

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi

Ilhan OZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir, TURKEY

ÖZET

Son yıllarda hedefe yönelik ajanların kullanıma girmesiyle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin medikal tedavisi konvansiyonel tedaviden hedefe yönelik tedavilere doğru bir değişim göstermiştir. Bugüne kadar ileri evre KHDAK tedavisinde dört hedefe yönelik ajan (gefitinib, erlotinib, setuksimab ve bevasizumab) randomize çalışmalarda araştırılmıştır. Seçilmemiş hasta gruplarında epidermal büyüme faktörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile %10 dolayında yanıt oranı elde edilmiştir. Bu nedenle bu ajanlardan daha fazla yarar gören hasta grupları araştırılmış ve spesifik alt gruplarda gerek ilk sıra gerekse ikinci sıra tedavilerle daha yüksek yanıt oranı ve sağkalım süreleri elde edilmiştir. Bir anti-EGFR monoklonal antikor olan setuksimab ile yapılan randomize çalışmada ise, ileri evre KHDAK'li hastalarda ilk sıra tedavide setuksimabın cisplatin/vinorelbin kombinasyonuna eklenmesinin, histolojik alt tip ayrımı olmaksızın sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. İki randomize faz III çalışmada ise bir anti-anjiyogenik ajan olan bevasizumabın karboplatin/paklitaksel ve cisplatin/gemcitabin kombinasyonlarına eklenmesinin etkinliği araştırılmış, bunlardan ilkinde hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımda anlamlı artış elde edilirken, ikincisinde avantaj progresyonsuz sağkalım ile sınırlı kalmıştır. Son yıllarda belirli hasta gruplarında EGFR-TKI ve bevasizumab gibi iki hedefe yönelik ajanın kombine uygulamaları özellikle ilgi odağı haline gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Hedefe yönelik tedavi

ABSTRACT

Targeted Therapy in non-Small Cell Lung Cancer

Recently the medical treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) has changed from the conventional therapy to targeted therapy since the introduction of targeted agents. To date four targeted therapies (gefitinib, erlotinib, cetuximab and bevacizumab) have been investigated in randomised trials in the treatment of advanced stage NSCLC. The clinical response rates obtained with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase (TK) inhibitors, such as gefitinib and erlotinib, in unselected patient populations only account for approximately 10%. So that, numerous trials have been performed in order to identify the patient subpopulations that could better benefit from these agents, and higher response and survival rates have been reported in these patient subsets either as first-line or second-line treatment. In another randomised trial, it has been demonstrated a survival benefit of cetuximab, an EGFR-targeted monoclonal antibody, in combination with cisplatin/vinorelbine in advanced first-line NSCLC irrespective of histology. In two randomised phase III trial bevacizumab, an anti-angiogenic agent, has been shown to significantly prolong progression free survival and overall survival when added to carboplatin/paclitaxel while this advantage has been limited to progression free survival when added to cisplatin/gemcitabine as the first-line treatment. The combining of two targeted therapies, such as EGFR-TKI and bevacizumab, has been attractive in specific patient populations in recent years.

Key Words: non-Small cell lung cancer, Targeted therapy

GİRİŞ

Akciğer kanseri halen dünyada kanser nedenli ölümler arasında ilk sırada yer almakta ve her yıl yaklaşık 1.2 milyon yeni akciğer kanseri tanısı konulmaktadır.¹ Bu olguların yaklaşık %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHDAK'li olguların çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahip olup bu olgularda prognoz oldukça kötü seyretmektedir. Küratif rezeksiyona uygun olan hastaların yarısından fazlasında ise hastalık seyrinde metastazlar meydana gelmektedir. Tüm KHDAK'li olgular içinde %15'ten daha az olgu ancak uzun süreli yaşam şansına sahip olabilmektedir.² Erken evre hastalıkta cerrahi temel yaklaşım olup, gerekli olgularda uygulanan adjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonuçların iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Lokal ileri hastalıkta ise radyoterapi ve kemoterapi önemli bir yere sahip olup, uygun olan olgularda bu iki yaklaşımın eşzamanlı uygulanması en optimal sonuçları sağlamaktadır. Eş zamanlı uygulamanın öncesinde (indüksiyon) ya da sonrasında (konsolidasyon) uygulanan tedavi modalitelerinin yeri ile ilgili tartışmalar sürmektedir. İleri evre KHDAK'li olgularda ise kemoterapi temel tedavi şekli olup, gerekli olgularda palyatif amaçlı olarak radyoterapi devreye girebilmektedir. Kemoterapi rejimi olarak platin ile birlikte yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların (gemsitabin, tak-sanlar ve vinorelbin) kombine kullanımı sağkalımda anlamlı iyileşmeler sağlamakla birlikte sonuçlar son yıllarda bir plato çizmiştir.³ Ayrıca mevcut sitotoksik ajanların toksisiteleri ile birlikte bu grup hastaların ileri yaş grubunda yer almaları araştırmacıları daha etkin, ancak az toksik olan yeni tedavi yöntemleri araştırmaya yöneltmiştir. Özellikle son yıllarda KHDAK biyolojisinin daha iyi anlaşılması aynı zamanda tümör hücreleri üzerinde yeni hedeflerin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bunlar arasında tümörün gelişmesinde ve çoğalmasında önemli bir yere sahip olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolu ve anjiyogenez yolu son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan iki ana biyolojik hedefi oluşturmakta ve bu yolları değişik düzeylerde hedefleyen moleküllerle ilgili çalışmalar yoğun bir biçimde devam etmektedir. Diğer hedeflerle ilgili çalışmalar ise daha erken aşamalarda olup halen devam etmektedir. Bu derlemede KHDAK tedavisinde özellikle son yıllarda ilgi odağı haline gelen hedefe yönelik tedavilerle ilgili gelişmelerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ

Epidermal büyüme faktörü reseptörü EGFR ailesinin bir üyesi olup erb1/EGFR olarak da adlandırılmaktadır. Ailenin diğer üyeleri ise erb2/HER2, erb3/HER3 ve erb4/HER4'den oluşmaktadır. EGFR şu komponentlerden oluşmaktadır: ekstraselüler ligand bağlanan domain (HER2'de bulunmamaktadır), transmembran domain ve intraselüler tirozin kinaz aktivitesine sahip domain (HER3'te bulunmamaktadır). Ekstraselüler domaine ligand bağlanması sonucunda reseptör dimerizasyonu meydana gelmekte ve bunu intraselüler tirozin kinaz domainin otofosforilasyonu takip etmektedir.^{4,5} Bunların sonucunda ras, raf, mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidyl 3-kinase (PI3K), ERK1 ve ERK2 yolları aktive olmakta ve böylece hücre çoğalması, motilitesi ve sağkalımı artırılmaktadır.^{6,7}

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların yaklaşık %40-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu izlenmektedir. Bu aşırı ekspresyon kötü prognozla ve kısa sağkalımla paralellik göstermektedir.^{8,9} EGFR yolunu hedefleyen ajanlardan reseptör düzeyinde etki gösteren monoklonal antikorlar ile hücre içi sinyal ileti yolunu bloke eden tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan ajanlar olmuştur.¹⁰

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Gefitinib (Iressa®) bir oral TKI olup, IDEAL-1 ve IDEAL-2 olarak adlandırılan randomize faz II çalışmalarda daha önceden en az bir sıra kemoterapi almış olan KHDAK'li hastalarda iki farklı dozda (250 mg/gün ve 500 mg/gün) araştırılmış ve %9 ile %19 arasında yanıt oranı ve %35 ile %43 arasında semptomatik iyileşme elde edilmiştir^{11,12} (Tablo 1). Bu çalışmaların sonucunda FDA Mayıs 2003'te kemorefrakter KHDAK'li hastalarda tek ajan olarak gefitinib kullanımını onaylamıştır.¹³ İleri evre KHDAK'li hastalarda gefitinibin ilk sıra tedavi olarak kemoterapi ile birlikte uygulanmasının etkinliği iki randomize faz III çalışmada (INTACT-1'de cisplatin/gemsitabin, INTACT-2'de karboplatin/paklitaksel ile) araştırılmış ve gefitinibin kemoterapiye eklenmesinin sağkalıma katkısının olmadığı saptanmıştır^{14,15} (Tablo 1).

Benzer şekilde bir diğer oral TKI olan Erlotinib'in (Tarceva®) de ileri evre KHDAK'li hastalarda ilk

Tablo 1. Gefitinib ile yapılan randomize çalışmalar

Çalışma	Tedavi	n	Yanıt oranı (%)	PSK (ay)	GSK (ay)
İlk sıra tedavide					
INTACT-1 ¹⁹	Cisp/Gem/Gefitinib 250 mg	365	51.2	5.8	9.9
	Cisp/Gem/Gefitinib 500 mg	365	50.3	5.5	9.9
	Cisp/Gem/Plasebo	363	47.2	6.0	10.9
INTACT-2 ²⁰	Karbo/Gem/Gefitinib 250 mg	345	30.4	5.3	9.8
	Karbo/Gem/Gefitinib 500 mg	347	30.0	4.6	8.7
	Karbo/Gem/Plasebo	345	28.7	5.0	9.9
INVITE ³⁶	Gefitinib	97	3.1	HR: 1.19	HR:0.98
	Vinorelbin	99	5.1		
İkinci sıra tedavide dosetaksel ile karşılaştırma					
INTEREST ³⁴	Gefitinib 250 mg/gün	733	9.1	2.2	7.6
	Dosetaksel 75 mg/m ²	733	7.6	2.7	8.0
İkinci-üçüncü sıra tedavide monoterapi olarak					
IDEAL-1 ¹⁶	Gefitinib 250 mg/gün	103	18.4	2.7	7.6
	Gefitinib 500 mg/gün	106	19.0	2.8	8.0
IDEAL-2 ¹⁷	Gefitinib 250 mg/gün	102	12.0	NA	7.0
	Gefitinib 500 mg/gün	114	9.0	NA	6.0
ISEL ²⁹	Gefitinib 250 mg/gün	1129	8.0	3.0	5.6
	Plasebo	563	1.0	2.6	5.1

PSK: Progresyonsuz sağkalım, GSK: Genel sağkalım

sıra tedavi olarak kemoterapi ile birlikte uygulanmasının etkinliği iki randomize faz III çalışmada (TALENT'de cisplatin/gemcitabin, TRIBUTE'de karboplatin/paklitaksel ile) araştırılmış ve erlotinibin kemoterapiye eklenmesinin sağkalıma katkısının olmadığı saptanmıştır^{16,17} (Tablo 2). Her iki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde oral TKI'lerinin kemoterapi ile birlikte uygulanması bir yarar getirmemiştir. Ancak bu çalışmalar seçilmiş hasta gruplarında gerçekleştirilmiştir. Oysa, belirli fenotipik (asya ırkından olmak, hiç sigara içmemiş olmak, kadın cinsiyet ve adenokarsinom histoloji) ve genotipik (yüksek gen kopya sayısı, exon 19 ve 21 mutasyonlarının varlığı ve k-ras mutasyonunun yokluğu) özelliklere sahip hastaların bu tedavilerden çok daha fazla yarar gördüğü bilinmektedir.¹⁸⁻²⁰ Bir diğer başarısızlık nedeni olarak da tümör hücreleri üzerine statik etki gösteren TKI'lerinin kemoterapiyle birlikte verilmesinin kemotera-

pinin sağlayacağı sitotoksik etkiyi bloke ettiği, bu nedenle yararlılığın ortadan kalktığı öne sürülmektedir. Ayrıca kemoterapötik ajan ile TKI'nün ardışık uygulanmasının önemli olduğu ve önce kemoterapi ardından TKI uygulamasının apoptosisi daha fazla uyardığı belirtilmektedir.²¹ INTACT-2 ve TRIBUTE çalışmalarındaki progresyonsuz sağkalım grafiklerinin 6. aydan itibaren (yani kemoterapinin bitip yalnız TKI ile devam edildiği tarihten itibaren) açılmaya başlaması bu hipotezleri desteklemektedir. Ardışık uygulamanın öneminin vurgulanmasından sonra her iki ajanın ardışık uygulamasının etkinliğini değerlendiren çalışmalar planlanmış olup halen devam etmektedir.

Oral TKI'nin ikinci sıra tedavide monoterapi olarak uygulandığı iki faz III randomize çalışma ise farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Bunlardan gefitinib ile yapılan ISEL çalışmasında tüm grupta gefitinibin plaseboya bir üstünlüğü gösterilememiş, ancak alt

Tablo 2. Erlotinib ile yapılan randomize çalışmalar

Çalışma	Tedavi	n	Yanıt oranı (%)	PSK (ay)	GSK (ay)
İlk sıra tedavide:					
TALENT ²²	Cisp/Gem/Erlotinib	580	31.5	5.5	9.9
	Cisp/Gem/Plasebo	579	29.9	5.7	10.2
TRIBUTE ²¹	Karbo/Pakli/Erlotinib	526	21.5	5.1	10.6
	Karbo/Pakli/Plasebo	533	19.3	4.9	10.5
İkinci sıra tedavide:					
BR.21 ³¹	Erlotinib	488	8.9	2.2	6.7
	Plasebo	243	<1	1.8	4.7
Herbst RS ⁷⁴	Dosetaksel (D) veya Pemetrexed (P)	41	12.2	3.0	NA
	Bevasizumab/D veya P	40	12.5	4.8	NA
	Bevasizumab/Erlotinib	39	17.9	4.4	NA

PSK: Progresyonsuz sağkalım, GSK: Genel sağkalım

grup analizinde hiç sigara içmemiş olanlarda ve asya ırkıdan olanlarda sağkalım avantajı olduğu gözlenmiştir^{22,23} (Tablo 1). Bu çalışma sonucunda FDA Haziran 2005'te onayını geri çekerek, sadece halen gefitinib kullananlar ve fayda görenlerle sınırlandırmıştır. Bir diğer oral TKI olan erlotinibin önceden kemoterapi almış, ileri evre KHDAK'li hastalarda monoterapi olarak uygulandığı BR.21 çalışmasında ise plaseboya göre anlamlı üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada erlotinib plaseboya göre hem genel sağkalım (median genel sağkalım 6.7 ay vs 4.7 ay, p= 0.001) ve progresyonsuz sağkalım (median progresyonsuz sağkalım 9.7 hafta vs 8.0 hafta, p= 0.0001) bakımından üstünlük sağlamış, hem de alt grup analizlerinde her iki cinste, hem adeno hem de skuamöz histolojide ve sigara içmeyenlerde anlamlı etkinliğinin olduğu gözlenmiştir.²⁴ Bu çalışmada ayrıca yaşam kalitesi analizi de yapılmış ve erlotinibin yaşam kalitesi bakımından da avantaj sağladığı bildirilmiştir²⁵ (Tablo 2). Bu çalışma sonucunda erlotinib Kasım 2004'te önceden kemoterapi almış ileri evre KHDAK'li hastaların 2.-3. sıra tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır.

Oral TKI'lerinin benzer hasta grubunda benzer dizayn ile monoterapi olarak uygulandığı bu iki çalışmanın farklı sonuçlar vermesi daha çok hasta grubu özelliklerinin farklı olması (ISEL çalışmasında

BR.21'e göre daha fazla kemorefrakter hasta bulunması: %40 vs %20) ve iki ilacın farmakokinetik özelliklerindeki farklılık (erlotinibin 150 mg/gün dozuna karşılık gefitinibin 700 mg/gün dozunun karşılık geliyor olması) ile açıklanmaktadır.

Tüm bu çalışmalarda oral TKI seçilmemiş hasta gruplarında uygulanmıştır. Oysa, yukarıda da bahsedildiği üzere bu ajanların belirli hasta gruplarında daha etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca monoterapi olarak elde edilen makul yanıt oranı ve sağkalım sonuçları tek ajan kemoterapi elde edilen sonuçlarla dolaylı olarak karşılaştırıldığında kayda değer bir etkinliğin olduğu gözlenmektedir (erlotinib vs dosetaksel: yanıt oranı %8.9 vs %8.8, median sağkalım 6.7 ay vs 7.9 ay).^{24,26} Bu anlamda ileri evre KHDAK'li olgularda ikinci sıra tedavi olarak gefitinib ile dosetakseli karşılaştıran bir çalışmanın (INTEREST) sonuçları Eylül 2007'de XII. Dünya Akciğer Kanseri Kongresinde sunulmuş ve benzer etkinliğe sahip oldukları bildirilmiştir (median sağkalım gefitinib 7.6 ay vs dosetaksel 8.0 ay) HR [95% CI]=1.020 [0.905-1.150]. (27) (Tablo 1). Bunun dışında ilk sıra tedavi sonrası progresyon gösteren ileri evre KHDAK'li hastaların erlotinib ya da kemoterapi (dosetaksel veya pemetrexed) kollarına randomize edildiği faz III çalışma (TITAN) halen devam etmektedir.

Oral TKI'nin ilk sıra tedavi olarak uygulandığı çalışmalarda ise dikkate değer sonuçlar bildirilmektedir. Bunlardan 70 yaş üzeri ileri evre KHDAK'li 80 hastada gerçekleştirilen bir faz II çalışmada ilk sıra tedavi olarak erlotinib ile %10 kısmi yanıt ve %41 stabil hastalık yanıtı ile birlikte 10.9 aylık median sağkalım sonucu elde edilmiştir.²⁸ Bir diğer faz II çalışmada ise benzer yaş grubunda ilk sıra tedavi olarak gefitinib ile vinorelbin karşılaştırılmış ve hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla HR: 0.98 ve HR: 1.19)²⁹ (Tablo 1).

Oral TKI'lerinin ilk sıra tedavi olarak uygulandığı tüm bu çalışmalarda tedavi seçilmemiş hasta gruplarında uygulanmıştır. TKI'lerinin daha yüksek etkinlik gösterdiği alt grup olan EGFR mutasyonuna sahip hastalarda gerçekleştirilen iki çalışmada ilk sıra tedavi olarak gefitinib (ONCOBELL çalışması)³⁰ ve erlotinib (İspanyol çalışması)³¹ ile sırasıyla %64 ve %82 düzeyinde 1-yıllık sağkalım oranları elde edilmiştir. Bu sınırlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilen faz II çalışma sonuçları oral TKI'lerinin özellikle EGFR mutasyonu olan ya da yüksek gen kopya sayısına sahip hastalarda daha etkili olduğunu göstermektedir. Ancak halen günümüzde bu markerlara bakılarak tedavi verilmesi önerilmektedir. Özellikle prediktif marker olarak yol gösterecek biomarkerlarla ve bunların standardizasyonu ile çalışmalar devam etmektedir.

Monoklonal Antikorlar

Setuksimab (Erbix®) bir kimerik monoklonal antikor olup, doğal ligandlardan 5 kat daha fazla ekstraselüler domaine bağlanarak EGFR'yi inhibe etmektedir. KHDAK'li hastalarda daha çok kemoterapi ile kombine ilk sıra tedavi olarak uygulandığı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bunlardan platin/gemcitabin ile setuksimabın kombine uygulandığı randomize faz II BMS-CA225100 çalışmasında kemoterapiye setuksimab eklenmesi yanıt oranı (%27.7 vs %18.2), progresyonsuz sağkalım (5.1 ay vs 4.2 ay) ve genel sağkalım (12.0 ay vs 9.3 ay) bakımından üstünlük sağlamıştır.³² Benzer şekilde dizayn edilen bir diğer randomize faz II çalışmada (LUCAS) da cisplatin/vinorelbin kombinasyonuna setuksimab eklenmesi yanıt oranında üstünlük sağlamış (%35.0 vs %28.0), ancak bu üstünlük progresyonsuz sağkalıma yansımamıştır (5.0 ay vs 4.6 ay)³³ (Tablo 3).

Yakın dönemde tamamlanan iki randomize faz III çalışmada ileri evre KHDAK'li hastalarda ilk sıra tedavi olarak kemoterapiye setuksimabın eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. Bunlardan karboplatin/paklitaksel kombinasyonuna setuksimabın eklendiği BMS CA 225099 çalışmasında yanıt oranı bakımından anlamlı bir avantaj sağlansa da (%25.7 vs %17.2) progresyonsuz sağkalım bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (4.4 ay vs 4.2 ay) (34). Setuksimabın cisplatin/vinorelbin kombinasyonuna eklendiği FLEX çalışması (EGFR-pozitif hastalar alınmıştır) ise yakın zamanda sonuçlanmış olup bu çalışmada setuksimab eklenmesinin sağkalımda anlamlı artış sağladığı (median sağkalım cisplatin/vinorelbin/setuksimab ve cisplatin/vinorelbin kollarında sırasıyla 11.3 ay vs 10.1, HR:0.87, p= 0.04) gösterilmiştir. Ayrıca sağkalımdaki avantajın histolojik alt tipten bağımsız olduğu belirtilmiştir³⁵ (Tablo 3).

Diğer anti-EGFR monoklonal antikorlar olan panitumumab, matuzumab, nimotuzumab ve pertuzumab ile çalışmalar faz I-II düzeyinde olup halen devam etmektedir. Trastuzumab ile ilgili çalışmalara bakıldığında ise HER2 3+ veya FISH + olan subgrupta cisplatin/gemcitabin kombinasyonuna eklenmesiyle yanıt oranının %83 düzeyine çıktığı bildirilmekle birlikte³⁶, genel olarak hem tek ajan hem de kemoterapi ile kombine tedavi olarak uygulanmasının tüm hasta grubunda anlamlı bir yararının olmadığı bildirilmektedir.^{37,38}

ANJİYOGENEZ YOLU

Anjiyogenez yeni kan damarı oluşumu olup, solid tümörlerin büyümesi ve yayılması için gerekli temel öğelerden biridir. Tümörler büyümek için pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengeyi bozmak suretiyle kendilerine damar oluşturmakta ve gelişimini sürdürmektedir.³⁹ Çeşitli pro-anjiyogenik faktörler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gerek normal anjiyogenez gerekse de tümör anjiyogenezi bakımından anahtar role sahiptir. VEGF, VEGF reseptör (VEGFR) 1 (Flt-1) ve VEGF2 (KDR/Flk-1) olarak adlandırılan iki reseptör tirozin kinaza ve ko-reseptörlerin neuropilin ailesine bağlanmaktadır. VEGFR-2 mitojenik ve anjiyogenik etki ile permeabilite artışından sorumlu temel reseptördür. VEGF'in VEGFR2'ye bağlanması reseptör dimerizasyo-

Tablo 3. Setuksimab ile yapılan randomize çalışmalar

Çalışma	Tedavi	n	Yanıt oranı (%)	PSK (ay)	GSK (ay)
İlk sıra tedavide:					
BMS CA225100 ⁴⁰	Platin/Gem/Setuksimab	65	27.7	5.1	12.0
	Platin/Gem/Plasebo	66	18.2	4.2	9.3
BMS CA225099 ⁴²	Karbo/Pakli/Setuksimab	338	25.7	4.4	NA
	Karbo/Pakli/Plasebo	338	17.2	4.2	NA
LUCAS ⁴¹	Cisp/Vino/Setuksimab	43	35.0	5.0	8.3
	Cisp/Vino/Plasebo	43	28.0	4.6	7.3
FLEX ⁴³	Cisp/Vino/Setuksimab	557	–	–	11.3
	Cisp/Vino/Plasebo	568	–	–	10.1

PSK: Progresyonsuz sağkalım, GSK: Genel sağkalım

nunu uyarmakta ve ligand-bağımlı tirozin kinaz fosforilasyonu başlatılmaktadır. Bunun sonucunda endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve sağkalımı aktive olmaktadır.⁴⁰ KHDAK'de gerek intratümöral gerekse dolaşımdaki yüksek orandaki VEGF düzeyi ile kötü prognozun birliktelik gösterdiği bildirilmektedir.^{41,42} Anjiyogenez yolunu hedefleyen ajanlardan ligand bağlanma düzeyinde etki gösteren monoklonal antikolar ile hücre içi sinyal ileti yolunu bloke eden tirozin kinaz inhibitörleri son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan ajanlar olmuştur.

Bevasizumab

Bevasizumab (Avastin®) VEGF'e karşı geliştirilmiş bir rekombinan humanize monoklonal antikordur.⁴³ İleri evre KHDAK'li (beyin metastazı olanlar çalışma dışı bırakılmış) hastalarda gerçekleştirilen bir randomize faz II çalışmada karboplatin/paklitaksel kombinasyonuna bevasizumab (7.5 mg/kg veya 15 mg/kg) eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta bevasizumab eklenmesi hem yanıt oranını (%31.5 vs %18.8) hem de progresyonsuz sağkalım (7.4 ay vs 4.2 ay, p=0.023) bakımından avantaj sağlamıştır. Ancak bu çalışmada %9'a varan grade 3 ve üzeri pulmoner hemorajiler gözlenmiş ve bunların skuamöz hücreli tip, kavitasyon ya da nekroz gösteren tümörlerle ana vasküler yapılara yakın yerleşim gösteren tümörü olan hastalarda meydana geldiği rapor edilmiştir.⁴⁴ Daha sonra beyin metastazı olanlara ilaveten skuamöz hücreli histolojiye sahip hastalarla yarım çay kaşığından fazla hemop-

tizisi olanların da çalışma dışında bırakıldığı randomize faz III çalışma (ECOG 4599) gerçekleştirilmiştir.⁴⁵ Toplam 878 ileri evre non-skuamöz KHDAK'li hastada ilk sıra tedavi olarak karboplatin/paklitaksel kombinasyonuna bevasizumab (15 mg/kg) eklenmesinin etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada kemoterapiye bevasizumab eklenmesi hem median sağkalım (12.5 ay vs 10.2 ay, p= 0.007) ve progresyonsuz sağkalım (6.4 ay vs 4.5 ay, p < 0.0001), hem de yanıt oranı (%27.2 vs %10.0, p < 0.0001) bakımından anlamlı üstünlük sağlamıştır (Tablo 4). Tedavi genel olarak iyi tolere edilmiş olup grade 3/4 nötropeni ve grade 3/4 hipertansiyon ile tedavi ile ilişkili ölümler bevasizumab eklenen kolda daha fazla izlenmiştir. Toplam 15 hastada tedavi ile ilişkili ölüm izlenmiş olup bunların beşi nötropenik ateş, diğer beşi de fatal pulmoner hemoraji nedeniyle meydana gelmiştir.⁴⁵ Grade 3 ve üzeri pulmoner hemoraji oranı %2.3 olarak bildirilmiş olup, bu oran daha sıkı hasta alım kriterleri sayesinde faz II çalışmada bildirilen %9 oranından daha düşüktür. Bu çalışma sonucunda bevasizumab, karboplatin/paklitaksel kombinasyonu ile birlikte ileri evre KHDAK'li (non-skuamöz histoloji) hastaların ilk sıra tedavisinde kullanılmak üzere Ekim 2006'da FDA onayı almıştır.

ECOG 4599 çalışmasına benzer şekilde avrupada dizayn edilen bir diğer randomize faz III çalışma ise AVAIL çalışması olup, bu çalışmada bevasizumab iki farklı dozda (7.5 mg/kg ve 15 mg/kg), cisplatin/gemcitabin kemoterapi rejimi ile kombine edi-

Tablo 4. Bevasizumab ile yapılan randomize çalışmalar

Çalışma	Tedavi	n	Yanıt oranı (%)	PSK (ay)	GSK (ay)
ECOG 4599 ⁵⁸	Karbo/Pakli/Bevasizumab	439	27.2	6.4	12.5
	Karbo/Pakli/Plasebo	439	10.0	4.5	10.2
AVAIL ⁶⁰	Cisp/Gem/Bevasizumab (7.5 mg/kg)	329	34	6.7	13.6
	Cisp/Gem/Bevasizumab (15 mg/kg)	330	30	6.5	13.4
	Cisp/Gem/Plasebo	327	20	6.1	13.1

PSK: Progresyonsuz sağkalım, GSK: Genel sağkalım

lererek araştırılmıştır. Bu çalışmanın hasta alım kriterlerine bakıldığında ana vasküler yapılara invazyonu olan tümörlerin de çalışma dışı bırakıldığı dikkati çekmektedir. Birincil sonlanım noktasının progresyonsuz sağkalım olduğu bu çalışmada cisplatin/gemcitabin kombinasyonuna bevasizumab eklenmesinin yalnız kemoterapiye göre yanıt oranı (düşük doz bevasizumab kolunda %34, yüksek doz bevasizumab kolunda %30 ve yalnız kemoterapi kolunda %20) ve progresyonsuz sağkalım (düşük doz bevasizumab kolunda 6.7 ay, yüksek doz bevasizumab kolunda 6.5 ay, yalnız kemoterapi kolunda 6.1 ay) bakımından üstünlük sağlarken, genel sağkalım bakımından üstünlüğü olmadığı (düşük doz bevasizumab kolunda 13.6 ay, yüksek doz bevasizumab kolunda 13.4 ay ve yalnız kemoterapi kolunda 13.1 ay) bildirilmiştir. Düşük doz bevasizumab ile yüksek doz bevasizumab arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir^{46,47} (Tablo 4). Tedavi genel olarak iyi tolere edilmiş olup, grade 3/4 nötropeni, grade 3/4 hipertansiyon ve tedavi ile ilişkili ölümler bevasizumab kolunda daha fazla izlenmiştir. Grade 3 ve üzeri pulmoner hemorajilere bakıldığında yüksek doz kolunda %0.9, düşük doz kolunda %1.5 iken yalnız kemoterapi kolunda %0.6 düzeyinde kalmıştır.⁴⁶ Çalışmaya alınan hastaların %38'inde santral lezyon olmasına karşın izlenen rölatif olarak düşük pulmoner hemoraji oranında daha sıkı hasta alım kriterlerinin katkısı büyüktür. Bu çalışma sonucunda bevasizumab platin temelli kombinasyon rejimi ile birlikte ileri evre KHDAK (non-skvamöz histoloji)'nin ilk sıra tedavisinde Ağustos 2007'de EMEA onayı almıştır.

Halen pek çok çalışmada ileri evre KHDAK'de ilk sıra ve ikinci sıra tedavi olarak; erken evre KHDAK'de ise adjuvan tedavi olarak bevasizumabın etkinliği araştırılmaktadır.

Sorafenib

Sorafenib (Nexavar®) bir multi-targeted TKI olup, Raf-1, VEGFR2, VEGFR3, platelet-derived growth factor receptor (PDGF)- α , Flt-3 ve c-kit'i bloke etmektedir.⁴⁸ Yakın dönemde 52 ileri evre KHDAK'li hastada gerçekleştirilen bir faz II çalışmada sorafenib (400 mg/gün) ile %59 oranında stabil yanıt, 11.7 haftalık progresyonsuz sağkalım ve 29.5 haftalık genel sağkalım oranları elde edilmiştir.⁴⁹ Halen iki randomize faz III çalışmada sorafenibin karboplatin/paklitaksel ve cisplatin/gemcitabin kombinasyonuna eklenmesinin etkinliği araştırılmaktadır.

Sunitinib Malate

Sunitinib malate (Sutent®) VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Flt-3, PDGFR- α , PDGFR- β ve c-kit'e karşı etkinlik gösteren TKI bir küçük moleküldür.⁵⁰⁻⁵² Murine xenograft modellerde cisplatin ile birlikte uygulandığında anti-tümör etkinliği artırdığı gözlenmiştir.⁵⁰ İki faz II çalışmada gerek monoterapi olarak gerekse karboplatin/paklitaksel kombinasyonunu takiben konsolidasyon tedavisi olarak etkinliği araştırılmaktadır.⁴⁰

VEGF-Trap

VEGF-Trap (Regeneron®) VEGFR1 ve VEGFR2 domainlerinin immunglobulin (Ig)-G Fc ile füzyonu sonucunda ortaya çıkan solübl reseptördür. VEGF-Trap tüm VEGF izoformlarını ve placental growth factor (PIGF)'ü bağlamaktadır. Platin temelli kombinasyon rejimi ve erlotinib sonrası progresyon gösteren ileri evre KHDAK'li hastalarda gerçekleştirilen bir faz II çalışmada VEGF-Trap 4 mg/kg iki haftada bir uygulanmış ve %3.7 oranında kısmi yanıt ve %67 oranında stabil hastalık yanıtı elde edilmiştir.⁴⁰ Bu sonuçların ışığı altında ikinci sıra tedavide tek ajan dosetaksel ile dosetaksel/VEGF-Trap kombinasyonunun etkinliğini araştıran faz III randomize çalışma başlatılmıştır.

VEGF ile EGFR Yolunun Birlikte Hedeflenmesi

VEGF ile EGFR yolunun birlikte hedeflenmesi cazip bir yaklaşım olarak dikkati çekmektedir. Preklinik çalışmalarda bu iki yaklaşımın birlikte uygulanmasının en azından aditif olduğu gösterilmiştir.^{53,54} Ayrıca EGFR inhibitörleri tümör sağkalım eşliğini düşürmek suretiyle antianjiyogenik tedavinin etkinliğini artırmaktadırlar.⁵⁵ Tüm bu gerekçeler anti-EGFR ajan ile anti-VEGF ajanının birlikte kullanılmasının rasyonelini oluşturmaktadır. Bu iki yolun inhibisyonu ya iki ajanın ayrı ayrı kullanılması (bevasizumab ve erlotinib gibi) ya da iki yolu da inhibe eden tek bir ajanın (ZD6474) kullanılması suretiyle gerçekleştirilebilmektedir.

VEGF yolu ile EGFR yolunu hedefleyen iki ayrı ajanın kullanıldığı çalışmalardan OSI2486 çalışmasının faz II kısmında daha önceden en az bir sıra kemoterapi almış, non-skuamöz histolojiye sahip ileri evre KHDAK'li 40 hastada bevasizumab ve erlotinibin birlikte kullanımını %20 kısmi yanıt, %65 stabil hastalık yanıtı ile 12.6 aylık median sağkalım ve %52 oranında 1-yıllık sağkalım sonuçları sağlamıştır.⁵⁶ Ayrıca bu çalışmada hiç grade 3/4 pulmoner hemoraji gözlenmediği bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise benzer hasta grubunda ikinci sıra tedavi olarak kemoterapi (dosetaksel veya pemetrexed), kemoterapi+bevasizumab ve bevasizumab+erlotinib kolları karşılaştırılmıştır. Median sağkalımın sırasıyla 8.6 ay, 12.6 ay ve 13.7 ay olduğu bildirilen çalışmada toksisite profilinin bevasizumab+erlotinib kolunda daha iyi olduğu rapor edilmiştir.⁵⁷

ZD6474 (Zactima®) VEGFR2, VEGFR3 ve EGFR'yi inhibe eden bir ajandır.⁵⁸ Önceden bir sıra kemoterapi almış, ileri evre KHDAK'li (non-skuamöz histoloji) 120 hastanın değerlendirmeye alındığı bir randomize faz II çalışmada hastalar dosetaksel koluna ya da dosetaksel ZD6474'ün iki farklı dozda (100 mg/gün veya 300 mg/gün) eklendiği kollara randomize edilmiştir. Dosetaksel ZD6474 eklenmesi progresyonsuz sağkalım bakımından avantaj sağlarken (dosetaksel kolunda 12 hafta, ZD6474 100 mg/gün kolunda 18.7 hafta ve ZD6474 300 mg/gün kolunda 17 hafta), genel sağkalımda bir fark gözlenmemiştir.⁵⁹ Halen devam eden faz III randomize çalışmalarda ZD6474 ikinci sıra tedavi olarak dosetaksel ile, 2.-3. sıra tedavi olarak erlotinib ile karşılaştırılmaktadır.

SONUÇ

Şu ana kadarki çalışma sonuçları ileri evre KHDAK'li hastaların tedavisinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli bir yeri olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu ajanların optimal nasıl uygulanacağı sorusu tam olarak cevaplanmış değildir. Anti-EGFR tedavilerden TKI daha çok monoterapi olarak uygulama bakımından avantaj sağlamaktadırlar. Kemoterapi ile ardışık uygulamanın etkinliği halen araştırılmaktadır. Belirli hasta gruplarında daha etkili olan bu tedavi yaklaşımı özellikle olumlu toksisite profili nedeniyle yaşlı hasta grubu için de cazip bir seçenek gibi görünmektedir. Anti-anjiyogenik tedavi olarak bevasizumabın ilk sıra tedavide kemoterapiye eklenmesi anlamlı bir avantaj sağlamaktadır. Ancak skuamöz hücreli tip ile beyin metastazı olan hastalarda uygulanamaması ve kendine özgü artmış toksisite özellikleri bu tedavinin handikaplarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte daha titiz hasta alım kriterleri ile toksisite oranlarının giderek düştüğü ve tedavinin daha güvenilir hale geldiği dikkati çekmektedir. Skuamöz hücreli tipte KHDAK olan hastalarda setuksimablı kombinasyonlar alternatif bir tedavi seçeneğini oluşturabilir. Ayrıca yine bu grupta anti-anjiyogenik tedavi ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Son olarak, hedefe yönelik tedaviler tümör üzerinde statik etki gösteren biyolojik tedaviler olduğundan etkinlik değerlendirmesinde yanıt oranından daha çok stabil hastalık ve sağkalım oranları ile yaşam kalitesi parametrelerinin kullanılmasında yarar olduğu akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94: 153-156, 2001.
2. Spigel DR, Greco FA. Chemotherapy in metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 21: 98-110, 2003.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
4. Roskoski R Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 319: 1-11, 2004.
5. Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol Cell* 12: 541-552, 2003.
6. Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett* 410:83-86, 1997.
7. Felip E, Baselga J. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.
8. Cerny T, Barnes DM, Hasleton P, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in human lung tumours. *Br J Cancer* 54: 265-269, 1986.
9. Dazzi H, Hasleton PS, Thatcher N, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in nonsmall cell lung cancer. Use of archival tissue and correlation of EGF-R with histology, tumour size, node status and survival. *Br J Cancer* 59: 746-749, 1989.
10. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. *Curr Opin Oncol* 20: 162-175, 2008.
11. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21: 2237-2246, 2003.
12. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with nonsmall cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290: 2149-2158, 2003.
13. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. *Clin Cancer Res* 10:1212-1218, 2004.
14. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: A phase III trial: INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777-784, 2004.
15. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial: INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785-794, 2004.
16. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 5892-5899, 2005.
17. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced nonsmall-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 25: 1545-1552, 2007.
18. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 7: 169-181, 2007.
19. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97: 339-346, 2005.
20. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in nonsmall-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 23: 857-865, 2005.
21. Gumerlock PH, Pryde BJ, Kimura T, et al. Enhanced cytotoxicity of docetaxel OSI-774 combination in non-small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstract 2661.
22. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced nonsmall-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527-1537, 2005.
23. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced nonsmall cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 1: 847-855, 2006.
24. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. Erlotinib in previously treated nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
25. Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 24: 3831-3837, 2006.

26. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-1597, 2004.
27. Douillard JY, Kim E, Hirsh V, et al. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST): PRS-02. *J Thorac Oncol* 2: S305-S306, 2007.
28. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or _ 70 years of age treated with erlotinib for advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 760-766, 2007.
29. Crino L, Zatloukal P, Reck M, et al. Gefitinib (IRESSA) versus vinorelbine in chemo-naïve elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (INVITE): a randomized Phase II study: B3-04 [abstract]. *J Thorac Oncol* 2: S341, 2007.
30. Cappuzzo F, Ligorio C, Jänne PA, et al. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: the ONCOBELL trial. *J Clin Oncol* 25: 2248-2255, 2007.
31. Paz-Ares L, Sanchez JM, Garcia-Velasco A, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor [abstract]. *J Clin Oncol* 24: Abstract 7020, 2006.
32. Butts C, Bodkin D, Middleman EL, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 5777-5784, 2007.
33. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 19: 362-369, 2008.
34. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbix) in combination with Taxane/Carboplatin versus Taxane/Carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC): B3-03 [abstract]. *J Thorac Oncol* 2: S340, 2007.
35. Pirker R, Szczesna A, Von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 26: Abstract 3, 2008.
36. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 15: 19-27, 2004.
37. Zinner RG, Glisson BS, Fossella FV, et al. Trastuzumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with Her2-overexpressing, untreated, advanced non-small cell lung cancer: report of a phase II trial and findings regarding optimal identification of patients with Her2-overexpressing disease. *Lung Cancer* 44: 99-110, 2004.
38. Langer CJ, Stephenson P, Thor A, et al. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group study 2598. *J Clin Oncol* 22: 1180-1187, 2004.
39. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 29 (6 Suppl 16): 15-18, 2002.
40. Gutierrez M, Giaccone G. Antiangiogenic therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 20: 176-182, 2008.
41. Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R, et al. Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for nonsmall cell lung cancer. *Lung* 183: 29-42, 2005.
42. Fontanini G, Faviana P, Lucchi M, et al. A high vascular count and overexpression of vascular endothelial growth factor are associated with unfavourable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 86: 558-563, 2002.
43. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 57: 4593-4599, 1997.
44. Johnson DH, Fehrenbacher DL, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 2184-2191, 2004.
45. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-2550, 2006.

46. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomized, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naive patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): B017704. Proc Am Soc Clin Oncol LBA 7514, 2007.
47. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. B017704 (AVAIL): A phase III randomized study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer. Ann Oncol 19 (suppl 8): abstr LBA1, 2008.
48. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 64: 7099-7109, 2004.
49. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma [abstract]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 24: 7002, 2006.
50. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor {beta} in preclinical models of human small cell lung cancer. Mol Cancer Ther 2: 471-478, 2003.
51. O'Farrell A-M, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. Blood 101: 3597-3605, 2003.
52. Osusky KL, Hallahan DE, Fu A, et al. The receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248 impedes endothelial cell migration, tubule formation, and blood vessel formation in vivo, but has little effect on existing tumor vessels. Angiogenesis 7: 225-233, 2004.
53. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Anti-angiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. Clin Cancer Res 6: 3739-3747, 2000.
54. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination antivasular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. Eur J Cancer 38: 1133-1140, 2002.
55. Vioria-Petit AM, Kerbel RS. Acquired resistance to EGFR inhibitors: mechanisms and prevention strategies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 914-926, 2004.
56. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the antivasular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 2544-2555, 2005.
57. Herbst RS, Fehrenbacher L, Belani CP, et al. A phase II, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab (Avastin) in combination with either chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) or erlotinib hydrochloride (Tarceva) compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory nonsmall-cell lung cancer [abstract]. Eur J Cancer Suppl 4: 53, 2006.
58. Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, et al. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Clin Cancer Res 9: 1546-1556, 2003.
59. Heymach JV, Johnson BE, Prager D, et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 25: 4270-4277, 2007.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

35340 İnciraltı

İzmir / TÜRKİYE

Tel: (+90.232) 412 48 01

Faks: (+90.232) 278 94 95

E-mail: ilhan.oztop@deu.edu.tr