

## KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRÜ VE İNHİBİTÖRLERİNİN YERİ

Ceyda Erel KIRIŞOĞLU, Can ÖZTÜRK, Nurdan KÖKTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

*Akciğer kanseri, tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen halen, kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenidir. Akciğer kanseri moleküler biyolojisinde son 20 yılda ortaya çıkan gelişmeler, kanser hücrelerinden çeşitli büyüme faktörlerinin salındığı ve bu büyüme faktörlerinin çeşitli yollarla kanser büyümesinde rol oynadığını göstermiştir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), gerek kanser biyolojisindeki patogenetik yeri, gerekse tümörün kemoterapiye verdiği yanıtta olası etkisi nedeniyle önemli bir hedef molekül olarak görülmektedir. Bu derlemede EGF, EGFR ve potansiyel yeni tedavi ajanları olarak gündeme gelen EGFR inhibitörlerinin küçük hücreli dışı akciğer kanserindeki rolü ele alınmıştır.*

**Anahtar kelimeler:** EGFR, EGFR inhibitörleri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri

(Solunum 2003;5:146-152)

### SUMMARY

#### The role of Epidermal Growth Factor Receptor and EGFR Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer

*Despite major advances in treatment modalities, lung cancer still remains the leading cause of cancer deaths. The developments on the molecular mechanisms of lung cancer for the past 20 years show that neoplastic cells secrete various growth factors which have significant roles on cancer formation. Epidermal growth factor receptors (EGFRs) are considered as important targets for new treatment modalities due to their role in cancer biology pathogenetics and effect on response to cytotoxic therapy. In this review epidermal growth factor, EGFR and EGFR inhibitors in patients with non-small cell cancer are discussed.*

**Key words:** EGFR, EGFR inhibitors, non-small cell lung cancer

(Solunum 2003;5:146-152)

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya'da halen kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedeni olup, prognozu son derece kötü olan bir hastalıktır. Tedavideki tüm gelişmelere rağmen, beş yıllık sağkalım %10-15 civarındadır. Yeni etkin tedavi modalitelerinin geliştirilme olasılığı, kanser hücre davranışını ne oranda anladığımızla ilişkilidir. Bu nedenle, son yıllarda akciğer kanseri moleküler biyolojisindeki çalışmalara hız verilmiş ve bu konuda önemli bir bilgi birikimi sağlanmıştır<sup>(1-3)</sup>. Son 20 yıl içinde akciğer kanseri moleküler

biyolojisinde ortaya çıkan gelişmeler ile, uygun hasta gruplarında, konvansiyonel sitotoksik kemoterapinin yanı sıra, yeni geliştirilmiş spesifik ajanların tedavide kullanımları gündeme gelmiştir. Bu nedenle moleküler biyolojiye dayanan, uzun süreli sağkalımı belirleyebilecek yeni evreleme sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır<sup>(4-6)</sup>. Bu derlemede Epidermal Growth Factor (EGF), EGF reseptörü (EGFR) ve yeni tedavi ajanları olan EGFR inhibitörlerinin akciğer kanserindeki rolü ele alınmıştır.

### Büyüme Faktörleri ve Akciğer Kanseri

Normal hücre büyümesi ve proliferasyon, pek çok sinyalizasyon yolağı ile düzenlenir. Sinyalizasyon yolağını, ekstrasellüler ortamdaki büyüme faktörleri, nörotropinler, sitokinler ve hematopoetinler kontrol eder<sup>(7)</sup>. Bu hormon ve büyüme faktörleri, kanser hücrelerince de salgılanır ve hücre yüzeyindeki reseptörleri ile etkileşerek tümör büyümesini otokrin yollarla stimüle eder<sup>(8,9)</sup>.

Bir hücre hem bir büyüme faktörü hem de onun reseptörünü taşıyorsa, kendisini uyaran büyüme halkasına sahip demektir. Buna "Otokrin Büyüme Halkası" denir. Otokrin büyüme halkası normal hücrelerde de bulunur, ancak sadece fizyolojik uyarılara yanıt verir. Oysa kanser hücrelerinde bu denge bozulmuştur<sup>(10,11)</sup>.

Akciğer kanseri gelişiminde tek bir büyüme faktörü değil, pek çok büyüme faktörü ve reseptörü "multiotokrin loop" oluşturarak etki gösterir. Akciğer kanseri için bu büyüme faktörlerinin başında EGF ve reseptörü gelir. Diğer büyüme faktörleri arasında "Transforming Growth Factor-a (TGF-a), Transforming Growth Factor-β (TGF-β), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Insuline Like Growth Factor I ve II (IGFI ve II), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Gastrin Releasing Peptide (GRP), Bombesin Like Peptide (BLP), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve reseptörleri" sayılabilir. Metastaz ve invazyonun da bu büyüme faktörleri ve reseptörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir<sup>(9,12,13)</sup>.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAAK) karakteristik olarak EGFR ve ligandları aktive olurken, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) nöropeptidler ve reseptörleri aktive olur (14).

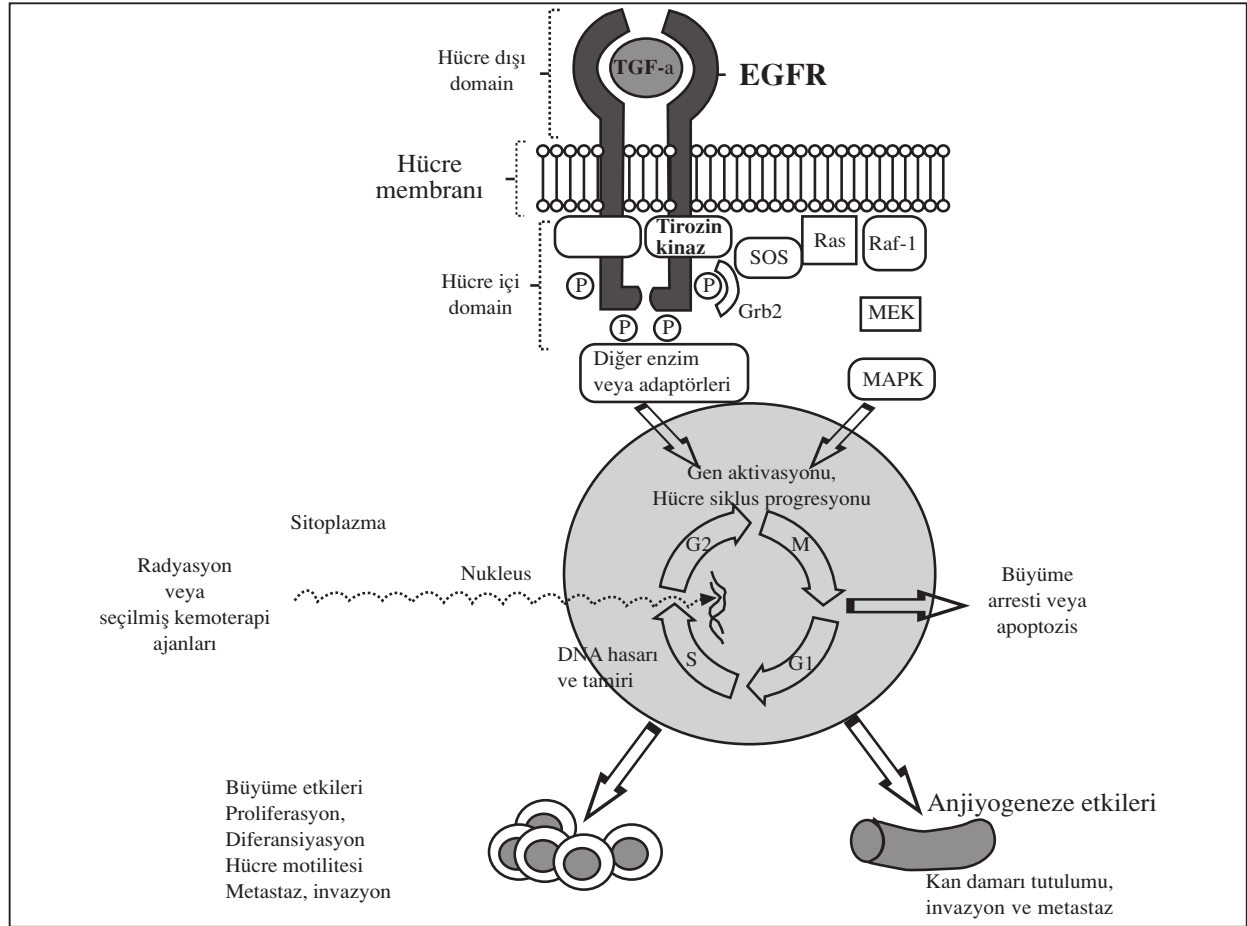
### Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve Reseptörü (EGFR)

EGF, 53 aminoasitlik bir polipeptid olup, ilk olarak 1962 yılında hücre kültürlerinde fibroblastlar üzerinde kuvvetli mitojenik etki gösterdiği bulunmuştur<sup>(9)</sup>. Daha sonra 1970 yılında Sporn ve Todaro, akciğer kanseri de dahil olmak üzere pek çok solid tümörün patogenezinin ve progresyonunun lokal parakrin ve otokrin büyüme faktörleri ile regüle edildiğini bildirmişlerdir. 1980'li yıllarda ise EGF'nin, tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörü olan EGFR'ne bağlandığı gösterilmiş, ardından güçlü mitojenik aktiviteye sahip pekçok büyüme faktörü ve reseptörleri tanımlanmıştır<sup>(9,13,15)</sup>.

EGF ailesinin diğer üyeleri arasında, "TGF-a, Amphiregulin (AR), Heparin binding EGF, Epiregulin ve Heregulin" yer alır. Bu moleküller ile EGF arasında % 30 oranında yapısal benzerlik bulunur. TGF-a ve AR, EGFR reseptörü üzerinden EGF'e benzer etkiler ile büyümeyi stimüle eder<sup>(15)</sup>. EGF ve TGF-a, anjiyogenezi ve sitokin salınımını indükler, stromal proliferasyonda ve ekstrasellüler matriks depozisyonunda görev alır. Bu etkiler ile tümörün lokal çevresini etkiler. EGF ve TGF-a'nın mitojenik etkilerinin yanı sıra araşidonik asit metabolizmasının stimülasyonu, kemik rezorpsiyonu indüksiyonu, hiperkalemi, düz kas kontraksiyonu ve gastrik asit salınımının inhibisyonu gibi işlevleri de bulunmaktadır<sup>(16)</sup>.

EGFR, 170 KD ağırlığında tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoprotein olup, hücre dışı sinyalleri hücre içine iletir. EGFR, üç bölgeden oluşur: Hücre dışı ligandların (EGF, TGF-a, Amphiregulin) bağlandığı N terminali, hidrofobik transmembran bölgesi ve hücre içi yerleşimli tirozin kinaz aktivitesine sahip C terminali<sup>(17)</sup>. Büyüme faktörlerinin EGFR ile etkileşimi ile, EGFR'de dimerizasyon ve ardından otofosforilasyon olarak, mitojenik sinyalizasyonda rol alan sitoplazmik proteinlerin aktivasyonu meydana gelir. EGFR ve EGF, vücutta pek çok dokuda yer almaktadır. Akciğerde EGFR; bazal hücreler, Clara hücreleri ve tip II pnömositlerde intersellüler membranlarda lokalizedir. Apikal yüzeylerde ve silyalı hücrelerde, EGFR ekspresyonu yoktur<sup>(18)</sup>. EGF, bronşiyal seröz asiner hücrelerin endoplazmik retikulumunda ve sekretuar granüllerde bulunur<sup>(18,19)</sup>.

EGF ve TGF-a'nın, EGFR'nün hücre dışı yerleşimli N terminaline bağlanması ile, tirozin kinaz aktivasyonu sağlanır<sup>(16,20)</sup>. Tirozin kinaz aktivasyonu ile, sinyal iletimi sağlanarak, hücre proliferasyonu ve tümör progresyonunda rol alan anahtar olaylar başlatılır (Şekil I)<sup>(18-21)</sup>. Bunlar; mitojenez, apoptozisin inhibisyonu, hücre motilitesinde artış, protein sekresyonunda artış, hücre adezyonu (E-kaderin ile etkileşerek), invazyon, hücre yaşam süresinde artış, diferansiyasyon/ dediferansiyasyon, anjiyogenez ve metastaz gelişimidir (Tablo I)<sup>(16,20,21)</sup>. KHDAAK'lerinde yapılan çalışmalarda EGFR ekspresyonun artışı; ileri evre hastalık, metastaz gelişimi, sağkalım süresinde azalma ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur<sup>(7)</sup>.



**Şekil I:** EGF'nin reseptörü ile etkileşimi ve ortaya çıkan değişiklikler  
Harari PM, Huang SM. Clin Cancer Res 2000;6:323'den alınmıştır

**Tablo I:** EGFR'nin karsinogeneze olan etkileri

<p>a. Mitojenezi artırır b. Apoptozisi inhibe eder c. Hücre motilitesini artırır d. Protein sekresyonunu artırır e. Hücre adezyonunu artırır f. Hücre invazyonunu artırır g. Hücre yaşam süresini artırır h. Anjiogenezi uyarır ı. Sitokin salınımını uyarır i. Ekstraselüler matriks depozisyonunu uyarır</p>
--

Kaynak 22'den alınmıştır

### EGFR ve Kanser

EGFR ile karsinogeneze arasındaki ilişki üç noktada olmaktadır; normal EGFR'nün aşırı ekspresyonu, reseptörde mutasyon gelişimi (EGFRvIII mutasyonu) ile reseptörün sürekli aktivite kazanması, ligandların aşırı yapımına bağlı olarak fizyolojik ligand-reseptör dengesininin bozulması, fosfataz aktivitesindeki azalma

ve heterodimerizasyon dur<sup>(16,23)</sup> (Tablo II).

**Tablo II:** EGFR Aktivasyonunun Mekanizmaları

<p>EGFR aşırı ekspresyonu EGFR mutasyonu Heterodimerizasyon Ligand ekspresyonunun artışı Fosfataz aktivitesindeki azalma Downstream sinyal fonksiyonundaki azalma</p>
---

Kaynak 16'dan alınmıştır

KHDAK'lerinin % 13-80'inde (Yassı hücreli kanserlerin % 24-89'u, adenokanserlerin % 23-46'sında) EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Özellikle yassı hücreli akciğer kanserlerinde normal dokunun 2-3 katı EGFR ekspresyonu söz konusudur<sup>(19)</sup>. Kliniğimizde yaptığımız ve KHDAK'li olgularda immünohistokimyasal metotla EGFR ekspresyon sıklığını araştıran bir çalışmada, KHDAK'li olguların %58'inde, yassı

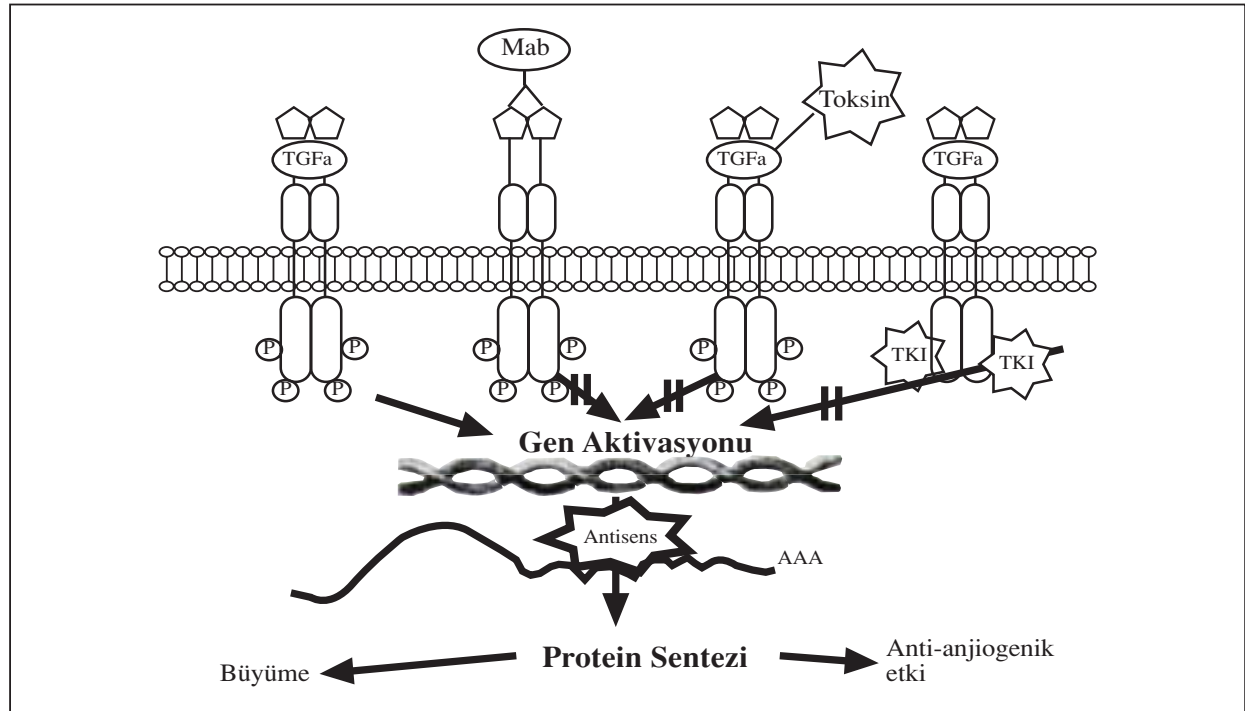
hücreli akciğer kanserli olguların ise % 64.9' unda EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Kaseda ve ark.<sup>(25)</sup> nın dört farklı histolojik tipteki (yassı hücreli kanser, adeno kanser, büyük hücreli ve KHAK) akciğer kanserinde EGFR ekspresyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada, yassı hücreli kanserlerde yüksek düzeyde ekspresyon saptanırken, KHAK'lerinde hemen hiç EGFR ekspresyonu saptanmamış, adenokanserlerde ise daha düşük düzeyde, ancak normal dokudan daha yüksek oranda EGFR ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Literatürde, EGFR ekspresyonunun sağkalım üzerine olan olası etkileri de araştırılmakta, ancak bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Örneğin, Veale ve ark.<sup>(26)</sup>, 19 KHDAK' li olguda yaptıkları bir araştırmada, yüksek düzeyde EGFR ekspresyonu saptanan hastaların, düşük düzeyde saptanan hastalara göre, beş yıllık sağkalım sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğunu bildirmiş ve EGFR konsantrasyonunun sağkalımı belirleyen bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır. Kliniğimizde yapılan çalışmada da, EGFR aşırı ekspresyonu olan olguların ortalama sağkalım süresi  $14.5 \pm 15.6$  ay iken, normal ekspresyon görülenlerde bu süre  $23.1 \pm 18.4$  ay idi. Sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>(24)</sup>. Oysa Dazzi ve ark.<sup>(27)</sup>, yaptıkları bir araştırmada, EGFR ekspresyonunun herhangi bir prognostik önemi

olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle Meert ve ark.<sup>(23)</sup>, 2001 yılında EGFR ekspresyonunun prognostik değerine yönelik bir meta-analiz yapmış ve 21 çalışmayı sağkalım açısından değerlendirmiştir. Bu meta-analiz sonucuna göre, immunohistokimyasal metodla saptandığında EGFR ekspresyonu, KHDAK'lerinde sağkalımı olumsuz etkileyen kötü bir prognostik faktördür. Bu sonuç, EGFR inhibitörlerinin KHDAK'lerinin tedavisindeki olası kullanımları açısından yol gösterici ve oldukça önemlidir.

### EGFR İnhibitörleri

EGFR'nün tümör gelişimindeki rolü göz önüne alınarak, son onbeş yıl içinde EGFR aktivasyonu ve fonksiyonunu bloke eden çeşitli ajanlar geliştirilmiştir. EGFR'nü bloke eden monoklonal antikorlar ve difteri/pseudomonas toksinleri ile elde edilen immünotoksinler, ilk selektif anti-EGFR ajanlardır. EGFR ve tirozin kinaz enzimini bloke eden ajanlar beş grupta toplanır. Bunlar, Anti-EGFR antikorları (ICR63, ICR80, c225, c528, CGP 59326A), tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) (PD153035, ZD 1839 (Iressa), OSI 774, PKI 166, PD 183805), ligand konjugatlar (Seragen), immünokonjugatlar ve antisens oligonükleotidlerdir<sup>(22)</sup> (Şekil II).

Monoklonal antikorlar, immünotoksinler ve rekombinant



**Şekil II:** EGF ve EGFR İnhibitörlerinin Etki Mekanizması EGF, reseptörü ile etkileşerek tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur ve protein sentezini başlatır. Tirozin kinaz inhibitörleri, EGF'yi hedefleyen monoklonal antikorlar ve toksinler ve antisens oligonükleotidleri bu süreci inhibe ederek protein sentezini baskımlarlar. **Mab:** Monoklonal antikor. **TKİ:** Tirozin Kinaz İnhibitörü. Kaynak 22'den alınmıştır.

ligand- toksin füzyon proteinleri, EGFR' nün hücre dışı parçasını hedef alırlar. Anti-EGFR monoklonal antikorlar (Mab), genel olarak EGFR' nin spesifik ligandına bağlanmasını bloke eder ve EGFR downregulasyonuna ve degradasyonuna neden olurlar. İmmunotoksinler ve rekombinant ligand- toksin füzyon proteinleri ise EGFR aracılığıyla toksinlerin kanser hücresi içine geçmesine olanak tanırırlar. Tirozin kinaz inhibitörleri, ATP bağlanmasını kompetitif olarak bloke eder ve heterodimerizasyonu inhibe ederler. Monoklonal antikorlara göre daha az spesifiklerdir<sup>(22)</sup>.

Alternatif diğer bileşikler ise, EGFR' nün enzimatik aktivitesini bloke eden ajanlardır. Bu bileşiklere genel olarak "Trifostinler" denir. Hücre içi tirozin kinaz parçasına bağlanarak, ligandın indüklediği tirozin fosforilasyonunu inhibe eden küçük moleküllerdir<sup>(22)</sup>. ZD-1839 (Iressa®, AstraZeneca), EGFR tirozin kinazı selektif olarak inhibe eden bir quinazolin derivativesidir. Oral olarak kullanılır. Oral alımdan itibaren 3-7 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Yarı ömrü 27-41 saattir. İnhibitör konsantrasyonu 50 nmol/L düzeyindedir. En önemli özelliği diğer kinazları inhibe etmeden EGFR spesifik tirozin kinazı inhibe etmesidir. Reversibl kompetitif inhibisyon yapar. Yapılan çalışmalar, ZD-1839 tedavisi ile, kanserli hücrelerde doza bağlı olarak büyüme inhibisyonunun ve apoptotik hücre ölümünün 2-4 kat kadar arttığını göstermiştir<sup>(6,21,22)</sup>.

EGFR aşırı ekspresyonu aynı zamanda daha yüksek sitotoksik ilaç direnci gelişimi ile de ilgilidir. Ogawa ve ark., 84 akciğer kanserli olguda yaptıkları çalışmada, aşırı EGFR ekspresyonu olan grupta, cisplatin direncinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar, over, baş-boyun ve renal kanserlerde de bildirilmiştir. Chen ve ark.<sup>(28)</sup>, meme kanserlerinde çok sayıda sitotoksik ajana karşı direnç gelişiminde p-glikoproteini, ErbB2 ve EGFR' nün sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu noktadan hareketle EGFR inhibitörlerinin veya tirozin kinaz inhibitörlerinin sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanımının ilaç rezistansını azaltacağı belirtilmektedir<sup>(29,30)</sup>. Monoklonal antikorların kullanıldığı bir çalışmada, Brown ve ark.<sup>(31)</sup>, cisplatin-5-florourasil kombine kemoterapisine, EGFR monoklonal antikorların eklenmesi ile antitümöral etkinliğin arttığını göstermişlerdir.

EGFR inhibitörlerinin sitotoksik ilaç direncini azaltabilme potansiyeli olduğu hipotezinden yola çıkarak ZD-1839 ile yapılan, iki büyük faz II ve 2 büyük faz III çalışma mevcuttur. Faz 2 çalışmaları IDEAL I ve II adı altında yapılmış çok merkezli çalışmalar olup<sup>(32,33)</sup>, IDEAL I, 209, IDEAL II, 216 hastayı kapsamaktadır. Bu iki çalışmanın ön sonuçları Ekim 2002 'de Fransa' da yapılan ESMO kongresinde sunulmuştur. IDEAL I' de ileri evre

KHDAK' i olan ve öncesinde 1 ya da 2 (en az 1' i platin bazlı olmak üzere) kemoterapi rejimi alan 209, IDEAL II' de ise semptomatik olan ve öncesinde en az 2 (ardışık ya da eş zamanlı olarak platin ve dosetaksel içermek şartı ile) kemoterapi rejimi alan 216 ileri evre KHDAK' li olgu çalışmaya alınmıştır. Bu olgulara her iki çalışmada da 250 ve 500 mg dozda oral ZD 1839 randomize olarak verilmiş ve etkinlik, yan etki, yaşam kalitesine ve yaşam süresine etkiler ve semptomatik düzelme oranları gruplar arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. IDEAL I' de objektif yanıt oranı % 18.4- % 19 (250 ve 500 mg ZD 1839 için) iken, IDEAL II' de, % 11.8- % 8.8 (250-500 mg ZD 1839 için)' dir. IDEAL I' de ortalama yaşam süresi 7.6-7.8 ay (250-500 mg ZD1839 için) iken, IDEAL II' de 6.1-6.0 aydır (250-500 mg ZD1839 için). Yan etkiler genellikle hafiftir ve grade 1, 2 bulantı ve kusma şeklindedir. Yan etki nedeniyle ilaç kesme oranı % 1-5' dir. Hem IDEAL I' de hem de IDEAL II' de semptomatik hastaların % 40-34' ünde semptomatik düzelme görülmüştür. Semptomatik düzelme ile radyolojik yanıt ve sağkalım arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. IDEAL I' de semptomatik düzelme görülenlerin % 69' unda parsiyel yanıt, % 70' inde ise stabil hastalık saptanmıştır. IDEAL II' de semptomatik düzelme gösteren tüm hastalarda objektif yanıt ve bu grubun % 81' inde stabil hastalık görülmüştür. Yaşam kalitesi, IDEAL I' de % 24- % 22 (250 ve 500 mg ZD 1839 için) oranında iyileşirken, IDEAL II' de bu oran % 34- % 25' dir. Sonuç olarak, ZD 1839' un daha önce tedavi almış olgularda, hem semptomları, hem de yaşam kalitesini düzelttiği, klinik olarak anlamlı antitümöral aktiviteye sahip olduğu ve iyi tolere edildiği sonuçlarına ulaşılmıştır.

Bu olumlu bulgular ışığında planlanan ve ZD 1839' un kemoterapi rejimlerine eklemenin etkisini araştıran, iki büyük Faz III çalışma INTACT I-II olup<sup>(34,35)</sup>, sonuçlar ESMO 2002 Kongresinde sunulmuştur. Bu çalışmalar, multisentrik, çift kör, plasebo kontrollü olup, INTACT I 1093, INTACT II 1037 ileri evre kemoterapi almamış KHDAK' li olguyu kapsamaktadır. Bu çalışmalarda 250-500 mg/gün oral ZD-1839, Gemisitabin-Cisplatin veya Paklitaksel/ Carboplatin ile kombine verilmiş ve gruplar; semptomatik düzelme, progresyonsuz süre, yaşam süresi ve kalitesine olan etkiler ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yaşam süreleri ve progresyonsuz süre açısından anlamlı bir fark saptanamazken, ZD-1839 verilen hastalarda ek bir toksisiteye rastlanmamıştır.

ZD 1839 monoterapi olarak kullanıldığı tedaviye dirençli ileri evre olgularda yapılan ve olumlu sonuçların alındığı Faz II çalışmalarının varlığı nedeniyle<sup>(32,33)</sup>, her ne kadar bu iki büyük Faz III çalışma beklendiği gibi

sonuçlanmasa da yeni Faz III çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır<sup>(34,35)</sup>.

Daha önce de özetlendiği gibi, EGF anjiyogeneze, damar invazyonuna ve hücre motilitesine etkileri olan bir proteindir<sup>(36)</sup>. TGF-a, en önemli anjiyogenik faktör olan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ekspresyonunu artırır. Metastaz gelişimine ve anjiyogeneze etkileri özellikle ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan Matriks Metallo Proteinazların (MMP) fonksiyonlarını module etmelerine ve VEGF üzerine olan etkilerine bağlanmıştır. İnvasif meme kanserlerinde, EGF ve TGF-a'nın, mikrodamar dansitesindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(37)</sup>. EGFR inhibitörleri ile metastaz gelişiminin engellenebileceği öne sürülmektedir. EGFR antikoru olan IMC-C225, ve tirozin kinaz inhibitörü Genistein ile yapılan çalışmalarda bu etkiler gözlenmiştir. Genistein ve PD166285 ile mikrodamar dansitesinin azaldığı meme ve mesane kanserlerinde gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. A431 kanser xenograflarında yapılan çalışmalarda da, C225 ile in vivo olarak VEGF yapımının inhibe olduğu gösterilmiştir<sup>(21)</sup>. EGFR inhibitörlerinin genel olarak etkileri Tablo III' de özetlenmiştir. Kanser gelişiminde anahtar rol oynayan sinyal ileti yolaklarının blokajı, pek çok epitelyal kanserde kullanılabilecek, yeni bir tedavi alanı oluşturmaktadır. EGFR'nün KHDAK'ındaki rolü gözönüne alındığında, antiproliferatif etkinliği olması, sitotoksik tedavilerle kombinasyonunun aditif etkinlik göstermesi, metastaz gelişimini engelleyebilme potansiyeli nedeniyle, KHDAK' de ümit veren tedavi ajanları olarak görülmektedir. Bu ajanlarla geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

**Tablo III:** EGFR inhibitörlerinin etkileri

- |   |
|---|
| a. Hücre siklusunun G1 fazında inhibisyonu  |
| b. Tümör hücrelerinde adhezyonun inhibisyonu  |
| c. Apoptosis induksiyonu  |
| d. Antiproliferatif aktivite  |
| e. Antianjiyogenik, antiinvasif ve antimetastatik etkinlik  |
| f. Sitotoksik ajanlarla birlikte kullanımı ile aditif etkileşim ile antitümöral etkinliğin artması (Kemosensitivite ve radyosensitivitenin artması) |
| g. Sitotoksik tedaviye bağlı yan etkilerin azalması   |
| h. Diğer: Sağkalım süresinde artış<br>Semptomlarda düzelme<br>Yaşam kalitesinde artış   |

Kaynak 21' den alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Akpınar O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve etyolojisi, Akciğer Kanseri, Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma Uygulama Merkezi 1996;3-13.
2. Ekmekçi A, Erbaş D. Kanserlin moleküler mekanizması onkogenler ve büyüme faktörleri. 1. Baskı. Ankara, 1991.
3. Baselga J, O' Dwyer PJ, Thor AD, ve ark. Epidermal growth factor receptor: Potential target for antitumour agents. CBCE. 2001;1-24.
4. Cox G, Jones JL, Andi A, ve ark. A biological staging model for operabl non-small cell lung cancer Thorax 2001;56:561-566.
5. Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumours, fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc.1999;287-302.
6. Groeger AM, Esposito V, Mueller MR, ve ark. Advances in the understanding of lung cancer. Anticancer Research 1997;17: 2519-2522.
7. Baselga J, Averbuch SD. ZD1839 (Iressa) as an anticancer agent. Drugs 2000;60 (Suppl 1):33- 40.
8. Gu J, Spitz MR, Yang F, Wu X. Ethnic differences in poly (ADP-ribose) polymerase pseudogene genotype distribution and association with lung cancer risk. Carcinogenesis 1999; 20:1465-1469.
9. Siegfried JM, Demichele MAA, Davis AG, ve ark. Growth factors and receptors in non-small cell lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors, fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc. 1999; 317- 336.
10. Hasipek S. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. In: Hastürk S, Yüksel M, eds. Akciğer Kanseri. İstanbul, 2000:1-27.
11. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:1136-1152.
12. Rabiash GJ, Langdon SP, Bartlett JMS, ve ark. Growth control by epidermal growth factor and transforming growth factor-a in human lung squamous carcinoma cells. Br J Cancer 1992; 66:254-259.
13. Takanami I, Imamura T, Hashizume T, ve ark. Expression of PDGF, IGF-II, bFGF and TGF-a1 in pulmonary adenocarcinoma. Path Res Pract 1996;192:1113-1120.
14. Heasley LE, Johnson GL. Signal transduction abnormalities in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA, eds. Biology of lung cancer. New York, Marcel Dekker Inc 1998:371-390.
15. Perera FP, Tang D, Grinberg-Funes RA, ve ark. Molecular epidemiology of lung cancer and the modulation of markers of chronic carcinogen exposure by chemopreventive agents. J Cell Biochem 1993;17F (Suppl):119-128.
16. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy.

- Drugs 2000;60 (Suppl 1):15-23.
17. Groeger AM, Odocha O, Mueller MR, ve ark. Racial variation in lung cancer. *Anticancer Research* 1997;17:2843-2848.
  18. Aida S, Tamai S, Sekiguchi S, Shimizu N. Distribution of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in human lung: Immunohistochemical and immunoelectron-microscopic studies. *Respiration* 1994;61:161-166.
  19. Perez-Soler R, Mendelson J. Growth factor receptors as a target for therapy. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK, eds. *Lung cancer*. 2nd ed. Blackwell Science Inc. 1998:309-341.
  20. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying nErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene* 2000;19:6102-6114.
  21. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999;82:241-250.
  22. Ciardello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Drugs* 2000;60 (Suppl 1):S25-S32.
  23. Meert A-P, Martin B, Delmotte P, ve ark. The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:975-981.
  24. Kırışoğlu C. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde epidermal growth faktör ekspresyonunun prognostik değeri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2002.
  25. Kaseda S, Ueda M, Ozawa S, ve ark. Expression of epidermal growth factor receptors in four histologic types of lung cancer. *J Surg Oncol* 1989;42:16-20.
  26. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, ve ark. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in nonsmall cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer* 1993;68:162-165.
  27. Dazzi H, Hasleton PS, Thatcher N, ve ark. Expression of Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in non-small cell lung cancer. Use of archival tissue and correlation of EGF-R with histology, tumour size, node status and survival. *Br J Cancer* 1989;59:746-749.
  28. Chen X, Yeung TK, Wang Z. Enhanced drug resistance in cells coexpressing ErbB2 with EGF receptor or ErbB3. *Biochem Biophys Research Comm* 2000;277:757-763.
  29. Ciardello F, Caputo R, Bianco R, ve ark. Antitumour effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an EGFR- selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000;6:2053-2063.
  30. Lei W, Mayotte JE, Levitt ML. Enhancement of chemosensitivity and programmed cell death by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR expression in nonsmall cell lung cancer cells. *Anticancer Research* 1998;19:221-228.
  31. Brown D, Wang R, Russell P. Antiepidermal growth factor receptor antibodies augment cytotoxicity of chemotherapeutic agents on squamous cell carcinoma cell lines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:75-83.
  32. Baselga J, Kris M, Yano S ve ark. Phase II trials (IDEAL I and IDEAL II) of ZD 1839 in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Annals of Oncology* 2002;13 (Supp 5):131., 27th ESMO Congress, Nice, France, 18-22 October 2002.
  33. Douillard JY, Skarin A, Baselga J, ve ark. Improvement in disease-related symptoms and quality of life (QOL) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with ZD 1839 in IDEAL I and IDEAL II. *Annals of Oncology* 2002;13 (Supp 5):131., 27th ESMO Congress, Nice, France, 18-22 October 2002.
  34. Giaccone G, Johnson D.H., Manegold C ve ark. A phase III clinical trial of ZD 1839 (Iressa) in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT I). *Annals of Oncology* 2002;13 (Supp 5):2., 27th ESMO Congress, Nice, France, 18-22 October 2002.
  35. Johnson DH, Herbst R, Giaccone G ve ark. ZD 1839 (Iressa) in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase III clinical trial (INTACT II). *Annals of Oncology* 2002;13 (Supp 5):127., 27th ESMO Congress, Nice, France, 18-22 October 2002.
  36. Fox SB, Gatter KC, Harris AL. Tumour angiogenesis. *J Pathol* 1996;179:232-237.
  37. De Jong JS, Diest PJ, Vander Valk P, ve ark. Expression of growth factors, growth inhibiting factors and their receptors in invasive breast cancer II: Correlations with proliferation and angiogenesis. *J Pathol* 1998;184:53-57.