57(1):79-88.
58. Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, Staudt LM, Weisenburger DD, Pickering DL, et al. The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. *Blood*. 2002;99(7):2285-90.
59. Bentz M, Plesch A, Bullinger L, Stilgenbauer S, Ott G, Muller-Hermelink HK, et al. t(11;14)-positive mantle cell lymphomas exhibit complex karyotypes and share similarities with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosom Cancer*. 2000;27(3):285-94.
60. Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, Lavenex C, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 1996;87(1):265-72.
61. Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, Catalano J, Cosolo W, Dyagil IS, et al. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*.
62. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768-78.
63. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(12):1107-20.
64. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(8):826-33.
65. Jain N, Thompson PA, Ferrajoli A, Burger JA, Borthakur G, Takahashi K, et al. Combined venetoclax and ibrutinib for patients with previously untreated high-risk CLL, and re-lapsed/refractory CLL: a phase II trial. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):429.
66. Tam CS, Anderson MA, Pott C, Agarwal R, Handunnetti S, Hicks RJ, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1211-23.
67. Deng J, Isik E, Fernandes SM, Brown JR, Letai A, Davids MS. Ibrutinib therapy increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in CLL. *Blood*. 2015;126(23):490.
68. Shi H, Guo J, Du DJ et al. Discovery of novel epigenetic markers in non-Hodgkin's lymphoma. *Carcinogenesis*. 2007; 28:60-70.
69. Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDACi) mechanisms of action: emerging insights. *Pharmacol Ther*. 2014; 143:323-36.
70. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3109-15.
71. Kirschbaum M, et al., Phase II study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(9): p. 1198-203.
72. O'Connor O, Masszi T, Savage K et al. Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R

- PTCL): results from the BELIEF trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 8507.
73. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a Pivotal, Open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Onc.* 2012;30(6):631–636.
  74. Piekarczyk RL, Frye R, Turner M et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 27(32), 5410–5417 (2009).
  75. Pagel J, Morschhauser F, Herve T, et al. Interim update from a phase 2 multi-center study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18: S278–9.
  76. Leslie LA, Skarbnik AP, Bejot C, Stives S, Feldman TA, Goy AH. Targeting indolent non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2017 Apr;10(4):299–313. doi: 10.1080/17474086.2017.1303374. Epub 2017 Mar 15.
  77. Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1544–1552.
  78. Wiernik PH, Lossos, IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Onc.* 2008;26:4952–4957.
  79. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Phase II multi-center study of single-agent lenalidomide in subjects with mantle cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: The MCL-001 “EMERGE” study. *J Clin Onc.* 2013;31(29):3688–3695.
  80. Tuscano, J.M., et al., Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*, 2014. 165(3): p. 375–81.
  81. Leonard, J.P., et al., Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2015. 33(31): p. 3635–40.
  82. Fowler, N.H., et al., Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(12): p. 1311–8.
  83. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. RE-LEVANCE Trial Investigators. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Sep 6;379(10):934–947. doi: 10.1056/NEJMoa1805104.
  84. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway. *Cell.* (1994) 79:13–21. doi: 10.1016/0092-8674(94)90396-4.
  85. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev.* (2002) 82:373–428. doi: 10.1152/physrev.00027.2001.
  86. Goy A, Younes A, McLaughlin P et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 23(4), 667–675 (2005).
  87. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter Phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 24(30), 4867–4874 (2006).
  88. Till BG, Li H, Bernstein SH, Fisher RI, Burack WR, Rimsza LM, et al. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma: SWOG S0601. *Br J Haematol.* 2016;172:208–18.
  89. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Final overall survival results of frontline bortezomib plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) vs R-CHOP in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma: a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;18:1449–58.
  90. Robak P, Robak T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs R D.* 2019 Jun;19(2):73–92. doi: 10.1007/s40268-019-0269-9.
  91. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Grant N, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2009 Jun 11;113(24):6069–76. doi: 10.1182/blood-2009-01-199679. Epub 2009 Apr 20.
  92. Yazdy MS, Ujjani C. Current challenges in the management of follicular lymphoma. *Int J Hematol Oncol* 2017;6(1):13–24.
  93. Liu D, Mamorska-Dyga A. Syk inhibitors in clinical development for hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):145.
  94. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;115(13):2578–85.
  95. Kuruvilla J, Savona M, Baz R, et al. Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;129(24):3175–83.

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERİN YANIT DEĞERLENDİRMESİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

# 39.

## BÖLÜM

Aylin Güneşli Yetişken<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Onkolojik tanı alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Son yıllarda yaşanan gelişmelerin neticesinde bazı tümörlerin genomik değerlendirilmesi mümkün hale gelmiş ve bunun neticesinde tümöre spesifik moleküler tedavilerin kullanılması giderek artmaya başlamıştır (1). Kanser tedavisindeki bu kişiselleştirilmiş tedavi ile maksimum başarı, sağ kalımda uzama ve tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmeye hedeflenmiştir. Bu tedavilerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anahtar rol oynamaktadır. Birçok hastalıkta olduğu gibi moleküler temelli tedavi alan hastalarda da başarının değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme çok önemlidir. Bununla beraber tüm hastalar için multidisipliner bir yaklaşım ile radyologlar ve onkologların ortak bir dil kullanması ve iletişim içinde olmaları oldukça önemlidir. Tüm bu bilgilerin yanında bu kitabın bu bölümünde moleküler hedefli tedavilerin (anti-anjiyojenik ve non-anti-anjiyojenik alt başlıklarına ayrılarak) başarısının değerlendirilmesinde radyolojik görüntülemenin yeri tartışılmaya çalışılacaktır.

## ANTI-ANJİYOJENİK (VEGF HEDEFLİ) TEDAVİLER

Tümör büyümesi ve neovaskülarizasyon arasındaki bağlantı ilk kez 1971 yılında Folkman tarafından tanımlanarak, yeni damar uçlarının tümör içine girmesinin engellenmesi hedefli bir tedavi algoritması oluşturulmaya çalışılmış ve buna 'an-

ti-anjiyogenezis' ismi verilmiştir (2). Köşe taşı olan bu çalışmadan günümüze kadar, kolon, böbrek ve akciğer dahil bir dizi kanserin artmış VEGF ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve VEGF ekspresyon seviyelerinin birçok durumda prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (3-4). Endikasyon ve onay almış olan VEGF hedefli ajanlar olarak da bilinen bir dizi anti-anjiyojenik ajan günümüzde sağ kalımı uzatmak için kullanılmaktadır. Bugüne kadar birçok VEGF alttıpleri (A, B, C, D ve plasental büyüme faktörü), VEGF Reseptörü lerleri (VEGFR) ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tanımlanmıştır. Onay alan ilk anjiyogenez inhibitörü olan bevacizumab, dolaşımdaki VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş olan rekombinant, monoklonal bir antikordur. Bevacizumab kullanımı için onaylanmış başlıca endikasyonlar: metastatik kolorektal kanser, rezeke edilemeyen veya metastatik, skuamöz olmayan, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, metastatik renal hücreli kanser, nükseden glioma, nükseden veya metastatik serviks kanseri ve platine dirençli over veya birincil periton kanseridir (5). Bevacizumab sonrası Ziv-aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve çeşitli onkolojik tanılarda endikasyon almışlardır. Bunlarla beraber TKI'ler de FDA tarafından onaylanmıştır ve başlıca metastatik renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve gastrointestinal stromal tümörde kullanılmaktadır (6), (Şekil-1'de gastrointestinal stromal tümör nedeni ile imatinib tedavisi alan hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri gösterilmiştir).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, aylingunesli@hotmail.com ORCID iD: 0000 0002 8337 6905

nellikle diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılan ve HER2'yi hedefleyen bir monoklonal antikordur. Trastuzumab tedavisi ile ilişkili kardi-yotoksosite ekokardiyogram ile belirlenebilir (63). Pertuzumab, HER2 dimerizasyonunu inhibe etmeyi amaçlayan başka bir HER2 hedefli tedavidir ve neoadjuvan ve metastatik hastalarda trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyonu onaylanmıştır (64). Tüm bu tedavilerde yanıt değerlendirmesi RECIST'e göre yapılabilir.

## SONUÇ

Onkoloji hastalarında görüntülemenin yorumlanması, genomik kanserin karakterizasyonu ve mevcut tedavi türlerinin ve sayılarının artmasından dolayı giderek daha karmaşık hale gelmiştir. Radyologlar anti-anjiyojenik ve non-anti-anjiyojenik ilaç türlerine, bunların hedeflerine, etki ve yan etkilerine aşina olmalıdırlar. Onkolojik hastalarda optimal tanıların sağlanması, uygun yanıt değerlendirmelerinin yapılması ve hasta yönetimini etkileyebilecek önemli ilaç toksisitelerinin belirlenmesi gereklidir. Kanser ve / veya ilaca özel radyoloji raporu şablonları bu konuda radyologlara yardımcı olabilir.

## KAYNAKÇA

- Mendelsohn J. Personalizing oncology: perspectives and prospects. *J Clin Oncol.* 2013;31(15):1904-1911. doi:10.1200/JCO.2012.45.3605
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186
- Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(4):339-351. doi:10.2174/1570161115666170105124038
- Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):549-580. doi:10.1124/pr.56.4.3
- Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102017
- Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacol Res.* 2019;144:19-50. doi:10.1016/j.phrs.2019.03.006
- Rehman S, Jayson GC. Molecular imaging of antiangiogenic agents. *Oncologist* 2005;10:92-103
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216
- Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, DiPiro PJ, Jagannathan JP, Shinagare AB. Molecular Targeted Therapy in Modern Oncology: Imaging Assessment of Treatment Response and Toxicities. *Korean J Radiol.* 2017;18(1):28-41. doi:10.3348/kjr.2017.18.1.28
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541
- Quant EC, Wen PY. Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(1):50-56. doi:10.1007/s11912-010-0143-y
- Gurwara S, Azzawe A, Jacobs S, Ravi A, Hardjasudarma M, Toledo EG. Comparing the volume of gliomas in the brain in FLAIR and post-contrast T1-weighted MRI sequences. *J La State Med Soc.* 2010;162(5):265-266.
- Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA.* 2009;302(21):2338-2344. doi:10.1001/jama.2009.1755
- Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100100. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100100
- Jiang M, Zhang C, Liu D, et al. Influence and mechanism of lung cavitation development on antiangiogenic therapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(4):500-512. doi:10.21037/tlcr.2019.07.01
- Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:404-410
- Lencioni R, Montal R, Torres F, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol.* 2017;66(6):1166-1172.
- Thian Y, Gutzeit A, Koh DM, et al. Revised Choi imaging criteria correlate with clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Radiology.* 2014;273(2):452-461. doi:10.1148/radiol.14132702
- Smith AD, Zhang X, Bryan J, et al. Vascular Tumor Burden as a New Quantitative CT Biomarker for Predicting Metastatic RCC Response to Antiangiogenic Therapy. *Radiology.* 2016;281(2):484-498. doi:10.1148/radiol.2016160143
- Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(6):1470-1478. doi:10.2214/AJR.09.3456
- Brufau BP, Cerqueda CS, Villalba LB, Izquierdo RS, González BM, Molina CN. Metastatic renal cell carcinoma: radiologic findings and assessment of response to

- targeted antiangiogenic therapy by using multidetector CT [published correction appears in *Radiographics*. 2014 Jan;34(1):15A]. *Radiographics*. 2013;33(6):1691-1716. doi:10.1148/rg.336125110
22. Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH. Liver metastases in the era of molecular targeted therapy: new faces of treatment response. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(1):W15-W28. doi:10.2214/AJR.12.9498
  23. Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008;19:577-582
  24. Shinagare AB, Howard SA, Krajewski KM, Zukotynski KA, Jagannathan JP, Ramaiya NH. Pneumatosis intestinalis and bowel perforation associated with molecular targeted therapy: an emerging problem and the role of radiologists in its management. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1259-1265
  25. Howard SA, Krajewski KM, Thornton E, Jagannathan JP, O'Regan K, Cleary J, et al. Decade of molecular targeted therapy: abdominal manifestations of drug toxicities--what radiologists should know. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:58-64
  26. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology*. 2010;79(1-2):27-38. doi:10.1159/000314980
  27. Hang XF, Xu WS, Wang JX, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):613-623. doi:10.1007/s00228-010-0988-x
  28. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2294]. *JAMA*. 2011;305(5):487-494. doi:10.1001/jama.2011.51
  29. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-468. doi:10.1038/ajh.2010.25
  30. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1404-1412. doi:10.1093/annonc/mdq587
  31. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49(3):287-297. doi:10.3109/02841860903524396
  32. Gandhi S, Kapoor A, Dy G. Identification of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Mutations in Non-small Cell Lung Cancer: Testing Platform Matters. *Cureus*. 2020;12(3):e7316. doi:10.7759/cureus.7316
  33. Soni K, Kumar T, Pandey M. Gallbladder cancer with EGFR mutation and its response to GemOx with erlotinib: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):153. doi:10.1186/s12957-020-01934-4
  34. Velazquez AI, McCoach CE. Tumor evolution in epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2896-2909. doi:10.21037/jtd.2019.08.31
  35. 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*. 2004;350(21):2129-2139. doi:10.1056/NEJMoa040938
  36. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(36):13306-13311. doi:10.1073/pnas.0405220101
  37. Croegaert K, Kolesar JM. Role of anaplastic lymphoma kinase inhibition in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(17):1456-1462. doi:10.2146/ajhp140836
  38. Nishino M, Dahlberg SE, Fulton LE, Digumarthy SR, Hatabu H, Johnson BE, et al. Volumetric tumor response and progression in EGFR-mutant NSCLC patients treated with erlotinib or gefitinib. *Acad Radiol* 2016;23:329-336
  39. Park H, Sholl LM, Hatabu H, Awad MM, Nishino M. Imaging of Precision Therapy for Lung Cancer: Current State of the Art. *Radiology*. 2019;293(1):15-29. doi:10.1148/radiol.2019190173
  40. Akamatsu H, Ono A, Shukuya T, et al. Disease flare after gefitinib discontinuation. *Respir Investig*. 2015;53(2):68-72. doi:10.1016/j.resinv.2014.10.005
  41. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):305-312. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4921
  42. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Ramaiya NH, et al. Volumetric tumor growth in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations during EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy: developing criteria to continue therapy beyond RECIST progression. *Cancer* 2013;119:3761-3768
  43. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 2006;52:135-140
  44. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394
  45. Howard SA, Rosenthal MH, Jagannathan JP, et al. Beyond the vascular endothelial growth factor axis: update on role of imaging in nonangiogenic molecular targeted therapies in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):919-932. doi:10.2214/AJR.14.12876
  46. Lin YT, Wang YF, Yang JC, Yu CJ, Wu SG, Shih JY, et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1720-1725

47. Shariat SF, Karam JA, Karakiewicz PI. Words of wisdom. Re: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81. *Eur Urol.* 2009;55(1):250-252. doi:10.1016/j.eururo.2008.09.037
48. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456
49. Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, et al. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48:1512-1518
50. Lamuraglia M, Raslan S, Elaidi R, Oudard S, Escudier B, Slimane K, et al. mTOR-inhibitor treatment of metastatic renal cell carcinoma: contribution of Choi and modified Choi criteria assessed in 2D or 3D to evaluate tumor response. *Eur Radiol* 2016;26:278-285
51. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol* 2011;29:1750-1756
52. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, et al. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1519-1524. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.012
53. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2018;7(10):356. Published 2018 Oct 15. doi:10.3390/jcm7100356
54. Nishino M, Boswell EN, Hatabu H, Ghobrial IM, Ramaiya NH. Drug-Related Pneumonitis During Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Therapy: Radiographic Pattern-Based Approach in Waldenström Macroglobulinemia as a Paradigm. *Oncologist.* 2015;20(9):1077-1083. doi:10.1634/theoncologist.2015-0033
55. Nishino M, Brais LK, Brooks NV, Hatabu H, Kulke MH, Ramaiya NH. Drug-related pneumonitis during mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in patients with neuroendocrine tumors: a radiographic pattern-based approach. *Eur J Cancer.* 2016;53:163-170. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.015
56. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology.* 2019;290(1):9-22. doi:10.1148/radiol.2018181349
57. National Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): Breast cancer-version 3. 2015. Web site. [http:// www.consensocancermamario.com/guias/NCCN\\_2015.pdf](http://www.consensocancermamario.com/guias/NCCN_2015.pdf).
58. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first- line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35
59. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-439
60. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone- receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529
61. Cooley C, Nishino M, Jagannathan J, Ramaiya N, Di Salvo D, Krajewski KM. Clinical problem solving: utility of sonography in oncologic patients. *J Ultrasound Med.* 2014;33(1):9-22. doi:10.7863/ultra.33.1.9
62. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12. doi:10.1016/j.jbo.2017.03.001
63. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res.* 2020;10(4):1045-1067.
64. Blondeaux E, Ferreira AR, Poggio F, et al. Clinical outcomes of patients with breast cancer relapsing after (neo) adjuvant trastuzumab and receiving trastuzumab rechallenge or lapatinib-based therapy: a multicentre retrospective cohort study. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000719.



# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE BAĞLI GELİŞEN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

# 40

## BÖLÜM

S. Gülkan ÖZKAN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Son yıllarda kanser tedavisinde önemli gelişmeler yaşandı. Bunlardan biri olan moleküler hedefli tedavilerin kullanımı ile daha etkin ve daha az yan etkili tedavi rejimleri kullanılabilir hale geldi. Sitotoksik tedavilerin aksine hedefe yönelik ajanlar kanser hücrelerine özgü büyüme faktörleri veya kinaz inhibisyonu yolu ile etkinlik göstermektedir. Fakat buna rağmen hedefe yönelik tedavilerin yine de birçok yan etkisi görülmektedir. Hematolojik olmayan yan etkiler daha sık gözlenmektedir.

Bu bölümde moleküler hedefli tedavilerin hematolojik yan etkilerinin yönetimi özetlenecektir. Yan etkiler, klinik kullanımda olan tedavi ajanlarının etki mekanizmasına göre gruplandırılarak anlatılacaktır.

## EGFR HEDEFLİ MOLEKÜLER İLAÇLARIN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

Epidermal growth factor receptorü (EGFR) hücre yüzeyinde bulunan molekül olup tirozin kinaz reseptörü olan ErbB ailesi üyesidir. Proliferasyon, anti apoptoz ve metastatik yayılımda rol oynaması nedeniyle EGFR yolağının inhibe edilmesi tedavide dikkatleri üzerine çeken bir hedef olmasına neden olmuştur. EGFR neredeyse tüm hücrelerde özellikle de cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi epitelyal kaynaklı hücrelerde eksprese edilmektedir. Fakat hematopoetik hücrelerin yüzeyinde ifade edilmemektedir(1, 2). Bu nedenle doz kısıtlayan hematolojik toksisite beklenmemektedir.

## ANTİANJİJENİK MOLEKÜLER HEDEFLİ İLAÇLARIN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

Vasküler endotelyal growth faktör ligand veya reseptör inhibisyonu yapan **bevacizumab**, **aflibercept**, **ramucirumab** ve multipl tirozin kinaz inhibitör etkisi ile VEGF ve diğer büyüme faktörü inhibisyonu yapan **sunitinib**, **sorafenib**, **pazopanib**, **bevacizumab**, **axitinib** and **tivozanib**, **vandetanib**, **cabozantinib**, **axitinib**, **ponatinib**, **lenvatinib** antianjiojenik etkili moleküler ilaçlardır(3).

FLT3 ve KIT inhibisyonu yapan ilaçlarda myelosupresif etki daha sık görülmektedir çünkü bu reseptörler hematopoez için gereklidir(4). Selektif TKI inhibitörleri olan pazopanib, axitinib, cabozantinib; sunitinib ve sorafenibe göre daha az myelosupresif etkiye sahiptirler. Tek ajan sunitinib kullanımında myelosupresyon daha düşük iken non-myelosupresif etkileri bilinen karboplatin ve paklitaksel gibi ajanlarla kombine edildiğinde ciddi myelosupresif etki göstermektedir.

Bevacizumab myelosupresif etkisi yoktur.

Tekrarlayan ve en az beş gün süren grade 3-4 sitopeni varlığında myelosupresif etkili antianjiojenetik ajanlarda doz azaltılması düşünülmelidir(5).

## HER 2 HEDEFLİ MOLEKÜLER İLAÇLARIN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

**Trastuzumab**: Düşük oranda anemi(%1 in altında grade 3 )ve lökopeni bildirilmiş olup doz ayarı ile bilgiye ulaşılamadı.

<sup>1</sup> Uzm. Dr.,Yeditepe Üniversitesi Hastanesi ,drgulkan@gmail.com ORCID iD: 0000-0001-5917-8071

peni veya hemoglobin 8 gr/dl altına düşmesi halinde tedaviye ara verilmesi ve 28 gün içinde grade 2 ve normale dönmesi halinde doz azaltılarak devam edilmesi önerilmiştir. Sekonder akut myeloid lösemi veya myelodisplastik sendrom gelişmesi halinde tedavi kesilir(50).

**Rucaparib:** ARIEL3 çalışmasında grade 3 ve üzeri toksisitede tedaviye ara verilmesi ve düzelmesi halinde tekrar başlanması önerilmiştir. Grade 3 ve üzeri hematolojik toksisite en sık anemi olarak bildirilmiştir. Grade 3 ve üzeri hematolojik toksisite gelişmesi halinde tedaviye ara verilerek 14 gün içinde düzelmesi halinde doz azaltılarak tekrar başlanması önerilir(51).

### CYCLINE-DEPENDENT-KİNASE İNHİBİSYONUNU SAĞLAYAN MOLEKÜLER İLAÇLARIN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

İnsan genomu 20 cycline-dependent-kinase(CDK) ve 29 cycline kodlamaktadır. CDK4/6 ise kanser hücrelerinde proliferasyon ve apoptoz inhibisyonunda rol alan yolaktır(52).

**Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib:** En sık palbociclib ile en az sıklıkta ise abemaciclib ile grade 3-4 nötropeni görülmektedir. PALOMA-3 çalışmasında fulvestrant ve palboceclib kombinasyonunda en sık (%55) grade 3 nötropeni bildirilmiştir. Doz ayarlamasının grade 3-4 nötropeni gelişen hastalarda progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi gösterilmemiştir. Myelosupresyon yapmadan granulosit gelişimini etkilediği için doz atlanmasının veya kısa süreli tedavinin kesilmesi ile granulosit koloni stimulan faktör kullanmadan nötropeni yönetilebilir.

Nötropeni yönetimi ve enfeksiyon kontrolünde;

Grade1-2 nötropeni varlığında doz ayarı önerilmez.

Ateşsiz grade 3 nötropeni varlığında palbociclib kullanılıyor ise, yeni siklusun ilk gününde tespit edilmiş ise tedavi ertelenir ve grade 2 nötropeni ve normalleşme görülünce aynı dozdan başlanır. İlk 2 siklusun 14 günü içinde gelişmiş ise siklusun tamamlanması önerilir. Tekrarlayan nötropeni veya 1 haftadan uzun süren nötropeni varlığında doz azaltımı önerilir. Eğer Ribociclib veya Abemaciclib kullanılıyor ise tedavi kesilir ve nötrofil sayısı 1000/mm<sup>3</sup> ve üzerine çıkınca aynı

dozdan başlanır. Tekrarlayan grade 3 nötropeni varlığında doz azaltılır.

Palbociclib veya Ribociclib veya Abemaciclib kullanımı sırasında grade 4 nötropeni veya grade 3 febril nötropeni gelişti ise tedavi kesilir. Nötrofil 1000/mm<sup>3</sup> ve üzerine çıkması halinde doz azaltılarak tedaviye devam edilir(53).

### HEDGEHOG YOLAĞI İNHİBİSYONUNU SAĞLAYAN MOLEKÜLER İLAÇLARIN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

Hedgehog yolağı sonic hedgehog(SHH), PTCH1 ve SMO aktivasyon yolağı aracılığı ile GLI1 in serbest kalarak hücre içine girmesine ve proliferasyon, invazyon ve neovaskularizasyona neden olur(54).

**Arsenik trioksit:** SHH İnhibisyonu hedefli tedavidir. Akut promyelositik lösemide All-trans retinoik asit ile kombine tedavide kullanılmaktadır. Hematolojik yan etki grade 3 trombositopeni veya nötropeni varlığında doz azaltılması önerilir(55).

**Vismodegib ve Sonidegib** için doz ayarı gerektiren hematolojik yan etki bildirilmemiştir.

**Gladegib:** SMO hedefli moleküler tedavi olup akut myeloid lösemi tedavisinde 75 yaş üzeri hastalarda low doz azasitidin ile kombine olarak kullanılmaktadır. Grade 4 nötropeni ve trombosit sayısı 10.000/mm<sup>3</sup> altında olması halinde ve hastalık lehine bulgu yok ise tedaviye ara verilir ve 42 günden uzun sürmesi halinde tedavi kesilir(56)

### SONUÇ

Hematolojik yan etkiler moleküler hedefli tedavi ajanlarının sıklıkla görülen yan etkileridir. Tedavi sırasında olası hematolojik yan etkilerin bilinerek buna göre takip edilmesi, hasta doktor iletişimi, gereğinde hematoloji uzmanı desteği alınması önem arz etmektedir.

### KAYNAKÇA

1. O'Keefe E, Battin T, Payne R, Jr. Epidermal growth factor receptor in human epidermal cells: direct demonstration in cultured cells. The Journal of investigative dermatology. 1982 Jun;78(6):482-7.
2. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. Journal of oncology. 2009;2009:567486.
3. Chery A, Whipple MK. Angiogenesis Signaling Pathways as Targets in Cancer Therapy. Handbook of Cell Signaling (Second Edition). 2010;Academic Press:2895-905.

4. Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, Gontarek RR, Tummino PJ, Levin RA, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *British journal of cancer*. 2009 Nov 17;101(10):1717-23.
5. Toni K Choueiri MS, MD. Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Non-cardiovascular effects. Uptodate 2020 [cited Aug 27, 2020.]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/toxicity-of-molecularly-targeted-antiangiogenic-agents-non-cardiovascular-effects>
6. Johnston SR, Leary A. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*. 2006 Jul;42(7):441-53.
7. van der Noll R, Smit WM, Wymenga AN, Boss DS, Grob M, Huitema AD, et al. Phase I and pharmacological trial of lapatinib in combination with gemcitabine in patients with advanced breast cancer. *Investigational new drugs*. 2015 Dec;33(6):1197-205.
8. Uptodate. Ado-trastuzumab emtansine: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/ado-trastuzumab-emtansine-drug-information?search=ado%20trastuzumab%20emtansine&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~37&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/ado-trastuzumab-emtansine-drug-information?search=ado%20trastuzumab%20emtansine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~37&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
9. Adams CW, Allison DE, Flagella K, Presta L, Clarke J, Dybdal N, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2006 Jun;55(6):717-27.
10. Yamamoto N, Yamada Y, Fujiwara Y, Yamada K, Fujisaka Y, Shimizu T, et al. Phase I and pharmacokinetic study of HER2-targeted rhuMab 2C4 (Pertuzumab, RO4368451) in Japanese patients with solid tumors. *Japanese journal of clinical oncology*. 2009 Apr;39(4):260-6.
11. Ayfer Pazarbaşı MK, Halil Kasap. *Kanser Yolakları*. DergiPark. 2011;20(4):187-229.
12. Agency EM. INN-Binimetinib. [cited; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_en.pdf)
13. Uptodate. Binimetinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/binimetinib-drug-information?search=binimetinib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~19&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/binimetinib-drug-information?search=binimetinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~19&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
14. Garcia A, Quinton TM, Dorsam RT, Kunapuli SP. Src family kinase-mediated and Erk-mediated thromboxane A2 generation are essential for VWF/GPIb-induced fibrinogen receptor activation in human platelets. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3410-4.
15. Li Z, Xi X, Du X. A mitogen-activated protein kinase-dependent signaling pathway in the activation of platelet integrin alpha IIb beta3. *The Journal of biological chemistry*. 2001 Nov 9;276(45):42226-32.
16. Unsworth AJ, Bye AP, Kriek N, Sage T, Osborne AA, Donaghy D, et al. Cobimetinib and trametinib inhibit platelet MEK but do not cause platelet dysfunction. *Platelets*. 2019;30(6):762-72.
17. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2015 Mar;7(2):122-36.
18. Coleman RL, Sill MW, Thaker PH, Bender DP, Street D, McGuire WP, et al. A phase II evaluation of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), a selective MEK-1/2 inhibitor in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2015 Jul;138(1):30-5.
19. Cheson BD, O'Brien S, Ewer MS, Goncalves MD, Farooki A, Lenz G, et al. Optimal Management of Adverse Events From Copanlisib in the Treatment of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019 Mar;19(3):135-41.
20. Uptodate. Copanlisib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/copanlisib-drug-information?search=Copanlisib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~6&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/copanlisib-drug-information?search=Copanlisib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
21. Flinn IW, O'Brien S, Kahl B, Patel M, Oki Y, Foss FF, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- $\delta,\gamma$ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood*. 2018 Feb 22;131(8):877-87.
22. Uptodate. Duvelisib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/duvelisib-drug-information?search=duvelisib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~12&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/duvelisib-drug-information?search=duvelisib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
23. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, Morgan EA. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. 2016 Jul 14;128(2):195-203.
24. Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, Grimaldi C, Cappellini A, Ognibene A, et al. The emerging role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in normal myelopoiesis and leukemogenesis. *Biochimica et biophysica acta*. 2010 Sep;1803(9):991-1002.
25. Xu J, Tian D. Hematologic toxicities associated with mTOR inhibitors temsirolimus and everolimus in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2014 Jan;30(1):67-74.
26. Uptodate. Sirolimus: Drug information. 2020.
27. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013 Oct;88(1):30-41.
28. Uptodate. Everolimus: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/everolimus-drug-information?search=everolimus&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/everolimus-drug-information?search=everolimus&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
29. Uptodate. Temsirolimus: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/temsirolimus-drug-information?search=temsirolimus%20drug%20information&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~34&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/temsirolimus-drug-information?search=temsirolimus%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
30. Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular Pathways: JAK/STAT Pathway: Mutations, Inhibitors, and Resistance. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):1933-40.
31. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al. Long-term treatment with ruxolitinib

- for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of hematology & oncology*. 2017 Feb 22;10(1):55.
32. Uptodate. Ruxolitinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/ruxolitinib-drug-information?sectionName=Adjustment%20For%20Toxicity%20\(Adult\)&topicId=17096&search=ruxolitinib&usage\\_type=panel&anchor=F13382628&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~33&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F13382628](https://www.uptodate.com/contents/ruxolitinib-drug-information?sectionName=Adjustment%20For%20Toxicity%20(Adult)&topicId=17096&search=ruxolitinib&usage_type=panel&anchor=F13382628&source=panel_search_result&selectedTitle=1~33&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F13382628)
  33. Chen D, Zhang F, Wang J, He H, Duan S, Zhu R, et al. Biodegradable Nanoparticles Mediated Co-delivery of Erlotinib (ELTN) and Fedratinib (FDTN) Toward the Treatment of ELTN-Resistant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) via Suppression of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1214.
  34. Blair HA. Fedratinib: First Approval. *Drugs*. 2019 Oct;79(15):1719-25.
  35. Bewersdorf JB, Jaszczur SM, Afifi S. Beyond Ruxolitinib: Fedratinib and Other Emergent Treatment Options for Myelofibrosis. 2019;11:10777-90.
  36. Uptodate. Fedratinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/fedratinib-drug-information?sectionName=Adjustment%20For%20Toxicity%20\(Adult\)&topicId=122339&search=fedratinib&usage\\_type=panel&anchor=F53585978&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~2&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F53556955](https://www.uptodate.com/contents/fedratinib-drug-information?sectionName=Adjustment%20For%20Toxicity%20(Adult)&topicId=122339&search=fedratinib&usage_type=panel&anchor=F53585978&source=panel_search_result&selectedTitle=1~2&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F53556955)
  37. Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *Journal of hematology & oncology*. 2018 Jun 20;11(1):84.
  38. Uptodate. Imatinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/imatinib-drug-information?search=imatinib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~140&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/imatinib-drug-information?search=imatinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~140&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  39. Saif MW, Purvey S, Kaley K, Wasif N, Carmel A, Rodriguez T, et al. Ethnic Differences in Hematologic Toxicity from Imatinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Cell Tumor (GIST): Coincidence or a Real Phenomenon. *Eurasian journal of medicine and oncology*. 2019;3(3):182-5.
  40. Barber NA, Afzal W, Akhtari M. Hematologic toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Targeted oncology*. 2011 Dec;6(4):203-15.
  41. Uptodate. Nilotinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/nilotinib-drug-information?search=nilotinib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~34&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/nilotinib-drug-information?search=nilotinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  42. Uptodate. Bosutinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/bosutinib-drug-information?search=bosutinib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~21&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/bosutinib-drug-information?search=bosutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  43. Uptodate. Ponatinib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/ponatinib-drug-information?search=ponatinib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~24&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/ponatinib-drug-information?search=ponatinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  44. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2014 Feb;21(1):19-26.
  45. Otoukesh S, Sanchez T, Mirshahidi S, Wallace D, Mirshahidi H. ASCEND-8 pharmacokinetic, safety, and efficacy data for ceritinib 450 mg with food in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung Cancer: A clinical perspective. *Cancer treatment and research communications*. 2019;20:100149.
  46. Chen A. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer. *Chinese journal of cancer*. 2011 Jul;30(7):463-71.
  47. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)*. 2010 Jul 24;376(9737):245-51.
  48. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)*. 2010 Jul 24;376(9737):235-44.
  49. Heo YA, Duggan ST. Niraparib: A Review in Ovarian Cancer. *Targeted oncology*. 2018 Aug;13(4):533-9.
  50. Uptodate. Niraparib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/niraparib-drug-information?search=niraparib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~9&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/niraparib-drug-information?search=niraparib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  51. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-61.
  52. Sánchez-Martínez C, Lallena MJ, Sanfeliciano SG, de Dios A. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs: Recent advances (2015-2019). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2019 Oct 15;29(20):126637.
  53. Cazzaniga ME, Danesi R, Girmenia C, Invernizzi P, Elvevi A, Uguccioni M. Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. *Breast cancer research and treatment*. 2019 Aug;176(3):483-94.
  54. Carpenter RL. Efficacy and safety of sonic hedgehog pathway inhibitors in cancer. *Drug Safety*. 2019;42:263-79.
  55. Uptodate. Arsenic trioxide: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/arsenic%20trioxide-drug-information?search=arsenic%20trioxide&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~34&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/arsenic%20trioxide-drug-information?search=arsenic%20trioxide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  56. Uptodate. Glasdegib: Drug information. 2020 [cited; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/glasdegib-drug-information?search=Glasdegib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~8&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/glasdegib-drug-information?search=Glasdegib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~8&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE BAĞLI GELİŞEN GASTROİNTESTİNAL ve HEPATİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

# 41.

## BÖLÜM

Elif Dizen Kazan<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Moleküler hedefli tedavilerin kanser alanında daha yaygın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte bu ilaçların neden olduğu yan etkiler de klinik pratikte daha sık görülmeye başlanmıştır. Bu bölümde moleküler hedefli tedavilerin gastrointestinal ve hepatik yan etkileri anlatılacaktır.

### İMMÜNKONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNİN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLERİ

Diyare ve kolit immün kontrol noktası inhibitörleri için en sık bildirilen gastrointestinal yan etkilerdir (1). Tüm yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda ise diyare ve kolit en sık görülen ikinci yan etki grubudur (2). Gastrointestinal semptomlar immün kontrol noktası inhibitörleri için tipik olarak ilaç başlandıktan 6-8 hafta ortaya çıkmaktadır. Diyare ince barsak tipi diyare şeklinde olabileceği gibi, kramplar ve sulu ishalin eşlik ettiği kalın barsak tipi diyare şeklinde de olabilir. Semptomların şiddeti endoskopik veya histolojik bulgular ile korelasyon göstermeyebilir (3, 4).

Gastrointestinal yan etkiler açısından anti-CTLA-4 blokajı yapan ajanlar daha sık bildirilmiştir. Öyle ki anti-CTLA-4 çalışmalarında tüm Grade'ler ele alınırsa hastaların hemen hemen yarısı kadarında gastrointestinal yan etki bildirilmiştir (5, 6). İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili en yüksek oranda gastrointestinal sistem yan etkisi anti-CTLA-4'lere PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin eklenmesiyle rapor edilmiştir (7-9). Otuz

dört çalışma ve 8863 hastayı içeren bir metaanalizdesolid tümörü olan hastalarda çeşitli immün kontrol noktası inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri incelenmiştir (9). Bu metaanalizPD-1/PD-L1 monoterapisi alan hastalarda en düşük gastrointestinal sistem yan etkileri görüldüğünü ortaya koymuştur. Aynı metaanalizde tümör tipinin gastrointestinal yan etki görülme sıklığı üzerine bir etkisinin de olmadığı gösterilmiştir.

Özellikle steroide dirençli hastalarda yapılan endoskopik işlemler kolonikülserasyonları ortaya koymada yardımcı olabilir (3, 10). İnce barsak ve kolon ülserasyonlara bağlı barsak perforasyonları bildirilen vakalar mevcuttur (11-13).

Moleküler hedefli tedavilerin gastrointestinal yan etkilerini tedavi etmek için ilk basamak tedavi kortikosteroidlerden oluşmaktadır. Retrospektif derlemelerde enterokoliti olan hastaların yaklaşık yarısının kortikosteroid tedavisinden fayda görebileceği bildirilmiştir (2, 3, 10). Steroidin ne kadar süre kullanılacağı net değildir ancak yakında uzun süreli steroid kullanımı olan hastalarda enfeksiyon oranlarının da artabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (4,5). İpilimumaba bağlı gelişen ve steroide dirençli şiddetli kolit olgularında infliximab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen vakalar bildirilmiştir (14, 15). Steroid dirençli veya steroide bağımlı immün kontrol noktası inhibitörüne bağlı gelişen enterokolit tedavisindevedolizumab da başarılı bir şekilde kullanılmıştır (16, 17). İnfliximab'a dirençli enterit veya kolit tedavisinde de vedolizumab etkili olabilir (18).

Semptomların şiddetine göre hastaya yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, elifdizen@hotmail.com ORCID iD: 0000-0003-3550-0964

**KAYNAKÇA**

- Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119(9):1675-1682. doi:10.1002/cncr.27969
- Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1695-1705. doi:10.1093/ibd/izy104
- Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open*. 2018;3(1):e000278.
- Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):37.
- Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):406-417. doi:10.1111/apt.13281
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy [published correction appears in *Front Pharmacol*. 2017 May 31;8:311]. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
- Pernot S, Ramtohl T, Taieb J. Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):264-268. doi:10.1097/CCO.0000000000000292
- Tandon P, Bourassa-Blanchette S, Bishay K, et al. The Risk of Diarrhea and Colitis in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother*. 2018;41(3):101-108. doi:10.1097/CJI.0000000000000213
- Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344805.
- Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, et al. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):2023-2028. doi:10.3748/wjg.v23.i11.2023
- Beck TN, Kudinov AE, Dulaimi E, et al. Case report: reinitiating pembrolizumab treatment after small bowel perforation. *BMC Cancer*. 2019;19(1):379. Published 2019 Apr 24. doi:10.1186/s12885-019-5577-5
- Celli R, Kluger HM, Zhang X. Anti-PD-1 Therapy-Associated Perforating Colitis. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018;2018:3406437.
- Dilling P, Walczak J, Pikiel P, et al. Multiple colon perforation as a fatal complication during treatment of metastatic melanoma with ipilimumab - case report. *Pol Przegl Chir*. 2014;86(2):94-96. doi:10.2478/pjs-2014-0017
- Pagès C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res*. 2013;23(3):227-230. doi:10.1097/CMR.0b013e32835fb524
- Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):806-810. doi:10.1177/1060028014528152
- Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(5):581-592. doi:10.1007/s00262-017-1962-6
- Hsieh AH, Ferman M, Brown MP, et al. Vedolizumab: a novel treatment for ipilimumab-induced colitis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016216641.
- Diana P, Mankongpaisarnrun C, Atkins MB, et al. Emerging Role of Vedolizumab in Managing Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enteritis. *ACG Case Rep J*. 2018;5:e17.
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473-486. doi:10.1038/nrclinonc.2016.58
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-1982. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [published correction appears in *Ann Oncol*. 2016 Jul;27(7):1362]. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2375-2391. doi:10.1093/annonc/mdv383
- De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181-1190. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.033
- Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8):760-765. doi:10.1097/COC.0000000000000374
- Ziemer M, Koukouliti E, Beyer S, et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol*. 2017;66(3):657-659. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.015
- Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(1):3. doi:10.1007/s11894-017-0540-6
- Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol*. 2017;72(7):521-533. doi:10.1016/j.crad.2017.04.003
- Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):175-178. doi:10.1093/jjco/hyw167
- Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):e237-e240. doi:10.1200/JCO.2010.32.2206
- Tripathi A, Kaymakcalan MD, LeBoeuf NR, et al. Programmed cell death-1 pathway inhibitors in genitourinary malignancies: specific side-effects and their manage-

- ment. *Curr Opin Urol.* 2016;26(6):548-555. doi:10.1097/MOU.0000000000000332
30. Spänkuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, et al. Severe hepatitis under combined immunotherapy: Resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins [published correction appears in *Eur J Cancer.* 2017 Dec;87:221]. *Eur J Cancer.* 2017;81:203-205. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.018
  31. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, et al. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018: 13-19
  32. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully-human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3003-3015. doi:10.1200/JCO.2004.11.061
  33. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995;269(5221):230-234. doi:10.1126/science.7618084
  34. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1201-08
  35. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomized phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol.* 2008;19(4):734-38.
  36. Veronese ML, Sun W, Giantonio B, et al. A phase II trial of gefitinib with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(10):1846-1849. doi:10.1038/sj.bjc.6602569
  37. Schacherkaufmann S, Pless M. Acute Fatal Liver Toxicity under Erlotinib. *Case Rep. Oncol.* 2010; 3:182-188
  38. Hofheinz RD, Segert S, Safont MJ, et al. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:102-113. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.032
  39. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl.* 2013;11(2):172-191. doi:10.1016/j.ejcsup.2013.07.016
  40. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342
  41. Jafari A, Matthaehi H, Wehner S, et al. Bevacizumab exacerbates sinusoidal obstructions syndrome (SOS) in the animal model and increases MMP 9 production. *Oncotarget.* 2018;9(31):21797-21810. Published 2018 Apr 24. doi:10.18632/oncotarget.25021
  42. M Fernandez, F Vizzutti, JC Garcia-Pagan, et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004;126:886-894
  43. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(2):122-136. doi:10.1177/1758834014566428
  44. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto P, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15:436-444.
  45. Al-Dasooqi N, Bowen JM, Gibson RJ, et al. Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Invest New Drugs.* 2009;27(2):173-178. doi:10.1007/s10637-008-9152-1
  46. Vucicevic D, Carey EJ, Karlin NJ. Trastuzumab-induced hepatotoxicity: a case report. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):146-148. doi:10.1159/000346844
  47. Srinivasan S, Parsa V, Liu CY et al. Trastuzumab-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1497-1501
  48. Munoz A, Carrera S, Ferreira J, et al. Reversible liver toxicity with adjuvant trastuzumab for localized breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:2045-2046.
  49. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angio-myolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10; 358(2):140-51.
  50. Wiesner R, Klintmalm G, McDiarmid S. Sirolimus immunotherapy results in reduced rates of acute rejection in de novo orthotopic liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2002;2(supplement 3):p. 464, abstract 1294
  51. US Food and Drug Administration. SPC for Rapamune. <http://www.accessdata.fda.gov/>
  52. Molinari M, Berman K, Meeberg G, et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients. *Transplant International.* 2010;23(2):155-168.
  53. McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, et al. Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. *American Journal of Transplantation.* 2011;11(11):2379-2387.
  54. Levy G, Schmidli H, Punch J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transplantation.* 2006;12(11):1640-1648.
  55. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RE, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28:767-772.
  56. Vozniak JM, Jacobs JM. Vandetanib. *J Adv Pract Oncol.* 2012;3(2):112-116.
  57. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with ALK inhibitors. *Curr Oncol.* 2014;21(1):19-26. doi:10.3747/co.21.1740
  58. Ota T, Masuda N, Matsui K, et al. Successful desensitization with Crizotinib after Crizotinib-induced liver injury in ROS1-rearranged lung adenocarcinoma. *Intern Med.* 2019;58(18):2651-2655. doi:10.2169/internalmedicine.2554-18

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE BAĞLI GELİŞEN DERMATOLOJİK TOKSİSİTE YÖNETİMİ

Işıl Deniz OĞUZ<sup>1</sup>

# 42.

## BÖLÜM

### GİRİŞ

Konvansiyonel kemoterapi ajanları hızlı bölünen hücreleri hedef aldıkları için daha çok kıl folikülü, mukozalar ve kemik iliği yan etkileri gösterirler. Epidermal büyüme faktörü Reseptörü inhibitörleri (EGFRi), BRAF inhibitörleri (BFAFi), MEK inhibitörleri (MEKi), multikinaz inhibitörleri (MKi), mammalian target of rapamycin inhibitörleri (mTORi), vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörleri (VEGFi) gibi hedefe yönelik ajanlar ise kanser oluşumu ve progresyonundan sorumlu spesifik moleküler mekanizmalar üzerinden etki gösterirler. <sup>(1-3)</sup> Bu tedavi şekli direkt kanser hücrelerini hedef alarak kanserli hücrelerin zarar görüp normal hücrelerde oluşabilecek hasarı azaltmaktadır. <sup>(4)</sup> Tirozin kinaz ailesinden biri olan epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü (EGFR) ailesi birçok kanser türünde anormal yanıt göstererek tümör büyümesi, invazyonu ve metastaz yapma potansiyelini arttırmaktadır. <sup>(4)</sup> EGFR epidermal keratinositlerde, sebace glandlarda, erkin ter bezlerinde ve kıl foliküllerinde de bulunur. <sup>(2,4,5)</sup> EGFR aktivasyonu; hücre döngüsü, farklılaşması, hücre hareketi ve hücre hayatta kalma dahil olmak üzere normal keratinosit biyolojisinin çeşitli yönleri için gerekli sinyalleri sağlar. <sup>(5)</sup> Bu nedenle EGFRi ile tedavi edilen kanser hastalarında cilt yan etkileri sık görülmektedir. <sup>(6)</sup> EGFR inhibitörleri dışında diğer tirozin kinaz inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri (İKNi), mTORi ve monoklonal antikorlar gibi diğer hedefe yönelik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda da dermato-

lojik yan etkiler sık görülmektedir (Tablo 1). <sup>(1,7,8)</sup> Dermatolojik yan etkilerin sık görülmesi bu yan etkilerin şiddetine bağlı olarak tedavinin ara verilmesine ya da kesilmesine sebebiyet verebilmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanın hayat kurtarıcı olması ya da yaşam süresini arttırıcı özelliği olması nedeniyle, kutanöz yan etkilerin tedavinin aksamasına yol açmaması için için onkolog ve dermatologların işbirliği halinde olması ve etkili klinik yönetim sağlamak için hem mekanizmaları anlamaları hem de bu toksisite-lerin klinik belirtilerini ve semptomlarını tanıması önemlidir. <sup>(6,7)</sup>

### AKRAL ERİTEM (EL AYAK DERİ REAKSİYONU, PALMOPLANTAR ERİTRODİZESTEZİ, EL AYAK SENDROMU, BURGDORF'S REAKSİYONU)

Akral eritem, hem klasik kemoterapi ajanlarına hem de hedefe yönelik ajanlara bağlı gelişebilen sık görülen bir cilt yan etkisidir. Klasik kemoterapi ajanlarından en sık kapesitabin, lipozomal doksorubisin, sitarabin, dosetaxel ve 5 florourasile bağlı gelişirken; hedefe yönelik ajanlardan en sık MKi'lerinden sofeanib, sunitinib, pazopanib, aksitinib; BRAFi'den vemurafenib ve dabrafenibe bağlı gelişmektedir. <sup>(1,7,9-11)</sup> El ayak deri reaksiyonunun insidansı %6 ile %64 arasında değişmektedir. <sup>(12)</sup> Reaksiyonun gelişmesi için bazı risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlar; ilacın dozunun yüksekliği, kadın cinsiyet ve ilaç metabolizmasını etkileyen

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, isildenizoguz@yahoo.com.tr  
ORCID iD: 0000-0001-8628-6107



guda oral ülserler gelişir. <sup>(1)</sup> Kanama, disfaji, kilo kaybı, tat alma bozukluğu ve sekonder bakterial, viral ve fungal enfeksiyonlar gibi komplikasyonlara neden olabilir. <sup>(1,105,106)</sup> Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yan etki şiddeti derecelendirme sistemine göre; evre 1'de mukozada eritem, evre 2'de yama tarzı ülserler, evre 3'de minor travmayla kanayan birleşmiş ülser veya psödomembranlar, evre 4'te doku nekrozu, şiddetli spontan kanamalar ve hayatı tehdit eden sonuçlar, evre 5'te ölüm gözlenir. <sup>(106)</sup> Hedefe yönelik ajanlar arasında en sık mTORi ve EGFRi ile mukozit gözlenmektedir. <sup>(1)</sup> Mukoziti önlemek için öncelikle oral hijyene özen göstermek gerekir. Düzenli diş fırçalama, diş ipi kullanımı ve klorheksidin içeren antiseptik gargara önerilebilir. <sup>(107)</sup> Palifermin (Keratinosit büyüme faktörü-1) kemoterapiden önce ve sonra 3 gün 60µg/kg İV verildiğinde mukoziti önlemede faydalı bulunmuştur ve kemoterapi nedenli mukozit önlemede FDA tarafınca onaylanmıştır. <sup>(107,108)</sup> Rekombinan insan epidermal büyüme faktörü (rhEGF) içeren spreyler kemoterapi nedenli mukozitte faydalı olabilmektedir. <sup>(109)</sup> Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) içeren oral yıkama solüsyonları kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda mukoziti önlemede faydalı bulunmuş; ama baş boyun radyoterapisi alanlarda tümör kontrolünde olumsuz etkisi bulunmuştur. <sup>(107)</sup> Mukozit tedavisinde Galyum arsenid düşük seviye lazer (GaAs LLLT) tedavisinin de yara iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiş ve mukozit tedavisinde klavuzlara girmiştir. GaAs LLLT'nin mukozit tedavisindeki etki mekanizması tam bilinmese de pro ve antiinflamatuvar sitokinlerde değişiklik yaparak etki gösterdiği düşünülmektedir. <sup>(107,110)</sup> Kemoterapi sırasında 30 dk boyunca yapılan oral kriyoterapi (ağız içine buz uygulaması şeklinde) özellikle 5 florourasile bağlı mukoziti önlemede etkili bulunmuştur. <sup>(107)</sup> Mukozit oldukça ağrılı bir durumdur ağrı için narkotik analjezikler, transdermal fentanil, morfinli gargara ve doksepinli gargara uygulanabilir. <sup>(107)</sup> Çin'de kullanılan bitkisel bir ajan olan Kangfuxin solüsyonu da kemoradyoterapi sonrası gelişen mukozitte faydalı bulunmuştur. <sup>(111)</sup> Bunun dışında oral çinko, intravenöz glutamin enjeksiyonu, vitamin A ve E gibi antioksidanlar; bal, aloe vera, manuka yağı, gibi bitkisel ajanlar da bazı vakalarda önerilmiştir

ancak randomize çalışmalarla etkinlikleri kanıtlanmamış tedavilerdir. <sup>(107)</sup>

## SONUÇ

Hedefe yönelik tedavi ajanlarında her ilacın moleküler mekanizmasına bağlı olarak çeşitli deri yan etkileri görülebilir. Hasta yönetimi; dermatolog ve onkologların oluşturduğu multidisipliner bir takım tarafından yapılmalıdır.

## KAYNAKÇA

1. Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, et al. Cutaneous Adverse Reactions of Anticancer Agents. *Dermatologic clinics*. 2019; 37:555-568.
2. Lynch Jr TJ, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The oncologist*. 2007; 12:610-621.
3. Küçüköner M. Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013; 40:156-160.
4. Acar C, Altuntaş TG. Hedefe Yönelik Kanser Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaçlar: EGFR İnhibitörleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019; 44:47-63.
5. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol*. 2000; 10:505-510.
6. Kılıç A. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü İnhibitörleri ve Dermatolojik Yan Etkiler. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*. 2012; 6.
7. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015; 72:203-218.
8. Ransohoff JD, Kwong BY. Cutaneous Adverse Events of Targeted Therapies for Hematolymphoid Malignancies. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017; 17:834-851.
9. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015; 72:221-236.
10. Chidharla A, Kanderi T, Kasi A. Chemotherapy Acral Erythema (Palmar-Plantar Erythrodysesthesia, Palmoplantar Erythrodysesthesia, Hand-Foot Syndrome) *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC., 2020.
11. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19:31-39.
12. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:787-794.
13. Chanprapaph K, Rutnin S, Vachiramon V. Multikinase

- inhibitor-induced hand-foot skin reaction: a review of clinical presentation, pathogenesis, and management. *American journal of clinical dermatology*. 2016; 17:387-402.
14. Dranitsaris G, Vincent MD, Yu J, et al. Development and validation of a prediction index for hand-foot skin reaction in cancer patients receiving sorafenib. *Annals of Oncology*. 2012; 23:2103-2108.
  15. Degen A, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8:652-661.
  16. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:524-529.
  17. Horn TD. Antineoplastic Chemotherapy, Sweat, and the Skin. *Archives of Dermatology*. 1997; 133:905-906.
  18. Health UDo, Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0. 2017, 2018.
  19. Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Seminars in oncology*. 2012; 39:227-240.
  20. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2006; 12:131-141.
  21. Ruhstaller T, Ribl K, Sun H, et al. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia (PPE) with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (PLD), a placebo-controlled, double blinded, phase III trial (SAKK 92/08): American Society of Clinical Oncology, 2012.
  22. Macedo LT, Lima JPN, dos Santos LV, et al. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Supportive Care in Cancer*. 2014; 22:1585-1593.
  23. Mangili G, Petrone M, Gentile C, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: The role of regional cooling. *Gynecologic oncology*. 2008; 108:332-335.
  24. Bun S, Yunokawa M, Tamaki Y, et al. Symptom management: the utility of regional cooling for hand-foot syndrome induced by pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2018; 26:2161-2166.
  25. Wong G, Lee L, Chong Y. A case report of neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient receiving chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Ann Acad Med Singapore*. 1998; 27:860-863.
  26. Basu TN. Neutrophilic eccrine hidradenitis can be induced by BRAF inhibitors. *British Journal of Dermatology*. 2017; 176:1443-1444.
  27. Herms F, Franck N, Kramkimel N, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two patients treated with BRAF inhibitors: a new cutaneous adverse event. *Br J Dermatol*. 2017; 176:1645-1648.
  28. Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin Dermatol*. 2000; 18:319-330.
  29. Cogolludo EF, Antunez PA, Martinez AA, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis—a report of two additional cases. *Clinical and experimental dermatology*. 1989; 14:341-346.
  30. Shear N, Knowles S, Shapiro L, et al. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 35:819-822.
  31. Story SG, Beschloss JK, Dolan CK, et al. Eccrine squamous syringometaplasia associated with vemurafenib therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67:e208-e210.
  32. Moioli EK, Ligtenberg KG, Kenkare S, et al. Eccrine squamous syringometaplasia in sites of radiation recall secondary to vemurafenib therapy for BRAF-mutated carcinoma. *The Journal of dermatology*. 2016; 43:1233.
  33. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targeted oncology*. 2009; 4:107-119.
  34. Robert C, Soria J-C, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *The lancet oncology*. 2005; 6:491-500.
  35. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2012; 38:505-514.
  36. Galimont-Collen A, Vos L, Lavrijsen A, et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2007; 43:845-851.
  37. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55:657-670.
  38. Luu M, Lai SE, Patel J, et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2007; 23:42-45.
  39. Dienstmann R, Braña I, Rodon J, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *The oncologist*. 2011; 16:1729-1740.
  40. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer*. 2011; 19:1079-1095.
  41. Hofheinz R-D, Deplanque G, Komatsu Y, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *The oncologist*. 2016; 21:1483-1491.
  42. Pinta F, Ponzetti A, Spadi R, et al. Pilot Clinical Trial on the Efficacy of Prophylactic Use of Vitamin K1-Based Cream (Vigorskin) to Prevent Cetuximab-Induced Skin Rash in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2014; 13:62-67.
  43. Ocvirk J. Management of cetuximab-induced skin toxicity with the prophylactic use of topical vitamin K1 cream. *Radiol Oncol*. 2010; 44:265-266.
  44. Micantonio T, Fargnoli MC, Ricevuto E, et al. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Archives of dermatology*. 2005; 141:1173-1174.

45. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008; 113:847-853.
46. Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, et al. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the UK. *The Oncologist*. 2009; 14:840-847.
47. Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK. *Drugs*. 2015; 75:1335-1348.
48. Vezzoli P, Marzano AV, Onida F, et al. Cetuximab-induced acneiform eruption and the response to isotretinoin. *Acta dermato-venereologica*. 2008; 88:84-86.
49. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, et al. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol*. 2005; 153:849-851.
50. Bidoli P, Cortinovis DL, Colombo I, et al. Isotretinoin plus clindamycin seem highly effective against severe erlotinib-induced skin rash in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5:1662-1663.
51. Kim YS, Ji JH, Oh SY, et al. A Randomized Controlled Trial of Epidermal Growth Factor Ointment for Treating Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Skin Toxicities. *Oncologist*. 2020; 25:e186-e193.
52. Bonny M, Buyse V, Brochez L. Dermatological side effects of current and upcoming targeted therapies in oncology. *Acta Clinica Belgica*. 2011; 66:97-103.
53. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of oncology*. 2005; 16:1425-1433.
54. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, et al. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69:708-720.
55. Cho SI, Lee J, Lim J, et al. Pruritus in Patients Under Targeted Anticancer Therapy: A Multi-dimensional Analysis Using the 5-D Itch Scale. *Acta dermato-venereologica*. 2019; 99:435-441.
56. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer—identification, prevention, and management. *J Support Oncol*. 2007; 5:451-457.
57. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist*. 2008; 13.
58. Bavbek S, Kendirinan R, Çerçi P, et al. Rapid drug desensitization with biologics: a single-center experience with four biologics. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016; 171:227-233.
59. Castells M. Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Current Drug Safety*. 2006; 1:243-251.
60. Logan IT, Zaman S, Hussein L, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab-associated toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with metastatic melanoma: a case report and literature review. *Journal of Immunotherapy*. 2020; 43:89-92.
61. Shah KM, Rancour EA, Al-Omari A. Striking enhancement at the site of radiation for nivolumab-induced Stevens-Johnson syndrome. 2018.
62. Tahseen AI, Patel NB. Successful dabrafenib transition after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic melanoma. *JAAD case reports*. 2018; 4:930-933.
63. Mahapatra M, Mishra P, Kumar R. Imatinib-induced Stevens-Johnson syndrome: recurrence after re-challenge with a lower dose. *Annals of hematology*. 2007; 86:537.
64. Lerch M, Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018; 54:147-176.
65. Chen C-B, Wu M-Y, Ng CY, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer management and research*. 2018; 10:1259.
66. Lee WJ, Lee JH, Won CH, et al. Clinical and histopathologic analysis of 46 cases of cutaneous adverse reactions to imatinib. *International Journal of Dermatology*. 2016; 55:e268-e274.
67. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors. *American journal of clinical dermatology*. 2018; 19:345-361.
68. Yu J, Ravikumar S, Plaza JA, et al. Targeting the adnexal epithelium: an unusual case of syringometaplasia in a patient on vemurafenib. *The American Journal of Dermatopathology*. 2015; 37:e57-e60.
69. Wang CM, Fleming KF, Hsu S. A case of vemurafenib-induced keratosis pilaris-like eruption. *Dermatology online journal*. 2012; 18:7-7.
70. Ma L, Dominguez AR, Collins GR, et al. Hidradenitis suppurativa, eruptive melanocytic nevi, and keratosis pilaris-like eruption in a patient treated with vemurafenib. *Archives of dermatology*. 2012; 148:1428-1429.
71. Salame N, Chow ML, Ochoa MT, et al. Sorafenib Toxicity Mimicking Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2019; 18:468-469.
72. Le PN, Viseux V, Chaby G, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) following imatinib therapy *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 2006:686-688.
73. Reschke R, Mockenhaupt M, Simon JC, et al. Severe bullous skin eruptions on checkpoint inhibitor therapy—in most cases severe bullous lichenoid drug eruptions. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019; 17:942-948.
74. Cardis MA, Jiang H, Strauss J, et al. Diffuse lichen planus-like keratoses and clinical pseudo-progression associated with avelumab treatment for Merkel cell carcinoma, a case report. *BMC cancer*. 2019; 19:539.
75. Economopoulou P, Nicolatou-Galitis O, Kotsantis I, et al. Nivolumab-related lichen planus of the lip in a patient with head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2020:104623.
76. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune

- bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer immunology research*. 2016; 4:383-389.
77. Lembo S, Raimondo A, Conti V, et al. Photosensitivity and cancer immune-targeted therapies. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2020; 36:172-178.
  78. Li C-C, Malik SM, Blaeser BF, et al. Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. *Head and neck pathology*. 2012; 6:290-295.
  79. Mattsson U, Halbritter S, Serikoff EM, et al. Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011; 111:e12-e16.
  80. Lyne A, Creedon A, Bailey BMW. Mucosal pigmentation of the hard palate in a patient taking imatinib. *Case Reports*. 2015; 2015:bcr2015209335.
  81. Chang G-C, Yang T-Y, Chen K-C, et al. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2004; 22:4646-4648.
  82. Dai J, Belum VR, Wu S, et al. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 77:902-910. e902.
  83. Cario-André M, Ardilouze L, Pain C, et al. Imatinib mesilate inhibits melanogenesis in vitro. *British Journal of Dermatology*. 2006; 155:493-494.
  84. Picardo M, Cardinali G. The Genetic Determination of Skin Pigmentation: KITLG and the KITLG/c-Kit Pathway as Key Players in the Onset of Human Familial Pigmentary Diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131:1182-1185.
  85. Bulbul A. Vitiligoid hypopigmentation associated with pembrolizumab in metastatic head and neck cancer. *Oxford Medical Case Reports*. 2019; 2019.
  86. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, et al. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: A good prognostic sign. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983; 9:689-696.
  87. Manousaridis I, Mavridou S, Goerdts S, et al. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27:11-18.
  88. Carlos G, Anforth R, Clements A, et al. Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma. *JAMA dermatology*. 2015; 151:1103-1109.
  89. Harvey NT, Millward M, Wood BA. Squamoproliferative lesions arising in the setting of BRAF inhibition. *Am J Dermatopathol*. 2012; 34:822-826.
  90. Sharma A, Shah SR, Illum H, et al. Vemurafenib: targeted inhibition of mutated BRAF for treatment of advanced melanoma and its potential in other malignancies. *Drugs*. 2012; 72:2207-2222.
  91. de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, et al. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Current treatment options in oncology*. 2016; 17:57.
  92. Giurcaneanu C, Nitipir C, Gabriela Popa L, et al. Evolution of melanocytic nevi under vemurafenib, followed by combination therapy with dabrafenib and trametinib for metastatic melanoma. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2015; 23:114-114.
  93. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30:2375-2383.
  94. Belum V, Marulanda K, Ensslin C, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Annals of Oncology*. 2015; 26:2496-2502.
  95. Rubio-Gonzalez B, Juhász M, Fortman J, et al. Pathogenesis and treatment options for chemotherapy-induced alopecia: a systematic review. *International journal of dermatology*. 2018; 57:1417-1424.
  96. Yamamoto T. Erlotinib-induced adverse skin reactions. *The Open Allergy Journal*. 2013; 6.
  97. Toda N, Fujimoto N, Kato T, et al. Erosive pustular dermatosis of the scalp-like eruption due to gefitinib: case report and review of the literature of alopecia associated with EGFR inhibitors. *Dermatology*. 2012; 225:18-21.
  98. Cohen PR, Escudier SM, Kurzrock R. Cetuximab-associated elongation of the eyelashes. *American journal of clinical dermatology*. 2011; 12:63-67.
  99. Rosenbaum S, Wu S, Newman M, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Supportive Care in Cancer*. 2008; 16:557-566.
  100. Bukowski RM. Pazopanib: a multikinase inhibitor with activity in advanced renal cell carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2010; 10:635-645.
  101. McLellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatologic therapy*. 2011; 24:396-400.
  102. Garden BC, Wu S, Lacouture ME. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67:400-408.
  103. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56:317-326.
  104. Kwon S-H, Choi J-W, Hong J-S, et al. Gefitinib-induced paronychia: response to autologous platelet-rich plasma. *Archives of dermatology*. 2012; 148:1399-1402.
  105. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003; 98:1531-1539.
  106. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, et al. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina*. 2019; 55:25.
  107. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120:1453-1461.
  108. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin

- for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351:2590-2598.
109. Wu HG, Song SY, Kim YS, et al. Therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (RhEGF) on mucositis in patients undergoing radiotherapy, with or without chemotherapy, for head and neck cancer: a double-blind placebo-controlled prospective phase 2 multi-institutional clinical trial. *Cancer*. 2009; 115:3699-3708.
110. Rezk-Allah SS, Abd Elshaf HM, Farid RJ, et al. Effect of low-level laser therapy in treatment of chemotherapy induced oral mucositis. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2019; 10:125.
111. Luo Y, Feng M, Fan Z, et al. Effect of Kangfuxin solution on chemo/radiotherapy-induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients: A multicenter, prospective randomized phase III clinical study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016; 2016.

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE BAĞLI GELİŞEN PULMONER TOKSİSİTE YÖNETİMİ

# 43.

## BÖLÜM

Sibel KARA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Solid tümörü olan hastaların sağkalımı, moleküler hedefli tedavilerin ortaya çıkmasıyla son on yılda önemli ölçüde iyileşmiştir (1). Tüm dünyada etkili kanser taramaları , yaşlanan nüfus, solid tümör tanısı alan hastaların genel sağkalımındaki iyileşmeler ve tümör progresyonu ile ilişkili moleküler ve hücrel yolların daha iyi anlaşılması göz önüne alındığında, giderek artan sayıda hastanın tek veya kombine moleküler tedaviler alacağı öngörülmektedir. Geleneksel sitotoksik kemoterapi ile karşılaştırıldığında, bu hedefe yönelik ilaçlar daha tolere edilebilir bir toksisite profili ve böylece hem en uygun hale getirilmiş doz yoğunluğu hem de daha iyi yaşam kalitesi sunmaktadır (2, 3).

Bu yeni ilaçların yan etkilerinin çoğu hafif veya orta dereceli olarak sınıflandırılabilir, ancak yoğun bakım ünitesine yatmayı gerektiren ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Standart antineoplastik ilaçların yan etkileri immünsüpresyon ve enfeksiyon ile ilişkili iken, yeni ajanlar çok güçlü inflamatuvar yanıt ve otoimmüniteyi indükler. Spesifik yan etkiler biyolojik hedeflere bağlıdır; yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ise genellikle enfeksiyonlar, anjiyogenetik yolların inhibisyonu, şiddetli inflamatuvar sendromlar ve otoimmün bozukluklardan kaynaklanır. (4). Ek olarak; bazı klasik kemoterapi (bleomisin, gemitabin) ajanları gibi ; hedefe yönelik tedavilerin ( sıklıkla Tirozin kinaz inhibitörleri-epidermal büyüme faktörü Reseptörü ü (EGFR)- hedefli tedaviler ve immün checkpoint inhibitörleri de pnö-

monitis-İAH (İntersistisyal Akciğer Hastalığı)'na neden olabilir (5).

### EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ Ü (EGFR) - TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

EGFR-TKİ ve monoklonal antikorlar küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), meme ve kolorektal karsinom için lisanslıdır (6). EGFR-TKİ gefitinib ve erlotinib için bildirilen insidansı ilaç-ilişlili İAH % 1.2-1.6'dır ve mortalite oranı % 22.8'dir (7,8). EGFR-TKİ'leri takiben İAH çoğunlukla erken ortaya çıkar : gefitinib ve erlotinib çalışmalarında en yüksek insidansın tedaviye başladıktan sonraki 4 hafta içinde görüldüğü raporlanmıştır (6,9). KML (kronik miyeloid lösemi) için TKİ kullanan hastalarda; nadir vakalarda nefes darlığına neden olan plevral veya perikardiyal efüzyon görülebilir (10, 11). Bununla birlikte, dasatinib (KML tedavisinde kullanılan ikili bir Src ve BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü) ile tedavi edilen yeni tanı almış hastalarda plevral efüzyonlar vakaların % 28' inde görülmüştür (% 3'ünde grade 3 düzeyinde, % 12'sinde torakosentez ihtiyacı) ve en yüksek insidans 1. yılda bilirmişdir (12).

Montani ve ark.'larının yaptığı çalışmada dasatinib ile ilişkili 9 orta-şiddetli prekapiller pulmoner hipertansiyon vakası bildirmişlerdir. İyileşme genellikle dasatinibin kesilmesinden sonra görülür (13). Pre-klinik bir modelde, dasatinib'in pulmoner hipertansiyona duyarlılığı artıran pulmoner endotel hasarını indüklediği gösterilmiştir (14).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, sibelkarasb@hotmail.com  
ORCID iD: 0000-0002-7832-3868

sık kriptojenik organize pnömoni (KOP) olmak üzere, non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), hipersensitivite pnömonisi (HP) ve akut interstisyel pnömoni (AİP) / akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak kategorize edildi (28).

Başka bir vaka raporu, melanom için ipilimumab (human otoimmün antikor ;primer etki mekanizması, : lenfosit aktivasyonunun inhibisyonundan sorumlu bir T hücresi Reseptörü ü olan sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4'ün (CTLA-4) spesifik bir blokağıdır) CTLA-4'ü bloke ederek, tümör hücrelerine karşı immün yanıtı artırır, ancak aynı zamanda normal dokuları, potansiyel bir yan etki olarak otoimmün pnömoni riskini artırır) ile tedavi edilen bir hastada literatürde ilk kez, transbronşiyal biyopsi sonucu ortaya çıkan organize bir pnömoni tanımlamıştır (29).

PA grafisi perihiler/intersitisyel alveoler infiltrasyonlar, Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Toraks BT'de buzlu cam patterni+- infiltrasyonlar görülebilir. Görüntülme yöntemleri ile elde edilen bulgular nonspesifiktir (30).

## BRONKOALVEOLAR LAVAJ ( BAL)

Artmış lenfosit, nötrofil ve eozinofil sayımlarını (31) içeren BAL bulguları, inflamatuvar veya enfektif akciğer hastalığı türlerinde de görüldükleri için ilaç-ilişkili İAH için spesifik değildir (32).

Fırsatçı enfeksiyonlar ilaç-ilişkili İAH'nın ayırıcı tanısında yüksek oranda yer almaktadır. Bazı çalışmalarda, pozitif BAL mikrobiyolojisi ilaç-ilişkili İAH şüpheli vakalarda tanının tekrar değerlendirilmesine yol açtı (33). Başlangıçta ilaç-ilişkili İAH tanısı almış 26 everolimus ile tedavi edilen hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 (% 46) daha sonra *Pneumocystis Jiroveci* tanısı almıştır (34). Şu anda, BAL'ın anahtar rolü, diğer nedenlerin, özellikle enfeksiyonun dışlanmasına yardımcı olmaktadır.

Kortikosteroidler 1–2 mg / kg / gün, inflamatuvar ve immün-ilişkili reaksiyonları sınırlamak için farklı non-enfeksiyöz pnemonitis tipleri için öneriliren tedavi seçeneğidir. İnfliksımab veya mikofenolat ile ek immünosupresyon kortikosteroidlere yanıt vermeyen immün ilişkili pnömonitisli hastalarda mutlaka düşünülmalıdır (27).

Sonuç olarak; geçtiğimiz yıllarda, kanser tedavisinde birçok yeni ilaçlar kullanılmaya başlandı ve bu alan dinamik bir şekilde gelişmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, bu uygulamalar yeni yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Bu süreçte belirli yan etkileri ortaya koyan çok sayıda meta-analiz yapılmıştır. Ancak bu yan etkilerin patofizyolojisi hakkındaki bilgiler ve bunların tanısal ve terapötik yönetimi için öneriler hala çok sınırlıdır ve geliştirilmesi gerekmektedir. Etkilenen hastaları tedavi etmek ve farklı komplikasyonlar açısından risk altında olan hastaları belirlemede yeni stratejilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bu alanda ek klinik ve preklinik araştırmalar yapılmalıdır. Yeni veya klasik antineoplastik farmakoterapi uygulanan kanser hastaları, yoğun bakım uzmanları, onkologlar ve diğer konusunda uzman hekimler arasında güçlü bir işbirliği içinde yönetilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V., et al Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl* 2018; 391:1023–1075
2. Li F, Zhao C, Wang L Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: developments and potentials. *Int J Cancer* 2014; 134:1257–1269
3. Ott PA, Hodi FS, Kaufman HL et al. Combination immunotherapy: a road map. *J Immunother Cancer* 5:16 2017.
4. Kroschinsky F, Stölzel F, Von Bonin S et.al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care* (2017) 21:89 DOI 10.1186/s13054-017-1678-1
5. Skeoch S, Weatherly N, Swift A. J et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 356; doi: 10.3390/jcm7100356
6. Gemma, A.; Kudoh, S.; Ando, M.; Ohe, Y., et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10,708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2014, 105, 1584–1590.
7. Shi, L.; Tang, J.; Tong, L.; Liu, Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014, 83, 231–239
8. Qi, W.X.; Sun, Y.J.; Shen, Z.; Yao, Y. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J. Chemother.* 2015, 27, 40–51.
9. Kudoh, S.; Kato, H.; Nishiwaki, Y. et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: A cohort and nested case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008, 177, 1348–1357.
10. Masiello D, Gorospe III G, Yang AS. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI the-

- rapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol*. 2009;2:46. doi:10.1186/1756-8722-2-46.
11. Deininger MW, Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML. *Leuk Res*. 2012; 36(3):253–61.
  12. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(20): 2333–40.
  13. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128–37
  14. Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3207–18.
  15. European Medicines Agency, News and press release archive, 22/11/2013. *European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig (ponatinib) in order to minimise risk of blood clots*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/11/news\\_detail\\_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d126). Accessed 22 Sep 2016.
  16. Delaunay, M.; Cadranel, J.; Lusque, A. et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur. Respir. J*. 2017, 50, 1700050.
  17. Khunger M.; Rakshit, S.; Pasupuleti, V. et al. Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017, 152, 271–281.
  18. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54:139–48.
  19. Nishino, M.; Giobbie-Hurder, A.; Hatabu, H et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016, 2, 1607–1616.
  20. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(5): 487–94.
  21. Kojicic M, Li G, Hanson AC, Lee KM et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care*. 2012; 16(2): R46.
  22. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L et al. 6 th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European Leukemia Net (ELN). ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(9): 2405–13.
  23. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8): 1098–107.
  24. Burton C, Kaczmarek R, Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl JMed*. 2003,348(26):2690 doi:10.1056/NEJM200306263482619.
  25. European Medicines Agency, *News and press release archive*, 18/03/2016. *EMA recommends new safety measures for Zydelig*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). Accessed 22 Sep 2016.
  26. Haustreaete E, Obert J, Diab S, et al. Idelalisib-related pneumonitis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1280–3.
  27. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 44:51–60.
  28. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: Radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res*. 2016; 15; 22(24):6051–6060.
  29. Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A., et al. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest*. 2013; 143(3): 858–61.
  30. Akira, M.; Ishikawa, H.; Yamamoto, S. Drug-induced pneumonitis: Thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology* 2002, 224, 852–860.
  31. Akoun,G.M.;Cadranel,J.L.;Milleron,B. et al. Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except amiodarone). *Chest* 1991, 99, 98–104.
  32. Allen, J.N.; Davis, W.B.; Pacht, E.R. Diagnostic significance of increased broncho alveolar lavage fluid eosinophils. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990, 142, 642–647.
  33. Lim, K.H.; Yoon, H.I.; Kang, Y.A. ; et al. Severe pulmonary adverse effects in lymphoma patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus rituximab. *Korean J. Intern. Med*. 2010, 25, 86–92.
  34. Solazzo, A.; Botta, C.; Nava, F.; et al. Interstitial Lung Disease After Kidney Transplantation and the Role of Everolimus. *Transplant. Proc*. 2016, 48, 349–351.



# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE BAĞLI GELİŞEN KARDİYAK TOKSİSİTE VE YÖNETİMİ

# 44.

## BÖLÜM

Mehmet ÖZGEYİK<sup>1</sup>  
Müfide OKAY ÖZGEYİK<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Moleküler hedefli tedavilere bağlı 2016'da Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin yayınladığı kılavuza bağlı olarak kardiyak toksisite ve yönetimi yaklaşımlarından bu bölümde bahsedilecektir. Genel olarak kanser tedavisinin kardiyak komplikasyonları sekiz ana kategoride toplanmaktadır.

- Miyokard disfonksiyonu ve kalp yetmezliği
- Koroner arter hastalığı
- Valvüler kalp hastalığı
- Aritmiler
- Arterial hipertansiyon
- Tromboembolik hastalık
- Periferik vasküler hastalık ve inme
- Pulmoner hipertansiyon

## MİYOKARD DİSFONKSİYONU VE KALP YETMEZLİĞİ

Son zamanlarda immunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ile kanser tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Human epidermal büyüme faktörü yolağının antikorlar ile (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1)) veya tirozin kinaz inhibitörleri (lapatinib) ile inhibisyonu (HER-2) kemoterapi ile kombine kullanımda HER 2 pozitif meme kanserinde sonuçları iyileştirdiği görülmüştür<sup>1</sup>. Metastatik meme kanseri klinik çalışmasında antrasiklinler ile kombine verilen trastuzumab'ın kardiyotoksitesinin yüksek olduğu görülmüştür<sup>2</sup>. Antrasiklinlerden sonra trastuzumab kullanımı veya antrasiklin verilmeden

trastuzumab kullanımında klinik kalp yetmezliğinin az olduğu görüldü. Meme kanserinde adjuvan tedavinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda, prospektif olarak kardiyak yan etkiler değerlendirildiğinde %7-34 oranında kardiyak disfonksiyon; New York Heart Association (NYHA) derece 3-4) kalp yetmezliği (KY) %0-4 oranında geliştiği görülmüştür. Kardiyak disfonksiyon ve KY için relatif risk sırasıyla 5.1 ve 1.8 olarak bulunmuştur<sup>1</sup>. Gastrik kanser hastalarında, antimetabolitler ve alkilleyici ajanlar ile birlikte trastuzumab konkomitan kullanımında kardiyak disfonksiyon ve KY oranı %5 ve <%1 olarak saptanmıştır<sup>3</sup>. Bu veriler trastuzumabın konkomitant veya daha önceden antrasiklin kullanımı ile kardiyotoksitesiyi arttırdığını göstermektedir. Yukarıda belirtilen çalışmalarda hastalar nispeten genç (median yaş >50) ve tedavi öncesi kardiyak disfonksiyonu olmayan (genellikle LVEF>%50) hastalardır. Daha önceden kardiyak sorunları olan hastalarda trastuzumab toksisitesi bilinmemektedir. Bu bazı çalışmalarda kardiyak toksisitenin neden daha yüksek bulunduğunu açıklayabilir. ICD kodlarına göre (LVEF bilgisi olmadan) retrospektif gözlemsel bir çalışma yapılmış ve antrasiklin ve trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda kardiyak disfonksiyon veya KY kümülatif insidansı 1. ve 5. yıllarda %6.2 ve %20.1 olarak saptanmıştır<sup>4</sup>. Antrasiklinlere göre trastuzumab ile ilgili kardiyotoksisite tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu ülkeler arasında değişkenlik gösteren farklı kardiyak toksisite surveillans protokolleri oluşmasına neden olmuştur. Genelde tras-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Eskişehir Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir. mehmetozgeyik@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-5317-0597

<sup>2</sup> Uzm. Dr. Eskişehir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Eskişehir. mufideokay87@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-8510-3505

## TROMBOEMBOLİK HASTALIK

Tümör hücreleri farklı yollarla ile koagülasyonu uyarır; proinflatuar sitokinlerin salınımı, pro-anjiojenik sitokinlerin salınımı, vasküler ve kan hücreleri arasındaki interaksyonu etkileyen moleküllerin salınımı ile <sup>46</sup>.

Kanser hastalarında intraarterial trombotik hadiseler nadirdir. Kanser kendisine bağlı riskte artış görülebilir, veya VEGF inhibitörleri gibi bazı ajanlar tromboembolik komplikasyonları arttırabilir. Hormonal tedavi altındaki meme kanseri hastalarında, aromataz inhibitörlerinde, tamoksifene göre arteriyel trombotik olaylarda yüksek oranlar görülmüştür <sup>47</sup>.

Venöz tromboz ve VTE (venöz tromboembolizm) kanser hastalarının çoğunda görülür, hospitalize hastalarda %20 oranında görülebilir <sup>48</sup>. Kanser hastalarında kanser cerrahisinden sonra en sık ölüm nedeni VTE'dir. Kemoterapi ajanları, venöz katater kullanımı, kanserin kendisi ve venöz tromboz için daha önceden mevcut olan risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Kemoterapi ajanları ve VEGF inhibitörlerinin komibansyonu VTE riskini ve rekürren VTE riskini sırasıyla 6 kat ve 2 kat arttırmaktadır. Meme kanserli hastalarda tamoksifen aromataz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda VTE görülmüştür <sup>49</sup>.

Kemoterapi verilecek olan hastalarda trombotik olayların saptanması esas olarak kliniğe dayanır. Hiçbir sistematik tarama yönteminin faydası gösterilememiştir. VTE profilaksisi vermek için hastanın yaşam beklentisi ve kanama riski değerlendirilmelidir ve kanser hastasında bu değerlendirmeler zaman içinde değişiklik gösterebilir.

## PERİFERİK VASKÜLER HASTALIK VE İNME

Ciddi aterosklerotik ve non-aterosklerotik periferik vasküler hastalık alt ekstremitelerde koroner arter hastalığı risk faktörü olmayan nilotinib, ponatinib ve diğer TKI inhibitörü alan hastalarda görülebilir <sup>19</sup>. Tedavinin ilk aylarında veya tedavi başladıktan aylar sonra görülebilir.

Tedavi başlanmadan önce periferik arter hastalığı (PAH) için bazal değerlendirme (risk faktörü değerlendirilmesi, klinik muayene, ankle-brakial

indeks ölçümleri) önerilir. Antiplatelet tedaviler semptomatik PAH olduğunda önerilmektedir <sup>50</sup>. Bazalde veya kanser tedavisi sırasında oluşan PAH multidisipliner yaklaşımı gerektirir, bireyselleştirilmiş vaka bazında karar verilmelidir.

## PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmoner hipertansiyon (PHT) bazı kanser tedavilerinde veya kök hücre naklinde görülebilecek ciddi fakat nadir gelişen bir komplikasyondur <sup>51</sup>. İmatinib, ileri pulmoner hipertansiyonu hastalarda hemodinamiyi geliştirebilir <sup>52, 53</sup>. Aynı gruba dahil başka bir TKI dasatinib ise prekapiller pulmoner hipertansiyona neden olabilir <sup>54</sup>. Aylar süren dasatinib tedavisinden sonra tedavinin 8-40. aylarında klinik ve hemodinamik olarak PHT geliştirebilir. Diğer TKI'lardan farklı olarak tedavi kesildiğinde durum reversibldir.

Tedavi başlanmadan önce sağ ventrikül parametrelerinin değerlendirildiği bazal ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. PHT'a neden olduğu bilinen kanser tedavileri sırasında egzersiz sırasında dispne, anjina veya yorgunluk geliştiğinde non-invaziv kardiyovasküler surveyans yapıma endikasyonu vardır. Her üç altı ayda bir asemptomatik hastalarda ekokardiyografik inceleme yapılması düşünülebilir. İlaç ilişkili PHT'dan şüphelenildiğinde sağ ventrikül kateterizasyonu yapılabilecek uzman bir merkeze hastanın sevk edilmesi gereklidir <sup>55</sup>. Multidisipliner bir yaklaşımla onkoloji veya hematoloji hekimi ile birlikte tedaviye ara vermek veya kesilmesi hastanın klinik duruma göre kardiyoloji uzmanı ile birlikte karar verilmelidir <sup>55</sup>.

Dasatinibe bağlı gelişen PHT, genellikle sağ ventrikül parametreleri normale gelmese de geri dönüşümlüdür <sup>54</sup>. Uzun süreli veya geçici olarak PHT'a yönelik tedavi verilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane database of systematic reviews 2012:4.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New England journal of medicine 2001;344:11783-92.
3. Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. Journal of clinical oncology 2015;33:161760-9.

4. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104:171293-305.
5. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *Journal of clinical oncology* 2014;32:202159-65.
6. Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *Journal of clinical oncology* 2007;25:253859-65.
7. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *New England Journal of Medicine* 2012;367:222150-3.
8. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies-what have we learned so far? *Targeted oncology* 2009;4:277-88.
9. Anthony FY, Yadav NU, Lung BY, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2015;149:2489-95.
10. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:221981-8.
11. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Journal of clinical oncology* 2016;34:101034.
12. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology* 2013;14:10933-42.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2013;369:8722-31.
14. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:6552-62.
15. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *American heart journal* 2012;163:2156-63.
16. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015;94:2228-37.
17. Ewer MS, Suter TM, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular events among 1090 cancer patients treated with sunitinib, interferon, or placebo: a comprehensive adjudicated database analysis demonstrating clinically meaningful reversibility of cardiac events. *European Journal of Cancer* 2014;50:122162-70.
18. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology* 2015;33:354210.
19. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner G-H, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;125:6901-6.
20. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:253859-65.
21. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:253910-6.
22. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:8809-16.
23. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:25 Pt A2751-68.
24. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, et al. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC: Heart Failure* 2013;1:172-8.
25. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:161232-9.
26. Choueiri TK, Schutz F, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010.*
27. Arima Y, Oshima S, Noda K, et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *Journal of cardiology* 2009;54:3512-5.
28. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging* 2013;14:8721-40.
29. members ATE, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal* 2014;35:372541-619.
30. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37:3267-315.
31. Steg P, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial

- infarction of the European Society of Cardiology (ESC) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:202569-619.
32. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37:362768-801.
  33. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Annals of oncology* 2009;20:5807-15.
  34. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology* 2008;9:2117-23.
  35. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:111129-36.
  36. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *American journal of hypertension* 2010;23:5460-8.
  37. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *Journal of Hypertension* 2013;31:71281-357.
  38. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica* 2009;48:19-17.
  39. Funakoshi T, Latif A, Galsky M. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of human hypertension* 2013;27:10601-11.
  40. Qi WX, He AN, Shen Z, et al. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2013;76:3348-57.
  41. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:8803-69.
  42. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clinical colorectal cancer* 2011;10:3151-6.
  43. Oliver JJ, Melville VP, Webb DJ. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension* 2006;48:4622-7.
  44. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nature Reviews Cardiology* 2010;7:10564.
  45. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:9596-604.
  46. Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 2006;35:1-2103.
  47. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer* 2009;115:91813-26.
  48. Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thrombosis and haemostasis* 2013;110:07184-90.
  49. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2011;9:7789-97.
  50. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M. on behalf of The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
  51. Limsuwan A, Pakakasama S, Rochanawutanon M, et al. Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation. *Cardiology* 2006;105:3188-94.
  52. Farha S, Dweik R, Rahaghi F, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension: c-Kit inhibition. *Pulmonary circulation* 2014;4:3452-5.
  53. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:101128-38.
  54. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:172128-37.
  55. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Respiratory Journal* 2015;46:4903-75.

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERE BAĞLI GELİŞEN RENAL TOKSİSİTE YÖNETİMİ

# 45.

## BÖLÜM

Sinan Kazan<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hedefe yönelik tedaviler kanser hücrelerinin büyüme ve yayılmasının bloke eden ilaçlar olarak bilinmektedir. Son yıllarda kanser biyolojisi ve immünolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanılmasıyla beraber moleküler hedefe yönelik kanser ilaçları da hızla artış göstermektedir. Bu moleküllerin daha yaygın kullanılmaya başlanması bu tip ilaçlar ile meydana gelebilecek yan etkilerin de artmasına yol açmıştır. Bu bölümde moleküler hedefli ajanların renaltoksiste ve yönetiminden bahsedilecektir.

### VEGF VE VEGFR'Yİ HEDEFLEYEN TEDAVİLER VE BÖBREK

Bu grup ilaçlar sistemik dolaşımdaki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve VEGF Reseptörü lerini hedef alan anti-anjiyojenik ilaçlardır.

Bu ilaç grubunda;

- Monoklonal antikolar; bevasizumab (VEGF), ramucirumab(VEGFR2)
- Tirozinkinaz inhibitörleri; sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib ve nintedanib
- Çözünebilir bir rekombinant ajan olan; aflibercept(VEGF-Trap) bulunur

Normal böbreklerde VEGF, VEGF'yi yüksek seviyelerde ekspres eden ve glomerüler ve peritubüler endotel ve mesanjial hücrelerde bulunan VEGF Reseptörü üne bağlanan podositler tarafından üretilir. Yerel VEGF üretimi, bu hücrelerin normal çalışmasını ve glomerüler filtrasyon-

membranının bütünlüğünü korur. Eremina ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VEGF geninin podosite özgü nakavtının farelerde böbrek hastalığı ile sonuçlandığını göstermiştir (1). Çalışma sonucunda farelerde nefrotik düzeyde proteinüri, endotelyoz ve hiyalin birikintileriyle karakterize böbrek tutulumu meydana geldi. VEGF yolu üzerinde etkili olan tüm ilaçlar, kendi iç etki tarzlarının bir sonucu olarak böbrek anormalliklerini tetikleyebilir.

Bu ilaçların renaltoksisteleri ana olarak renovasküler düzeyde görülür. Hipertansiyon, proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve trombotik mikroanjiyopati yapabilirler.

Yeni prospektif MARS çalışması (renovasküler güvenlik açısından anti-anjiyojeniklerin yönetimi çalışması) ilk kez bir antianjiyojenik ilaç (bevacizumab ile tedavi edilen) ile tedavi edilen 1126 hastada (özellikle de over, akciğer ve meme kanseri) hiç trombotik mikroanjiyopati vakası bildirmemiştir. MARS çalışmasında, normal bazal kan basıncı olan hastalarda tedavi altında ortaya çıkan hipertansiyon, sırasıyla over, akciğer ve meme kanseri için bevacizumab ile tedavi edilen hastaların % 17.1,% 22.1 ve % 12.9'unda meydana gelmiştir (2-4). Tüm hastalarda hipertansiyon klasik anti-hipertansiflerle kontrol altına alınabilmiştir. Malign hipertansiyon, dirençli hipertansiyon ve hipertansiyon ilişkili reverzible posterior lökoensefalopati anti-anjiyojenik tedavi alan (özellikle tirozinkinaz inhibitörü alanlarda) sadece birkaç hastada bildirilmiştir. Hastada tedavi öncesi hi-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, sinankazan@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-7290-4680

meme kanseri, pankreatiknöroendokrin tümörler, subependimal dev hücreli astrositomda kullanım endikasyonları mevcuttur. Proteinüri özellikle everolimus kullanımında sık görülür (27). Hafif proteinüride ACE inh/AII Reseptörü blokerleri kullanılabilir. Tedavi kesildikten sonra proteinüri geriler. Ayrıca hipertansiyon, hipofosfatemi yapabilirler. Temsirolimus-ilişkili glomerülopati ve ABH tanımlanmıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak hedefe yönelik kanser ilaçlarının daha yaygın kullanılması ile birlikte bu ilaç grubuna ait yan etkiler de yavaş yavaş daha iyi anlaşıl-maya başlanmıştır. Bu ajanlara bağlı gelişebilecek renal yan etkilerin farkında olmak tedavi ve yönetim açısından fayda sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-1136. doi:10.1056/NEJMoa0707330
- Launay Vacher V, Janus N, Selle F, et al. Results of the MARS study on the management of antiangiogenics' renovascular safety in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting abstr 5567)
- Goldwasser F, Janus N, Morere JF, et al. Results of the MARS study on the management of antiangiogenics' renovascular safety in lung cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (European Cancer Congress (abstr 3471)): S819
- Gligorov J, Janus N, Daniel C, et al. Results of the MARS study on the management of antiangiogenics' renovascular safety in breast cancer. *Cancer Res.* 2013; 73:3-15
- Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home Blood-Pressure-Monitoring in Patients Receiving Sunitinib. *N Engl J Med* 2008; 358:95-97 DOI: 10.1056/NEJM072330
- Jhaveri KD, Sakhiya V, Wanchoo R, et al. Renal effects of novel anticancer targeted therapies: a review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Kidney Int.* 2016;90(3):706.
- Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(4):689.
- Schrag D, Chung KY, Flombaum C, et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1221.
- Tejpar S, Piesseaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with the epidermal-growth-factor-receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2007;8(5):387.
- Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2260.
- Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):697.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658.
- Russo G, Cioffi G, Di Lenarda A, et al. Role of renal function on the development of cardiotoxicity associated with trastuzumab-based adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Intern Emerg Med.* 2012;7(5):439-446. doi:10.1007/s11739-012-0794-9
- Regnier-Rosencher E, Lazareth H, Gressier L, et al. Acute kidney injury in patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):934-938. doi:10.1111/bjd.12555
- Denis D, Franck N, Fichel F, et al. Fanconi syndrome induced by vemurafenib: a new renal adverse event. *JAMA Dermatol.* 2015;151(4):453-454. doi:10.1001/jamadermatol.2014.4529
- Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF Inhibitors Vemurafenib and Dabrafenib. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1133-1134. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1713
- Izzedine H, El-Fekih RK, Perazella MA. The renal effects of ALK inhibitors. *Invest New Drugs.* 2016;34(5):643-649. doi:10.1007/s10637-016-0379-y
- Shimada M, Fukuda M, Fukuda M, et al. Adverse renal effects of anaplastic lymphoma kinase inhibitors and the response to alectinib of an ALK+ lung cancer patient with renal dysfunction. *Oncotargets Ther.* 2017;10:3211-3214. Published 2017 Jun 29. doi:10.2147/OTT.S136837
- Nagai K, Ono H, Matsuura M, et al. Progressive renal insufficiency related to ALK inhibitor, alectinib. *Oxf Med Case Reports.* 2018;2018(4):omy009. Published 2018 Apr 25. doi:10.1093/omcr/omy009
- Shen H, Yang Z, Zhao W, et al. Assessment of vandetanib as an inhibitor of various human renal transporters: inhibition of multidrug and toxin extrusion as a possible mechanism leading to decreased cisplatin and creatinine clearance. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(12):2095-2103. doi:10.1124/dmd.113.053215
- Cheun H, Kim M, Lee H, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors for end-stage renal disease patients undergoing dialysis: a retrospective case series and literature review. *Invest New Drugs.* 2019;37(3):579-583. doi:10.1007/s10637-018-0673-y
- Min L, Hodi FS. Anti-PD1 following ipilimumab for mucosal melanoma: durable tumor response associated with severe hypothyroidism and rhabdomyolysis. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(1):15-18. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0146
- Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist.* 2005;10(1):52-62. doi:10.1634/theoncologist.10-1-52

24. Luedders DW, Steinhoff J, Thill M, et al. Lack of difference in acutenephrotoxicity of intravenousbisphosphonateszoledronicacidandibandronate in womenwithbreastcancerand bone metastases. *AnticancerRes.* 2015;35(3):1797-1802.
25. Munier A, Gras V, Andrejak M, et al. ZoledronicAcidrenaltoxicity: data from French adverseeffectreportingdatabase. *AnnPharmacother.* 2005;39(7-8):1194-1197. doi:10.1345/aph.1E589
26. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumabcomparedwithzoledronicacidforthetreatment of bone metastases in patientswithadvancedbreastcancer: a randomized, double-blindstudy. *J ClinOncol.* 2010;28(35):5132-5139. doi:10.1200/JCO.2010.29.7101
27. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategiesforthemanagement of adverseeventsassociatedwithmTORinhibitors. *TransplantRev (Orlando).* 2014;28(3):126-133. doi:10.1016/j.trre.2014.03.002

# MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERDE ENDOKRİNOLOJİK YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

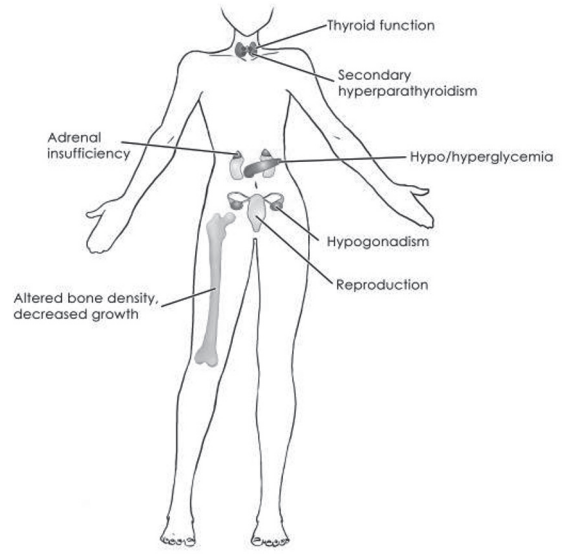
# 46.

## BÖLÜM

Yunus COŞKUN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser hastalarında moleküler hedefli tedaviler, kanser hücrelerinde düzensiz olan anormal sinyal yollarına spesifik olarak müdahale eden ilaçlardan oluşur. Protein Tirozin Kinazlar (TK), hücre sel proliferasyon, farklılaşma ve apoptozu içeren sinyal yollarının anahtar düzenleyicileridir. Küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), TK'ye bağlı onkojenik yolları etkileyen rasyonel olarak tasarlanmış hedefe yönelik seçici inhibisyon yapan bileşiklerdir. Bu ajanlar potansiyel olarak geleneksel sitotoksik kemoterapiye kıyasla düşük toksisiteye sahiptir. TKİ'ler, çeşitli maligniteler için hedefe yönelik tedavi olarak kullanımında daha yaygın hale gelmiştir. Ancak, TKİ'lerin kullanımıyla ilgili deneyim kazandıkça, önemli yan etkilerin farkına varıyoruz. Bu ajanların endokrin yan etkileri arasında tiroid fonksiyonu, kemik metabolizması ve büyüme, gonadal fonksiyon, fetal gelişim ve glukoz metabolizması ile adrenal fonksiyondaki değişiklikler yer alır. (Şekil 1) Bu yazıda TKİ'lerin endokrin yan etkileri arasında klinikte en sık karşılaşılanlar ile ilgili veriler özetlenmektedir.



Şekil 1: Tirozin kinaz inhibitörlerinin yan etkilerinde rol oynayan endokrin organlar (1)

### TİROİD FONKSİYONU

Tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler en sık sunitinib ile tanımlanmış olsa da, artık birçok TKİ'nin hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi sıklıkla indükleyebileceğini biliyoruz. Bu nedenle TKİ'lerle tedaviye başlayan tüm hastaların tiroid fonksiyonlarının prospektif olarak test edilmesi önerilmektedir <sup>(2,3)</sup> TKİ'lerin tiroid fonksiyonundaki etkisi ilk olarak 2005 yılında ABL, c-KIT ve PDGRA kinazlarının TK aktivitesini inhibe eden imatinib kullanımıyla kaydedildi. Hepsisi daha

<sup>1</sup> Uzm. Dr., S.B.Ü. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, dryunuscoskun@gmail.com  
ORCID ID:0000-0002-4580-2678



yolağı Reseptörü lerinin hiçbiri TK sınıfına ait değildir. Aynı şey, adenilat siklaz ve fosfolipaz-C'nin aktivasyonu yoluyla kalsiyum iyonu homeostazını düzenleyen bir başka GPCR olan paratiroid hormonu Reseptörü ü 1 (PTH1R) için de söylenebilir. Ek olarak, kalsiyum algılama Reseptörü ü (CaSR), hücre dışı kalsiyum düzeylerini algılayarak hareket eden ve PTH salınımını düzenleyerek kalsiyum homeostazını kontrol eden başka bir GPCR'dir. Bu sinyalleme kaskadlarının bir zamanlar ayırık olduğu düşünülse de, son bilgiler, belirli RTK ve G-protein bağlı Reseptörü ler arasında entegre çapraz konuşmayı gösterir, bu sayede bu sinyalleme yolları karmaşık sinyalleme ağları oluşturmak için birleşir <sup>(37)</sup> Bu “çapraz konuşma”, ilaç yan etkileri düşünüldüğünde çıkarımlara sahip olabilir. Yakın zamanda yapılan bir inceleme, GPCR'nin işlevini değiştiren TK aktivasyon örneklerini vurguladı <sup>(37)</sup> TK'ler çeşitli GPCR'leri modüle eder ve böylece fizyolojik işlevi etkiler. TK ve GPCR sinyal yollarının her ikisi de MAP kinaz kaskadında birleşir. Bu iki tip Reseptörü arasında çapraz konuşma, hem protein-protein etkileşim seviyesinde hem de ilgili sinyalleme kaskadlarında aşağı akışta meydana gelebilir ve potansiyel olarak TKİ'lerin bu endokrin ile ilgili yan etkileri için mekanik bir temel sağlar. TKİ alan hastalarda endokrin disfonksiyonun altında yatan kesin moleküler mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Maya B, Lodish, Constantine A, Stratakis. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2010 September; 17(3): R233–R244.
2. Sherman SI. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec; 23(6):713-22.
3. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Apr; 6(4):219-28.
4. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, van Der Graaf WT, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:433–438.
5. Pacini F, Sherman S, Schlumberger M, et al. Exacerbation of Postsurgical Hypothyroidism during Treatment of Advanced Differentiated (DTC) or Medullary (MTC) Thyroid Carcinoma with AMG 706. *Horm Res*. 2007;29: JPD. DS.
6. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol*. 2008;19:265–268.
7. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*. 2006;145:660–664.
8. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:81–83.
9. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3531–3534.
10. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Apr; 6(4):219-28.
11. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med*. 2006 May 11; 354(19):2006-13.
12. Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood*. 2008 Mar 1; 111(5):2538-47.
13. Grey A, O'Sullivan S, Reid IR, et al. Imatinib mesylate, increased bone formation, and secondary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7; 355(23):2494-5.
14. Osorio S, Noblejas AG, Durán A, et al. Imatinib mesylate induces hypophosphatemia in patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase, and this effect is associated with response. *Am J Hematol*. 2007 May; 82(5):394-5.
15. O'Sullivan S, Horne A, Wattie D, et al. Decreased bone turnover despite persistent secondary hyperparathyroidism during prolonged treatment with imatinib. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr; 94(4):1131-6.
16. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med*. 2006 May 11; 354(19):2006-13.
17. Vandyke K, Dewar AL, Diamond P, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib dysregulates bone remodeling through inhibition of osteoclasts in vivo. *J Bone Miner Res*. 2010 Aug; 25(8):1759-70.
18. O'Sullivan S, Naot D, Callon K, et al. Imatinib promotes osteoblast differentiation by inhibiting PDGFR signaling and inhibits osteoclastogenesis by both direct and stromal cell-dependent mechanisms. *J Bone Miner Res*. 2007 Nov; 22(11):1679-89.
19. Vandyke K, Dewar AL, Fitter S, et al. Imatinib mesylate causes growth plate closure in vivo. *Leukemia*. 2009 Nov; 23(11):2155-9.
20. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med*. 1999 Jun; 5(6):623-8.
21. Suttrop MJB, Vaitl J, Mosch B, et al. Side effects on the heart and skeleton of growing mice attributed to chronic imatinib exposure. 2008. p. 402.
22. Ballardini P, Margutti G, Aliberti C, et al. Onset of male gynecomastia in a patient treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Clin Drug Investig*. 2009; 29(7):487-490.

23. Mariani S, Giona F, Basciani S, et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty. *Lancet*. 2008 Jul 12; 372(9633):111-2.
24. Kim H, Chang HM, Ryu MH, et al. Concurrent male gynecomastia and testicular hydrocele after imatinib mesylate treatment of a gastrointestinal stromal tumor. *J Korean Med Sci*. 2005 Jun; 20(3):512-5.
25. Caocci G, Atzeni S, Orrù N, et al. Gynecomastia in a male after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2008 Nov; 22(11):2127-8.
26. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib. *Lancet*. 2003 Jun 7; 361(9373):1954-6.
27. Basciani S, Mariani S, Arizzi M, et al. Expression of platelet-derived growth factor-A (PDGF-A), PDGF-B, and PDGF receptor-alpha and -beta during human testicular development and disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May; 87(5):2310-9.
28. Basciani S, Brama M, Mariani S, et al. Imatinib mesylate inhibits Leydig cell tumor growth: evidence for in vitro and in vivo activity. *Cancer Res*. 2005 Mar 1; 65(5):1897-903.
29. Bilgir O, Kebapçılar L, Bilgir F, et al. Is there any relationship between imatinib mesylate medication and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction? *Int J Clin Pract*. 2010 Jan; 64(1):45-50.
30. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007 Jan; 12(1):107-13.
31. Veneri D, Franchini M, Bonora E. Imatinib and regression of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352(10):1049-50.
32. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 15; 22(22):4653-5.
33. Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, et al. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J*. 2007 Feb; 21(2):618-28.
34. Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PI. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009 Sep; 3(3):170-9.
35. Billemont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer*. 2008 Nov 4; 99(9):1380-2.
36. Deremer DL, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther*. 2008 Nov; 30(11):1956-75.
37. Gavi S, Shumay E, Wang HY, et al. G-protein-coupled receptors and tyrosine kinases: crossroads in cell signaling and regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Mar; 17(2):48-54.