

# Baş Boyun Tümörlerinde Hedefe Yönelik Tedavi

İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İZMİR

## ÖZET

Skuamöz hücreli baş boyun tümörleri (SCCHN) kanser nedeni ölüm arasında yedinci sıklıkta yer almakta ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır. Erken evre ve lokal ileri hastalığı olan hastaların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olup, lokal rekürrens riski yüksek hastalarda ve lokal ileri hastalıkta konkomitan kemoradyoterapi ile hem lokal kontrol hem de genel sağkalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Lokal ileri hastalıktaki bu gelişmelere rağmen, rekürren/metastatik hastalıkta prognoz kötü olup tedavisinde çok az ilerleme kaydedilmiştir. Ayrıca agresif tedaviler ciddi akut ve kronik morbidite sorunlarını beraberinde getirmektedir. Epidermal büyüme faktörü (EGFR), SCCHN patogeneğinde önemli bir role sahip olup kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir. EGFR'ye karşı geliştirilen hedefe yönelik tedavilerle ilgili son gelişmeler klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Bu derlemede tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi SCCHN'de EGFR sinyal iletiminin değişik basamaklarında etkili olan tedavi yaklaşımları özetlenmeye çalışılmıştır. İleri evre hastalıkta EGFR inhibitörlerinin tek ajan olarak kullanımı ile %5-15 arasında yanıt oranı elde edilmekte, kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte kullanımında ise yanıt ve sağkalım oranları artmaktadır. SCCHN patogeneğinde rol alan bir diğer faktör de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olup, bunu hedefleyen anti-anjiyogenik tedavi çalışmaları ümit vaat etmektedir. Gelecekte muhtemelen hedefe yönelik tedavilerin kombine kullanıldıkları çalışmalar daha yoğun bir şekilde karşımıza çıkacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş boyun tümörü, Hedefe yönelik tedavi

## ABSTRACT

### Targeted Therapy in Head and Neck Cancer

Squamous cell head and neck cancer (SCCHN) is the seventh most common cause of cancer death worldwide and its incidence is rising rapidly in developing countries. For patients with early and locally advanced stage disease, significant advances have been made in the treatment of SCCHN. For patients at high risk of local recurrence and those with locally advanced disease, concurrent chemoradiotherapy after surgical resection has been shown to significantly improve local disease control and overall survival. Despite recent advances in the management of locally advanced SCCHN, patients with recurrent and metastatic SCCHN have a poor prognosis and little progress has been made for the management. Furthermore aggressive therapy is at a price of severe acute and chronic morbidity. Epidermal growth factor receptor (EGFR) has been implicated in the pathogenesis of SCCHN and is a marker of poor prognosis. Recent advances in targeted therapeutics against EGFR are being investigated clinically. In this article, we reviewed the different modalities utilized to inhibit EGFR signaling in SCCHN, including small molecule tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies. Monotherapy with EGFR inhibitors has demonstrated response rates between 5 and 15% in advanced SCCHN. However, combining EGFR inhibitors with cytotoxic chemotherapy or radiation therapy appears to augment response rates and survival. Another factor that have a role in the pathogenesis of SCCHN is vascular endothelial growth factor (VEGF) and anti-angiogenic approaches with anti-VEGF antibodies have also show some promise. Perhaps in the future we will see trials incorporating different targeted strategies in the treatment of SCCHN.

**Key Words:** Head and neck cancer, Targeted therapy

## GİRİŞ

Baş boyun tümörleri tüm kanserler içinde altıncı sıklıkta, kanser nedenli ölümler arasında ise yedinci sıklıkta izlenen bir kanser türü olup, gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır (1). Skuamöz hücreli tümörler en sık izlenen tür olup, tüm tümörlerin %90'ını oluşturmaktadır (2). Anatomi lokalizasyonu ve kompleks özellikleri nedeniyle yaşamı tehdit etmesi kadar fonksiyonel ve sosyal hasarları da büyük önem taşımaktadır. Tedavi alanında kayda değer gelişmeler olmasına karşın sağkalımdaki artış sınırlı düzeydedir. Halen erken evre hastalıkta (evre I ve II) cerrahi ve/veya radyoterapi önerilmekte, lokal ileri hastalıkta (evre III) ise tek ajan sisplatinle birlikte uygulanan konkomitant kemoradyoterapi standard tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (3). Baş boyun tümörleri içinde önemli oranda yer tutan rekürren ve/veya metastatik hastalıkta palyatif kemoterapi önerilmekte, uygun olan olgularda cerrahi ve radyoterapi seçenekleri de göz önünde bulundurulmaktadır. Bugün için en aktif rejimler sisplatin veya karboplatin ile birlikte 5-fluorourasil ve/veya taksanların kombine uygulaması olup, %30 dolayında yanıt oranı, 3-4 ay kadar progresyonsuz sağkalım ve 6-8 ay kadar da median sağkalım sonuçları sağlamaktadır (4). Retrospektif analizlerde ilk sıra tedavi ile yanıt elde edilemeyen olgularda ikinci sıra tedavinin 3-4 aylık median sağkalım sağladığı bildirilmektedir (5). Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi ile elde edilen sonuçların plato çizmesi, beraberinde getirdiği toksisite sorunları ve hastalığın agresif doğası nedeniyle hedefe yönelik tedaviler son yıllarda özellikle ilgi odağı haline gelmiştir.

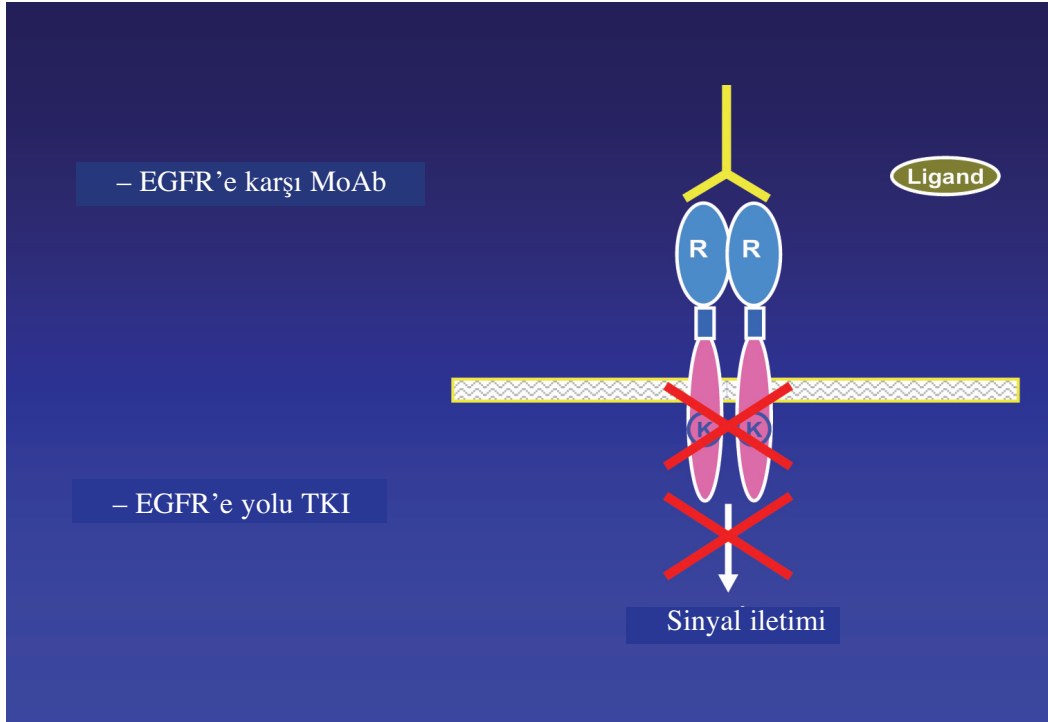
Baş boyun tümörlerinin patogenezi çok basamaklı bir süreç olup, bu süreçte normal mukozadan premalign lezyona ve nihayet aşikar malign tümöre kadar bir dizi genetik ve epigenetik değişiklikler meydana gelmektedir (6). Bu süreçte rol alan faktörlerden biri epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olup, skuamöz hücreli baş boyun tümörleri (SCCHN)'nin büyük çoğunluğu tarafından ekspres edildiği ve tümörün agresif davranışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (7,8). Bu nedenle EGFR'ne bağlanan ligandın bloke edilmesi, reseptörün monoklonal antikor ile bloke edilmesi ve tirozin kinaz aktivitesinin inhibe edilmesi bu alandaki önemli tedavi yaklaşımlarını oluşturmaktadır. Tümöre karşı

yanıt elde edilmesinin bir diğer yolu da sadece tümör hücrelerinin değil, aynı zamanda tümör mikroçevresinin yani stromanın hedeflenmesidir. Bu anlamda antianjiyogenik ajanlar önemli yer tutmaktadır. Ayrıca hücre içi sinyal ileti yollarının inhibe edilmesi, hücre siklusu düzenleyicilerinin hedeflenmesi ve gen tedavileri de diğer hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının ana başlıklarını oluşturmaktadır.

## Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Yolunu Hedefleyen Tedaviler

Epidermal büyüme faktörü reseptörü erbB ailesinin bir üyesi olup, HER-1 veya erbB-1 olarak da adlandırılmaktadır. Ailenin diğer üç üyesi ise HER-2/neu (erbB-2), HER-3 (erbB-3) ve HER-4 (erbB-4)'tür. Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming growth faktör alfa (TGF- $\alpha$ ) ve amphiregulin spesifik olarak EGFR'ne bağlanan ligandlar olup, bu ligand bağlanması sonucunda EGFR homo- veya heterodimerizasyonu meydana gelmektedir. Heterodimerizasyonu takiben hücre içi sinyal ileti yolları aktive olmaktadır. Malign hücrelerde 4 major hücre içi sinyal ileti yolu tanımlanmaktadır (9): (1) RAS-mitogen-activated protein kinase (MAPK), (2) phosphotidylinositol 3-kinase (PI3-K)-Akt, (3) phospholipase C (PLC) ve protein kinase-C (PKC) ile (4) signal transducer and activator of transcription (STAT).

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün aşırı ekspresyonu çeşitli solid tümörlerde değişen oranlarda gözlenirken, SCCHN'nin hemen tamamında izlenmektedir (10-12). Kanserli olmayan kişilerin normal mukozaları ile karşılaştırıldığında SCCHN'lerde hem EGFR (70 kat) hem de onun ligandı TGF- $\alpha$ 'nın (5 kat) aşırı ekspresyonu edildiği bildirilmektedir (13). EGFR ekspresyonunun displazi aşamasında progresif olarak arttığı ve karsinom aşamasında belirgin düzeye ulaştığı rapor edilmektedir (14,15). Bunun dışında SCCHN'li olguların tümöre komşu histolojik olarak normal mukozalarında EGFR mRNA'nın 30 kat kadar arttığı ifade edilmektedir (13). Bu da EGFR upregülasyonunun SCCHN gelişiminde erken evre bir olay olduğunu düşündürmekte ve alan kanserizasyon konseptini desteklemektedir (16). Baş boyun tümörlü hastalarda EGFR aşırı ekspresyonunun EGFR gen amplifikasyonundaki artıştan daha çok EGFR Sp1 alanında meydana gelen single nucleotide polymorphism



**Şekil 1.** EGFR yolunu hedefleyen tedavi yaklaşımları.

bağlı olarak oluşan EGFR mRNA aşırı üretiminden kaynaklandığı bildirilmektedir (17).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü yolunu hedefleyen tedavilerin rasyoneli geniş preklinik çalışmalarda ortaya konmuştur. İnsan baş boyun tümör hücre serilerinde hem EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) hem de EGFR monoklonal antikorları (MoAb)'nın doza bağımlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (18-20). Kemoterapötik ilaçlarla birlikte uygulandığında en azından aditif etki sağladıkları, radyoterapi ile birlikte uygulandıklarında da akselere repopülasyonun engellenmesi suretiyle radyoduyarlayıcı etki gösterdikleri belirtilmektedir (21,22). Klinik anlamda ise en fazla çalışmanın TKI ve monoklonal antikorlarla yapıldığı dikkati çekmektedir.

### EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün tirozin kinaz domaini sonraki sinyal ileti yollarının aktive edilmesinde kritik bir role sahiptir (Şekil 1). Tirozin kinaz aktivitesini adenozin trifosfat (ATP) bağlanan kısımdan bloke eden TKI halen değişik fazlardaki çalışmalarda araştırılmaktadır. Bunlardan Gefitinib

ve Erlotinib en fazla araştırılan ajanlar olup, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde etkinliği onaylanmıştır, SCCHN'de ise çalışmaları devam etmektedir.

### Gefitinib

Bir quinazoline küçük molekül inhibitör olup, spesifik olarak EGFR tirozin kinaz domainini hedef almaktadır. Faz I çalışmalarda en sık görülen yan etkilerinin ılımlı ve reversibl cilt toksisitesi ile diyare olduğu, 250 mg ve 500 mg dozların sonraki çalışmalar için önerilen dozlar olduğu rapor edilmiştir (23-25).

Gefitinib ile ilk faz II çalışma Chicago üniversitesi tarafından rekürren/metastatik SCCHN'lü olgularda gerçekleştirilmiştir. Kırk yedi olgunun alındığı bu çalışmada gefitinib 500 mg/gün dozunda uygulanmış ve %10.6 yanıt oranı (bir olguda tam yanıt) ve %30'luk 1-yıllık sağkalım oranı elde edilmiştir. Ayrıca %42.6 oranında hastalıkta stabilizasyon rapor edilmiştir. Sonuçta araştırmacılar gefitinibin rekürren/metastatik SCCHN tedavisinde etkin ve tolerabl bir ajan olduğunu, ayrıca cilt toksisitesi ile klinik sonuç arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğunu bildirmişlerdir (Tablo 1) (26).

**Tablo 1.** EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar

Yazar	Faz	Hastalar	Tedavi	Sonuç
Cohen	II	R&M	Gefitinib 500 mg/gün (1-2. sıra)	Yanıt Oranı %10.6 Stabil Hastalık %42.6
Wheeler	II	R&M	Gefitinib 500 mg/gün (1. sıra) Gefitinib 500 mg/gün (2-3. sıra)	Yanıt Oranı %15 Stabil Hastalık %30 Yanıt Oranı %0 Stabil Hastalık %25
Cohen	II	R&M	Gefitinib 250 mg/gün (2-3. sıra)	Yanıt Oranı %1.4 Stabil Hastalık %33
Bel'on	II	R&M	Cisplatin/Dosetaksel (1. sıra) Gefitinib 250 mg/gün	Yanıt Oranı % 62.5 Median SK 5.1 ay
Cohen	II	Lokal İleri	Carbo/Paklitaksel ardından Konkomitan KRT+Gefitinib 250 mg/gün	Yanıt Oranı %98 1-y SK %89
Soulieres	II	R&M	Erlotinib 150 mg/gün (2-3. sıra)	Yanıt Oranı %4.3 Stabil Hastalık %38.3
Kim	II	R&M	Cisplatin/Dosetaksel (1. sıra) Erlotinib 150 mg/gün	Yanıt Oranı % 87.5 Median SK NA

R&M: Rekürren/metastatik

Yukarıdaki çalışmanın ışığı altında Wheeler ve ark. (27) gefitinibin 500 mg/gün dozunda iki grup olguda araştırıldığı bir faz II çalışma gerçekleştirmiştir. Birinci grup rekürren SCCHN'li 20 olgudan oluşmuş ve gefitinib 500 mg/gün dozunda ilk sıra tedavi olarak uygulanmıştır. İkinci grup ise daha önceden en az bir sıra tedavi almış, rekürren SCCHN'li 12 olgudan oluşmuş ve gefitinib yine 500 mg/gün dozunda uygulanmıştır. Birinci grupta 3 (%15) olguda kısmi yanıt, 6 (%30) olguda da hastalık stabilizasyonu elde edilirken, ikinci grupta hiçbir olguda yanıt gözlenmemiş, ancak 3 (%25) olguda hastalık stabilizasyonu elde edilmiştir. Bu çalışma, gefitinibin rekürren/metastatik SCCHN'lü olgularda ilk sıra uygulandığında daha etkili olduğunu, önceden tedavi almış olgularda etkinliğin düştüğünü ortaya koymuştur (Tablo 1).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda gefitinibin etkinliğinin araştırıldığı Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL) çalışmasında 250 mg ve 500 mg ile benzer yanıt oranlarının elde edilmesi ve 250 mg dozunda toksisitenin daha az gözlenmesi (28,29), SCCHN'lü olgularda da gefitinibin 250 mg dozunda kullanıldığı çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Cohen EE ve ark. (30) tarafından gerçekleştirilen bir faz II çalışmada önceden tedavi almış, rekürren/metastatik SCCHN'lü 70 olguda gefitinib 250 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Yalnız bir (%1.4) olguda kısmi yanıt, 23 (%33) olguda da hastalık stabilizasyonu elde edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri de sırasıyla 1.8 ay ve 5.5 ay olarak bulunmuştur. Cilt toksisitesi %64 oranında gözlenmiş (Grade 3-4 %1) ve yine cilt toksisitesi ile yanıt

arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak gefitinib 250 mg dozunda tolerabl olmasına karşın etkinliği 500 mg/gün doza göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 1).

Gefitinibin kemoterapi ile birlikte kullanıldığı bir faz II çalışma da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada rekürren/metastatik SCCHN'lü 24 olguda ilk sıra tedavi olarak sisplatin ve dosetaksel (3 haftada bir) ile birlikte gefitinib 250 mg/gün kullanılmıştır. Değerlendirmeye uygun 17 olgunun 6 (%37.5)'sında tam yanıt, 4 (%25)'ün de kısmi yanıt elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım 5.1 ay olarak bulunmuştur (Tablo 1) (31). Ancak bu çalışmada elde edilen olumlu sonuçlarda kombinasyon kemoterapisine eklenen gefitinibin katkısı tam olarak belli değildir. Halen The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından gerçekleştirilen bir randomize faz III çalışmada rekürren/metastatik SCCHN'lü olgularda ilk sıra ve ikinci sıra tedavi olarak dosetaksel gefitinibin eklenmesinin etkinliği araştırılmaktadır. Astra-Zeneca sponsorluğunda gerçekleştirilen çok merkezli bir faz III çalışmada da önceden tedavi almış olan rekürren/metastatik SCCHN'lü olgular üç kola randomize edilmektedir: metotreksat monoterapisi, gefitinib 250 mg ve gefitinib 500 mg. Bu çalışma da halen devam etmektedir.

Gefitinib lokal ileri SCCHN'lü olgularda da araştırılmıştır. Chicago üniversitesinde gerçekleştirilen bir faz II çalışmada lokal ileri SCCHN'lü 70 olguya standard konkomitan kemoradyoterapi ile birlikte gefitinib 250 mg/gün dozunda başlanmış ve sonrasında 2 yıl süreyle adjuvan tedavi olarak devam edilmiştir. Elli beş olgunun yanıt değerlendirmesine uygun olduğu çalışmanın sonucunda 49 (%89.1) olguda tam yanıt, 5 (%9.1) olguda da kısmi yanıt elde edilmiştir. Birinci ve ikinci yılda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %89 ile %85 ve %82 olarak bulunmuştur (32). Bu sonuçlar tarihsel olarak konkomitan kemoradyoterapi (paklitaksel, 5-fluorourasil, hidroksürea ve günde iki kez radyoterapi) (33) ile karşılaştırıldığında gefitinib içeren rejimde nöropati ve nötropeni oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bunun dışında yanıt oranları ve sağkalım sonuçlarının ümit verici olduğu ifade edilmiştir (Tablo 1).

## Erlotinib

Reversibl ve selektif bir EGFR tirozin kinaz inhibitörüdür. Preklinik çalışmalarda insan SCCHN hücre serilerinde etkin olduğu, ayrıca sisplatin ve radyoterapinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (34). İçinde SCCHN'lü olguların da bulunduğu, ileri evre solid tümörlü 40 olgunun alındığı faz I çalışmada en sık görülen yan etkilerinin ılımlı ve reversibl cilt toksisitesi ile diyare olduğu, 150 mg/gün dozun sonraki çalışmalar için önerilen dozlar olduğu rapor edilmiştir (35).

Erlotinib ile ilk faz II çalışma Soulieres ve ark. (36) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çok merkezli çalışmada rekürren/metastatik SCCHN'lü 115 olguya erlotinib 150 mg/gün tek ajan olarak uygulanmış, ancak 250 mg/gün dozuna kadar artışa izin verilmiştir. Beş (%4.3) olguda kısmi yanıt, 44 (%38.3) olguda da hastalık stabilizasyonu elde edilmiş ve hastalık stabilizasyonu median 16.1 hafta devam etmiştir. Median sağkalım 6.0 ay ve 1-yıllık sağkalım oranı da %20 olarak bildirilmiştir. Major toksisite-ler ılımlı akneiform raş, diyare ve cilt kuruluğu olarak rapor edilmiştir. EGFR aşırı ekspresyonu ile sağkalım ve cilt toksisitesi arasında bir korelasyon bulunmazken, cilt toksisitesinin varlığı ve şiddeti ile yanıt arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen yanıt oranı sitotoksik kemoterapi ile elde edilenden daha düşük olmasına karşın, %40 olguda elde edilen hastalık stabilizasyonu yanıtı dikkate değerdir (Tablo 1).

Erlotinibin kemoterapi ile birlikte kullanıldığı bir faz II çalışma da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada rekürren/metastatik SCCHN'lü 27 olguda ilk sıra tedavi olarak sisplatin ve dosetaksel (3 haftada bir) ile birlikte erlotinib 150 mg/gün kullanılmıştır. Yanıt değerlendirmesine uygun 16 olgunun 14 (%87.5)'ünde yanıt (3 olguda tam yanıt) elde edilmiştir. Bir febril nötropeni epizodu ve 1 olguda grade 3 raş dışında grade 3-4 toksisite gözlenmemiştir (Tablo 1) (37).

Halen lokal ileri SCCHN'de cisplatin/radyoterapi kombinasyonuna erlotinib eklenmesinin etkinliğini araştırılan faz III randomize bir çalışma ile aynı özelliklere sahip hasta grubunda cisplatin/radyoterapi tedavisini takiben adjuvan olarak uygulanan erlotinibin etkinliğini araştırılan faz III randomize çalışma devam etmektedir.

Sonuç olarak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri rekürren/metastatik SCCHN’de özellikle hastalık stabilizasyonu bakımından yararlı görünmekte, raş ve şiddeti ile yanıt arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Lokal ileri hastalıkta ise kemoradyoterapinin etkinliğini artırırken toksisitede anlamlı bir artışa neden olmamaktadır. Diğer EGFR-TKI Lapatinib, EKB-569 ve PKI-166 ile faz I ve faz II çalışmalar sürmektedir.

### Anti-EGFR Monoklonal Antikorlar

EGFR’ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar direkt etki ile reseptör üzerine ligand bağlanması engellerken, indirekt etkiyle de reseptör internalizasyonunu ve degradasyonunu uyarmaktadır. Ayrıca antikor aracılıklı hücrel sitotoksiteyi de aktive etmektedir (Şekil 1).

### Cetuximab

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün ekstraselüler domainine kompetitif olarak bağlanan bir human-murine kimerik IgG monoklonal antikordur. Faz I çalışmalarda platinum ajanları, 5-fluorourasil ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında toksisiteyi arttırmadığı gösterilmiştir (38). Önerilen şema 400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben, 250 mg/m<sup>2</sup> haftalık idame doz uygulaması şeklindedir.

Lokal ileri SCCHN’lü olgularda sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. ve 4. hafta) ve cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben, 250 mg/m<sup>2</sup> haftalık, 2-10 hafta) ile birlikte akselere boost radyoterapinin etkinliğinin araştırıldığı bir faz II çalışma %76 oranında tam yanıt elde edilmiş olmasına karşın toksisite nedeniyle erken kapatılmıştır (39). Uluslararası bir faz III çalışmada ise lokal ileri SCCHN’lü olgularda radyoterapiye cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben, 250 mg/m<sup>2</sup> haftalık, 2-8 hafta) eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. Radyoterapinin üç şekilde uygulanmasına izin verilmiştir: günlük fraksiyon, hiperfraksiyon ya da akselere boost fraksiyon. Kemoterapinin uygulanmadığı bu çalışmanın sonucunda 1- ve 3- yıllık lokal kontrol oranları cetuximab eklenen kolda daha iyi (sırasıyla %71 vs %58 ve %47 vs %34) bulunmuştur. Benzer şekilde median sağkalım ile 2- ve 3-yıllık sağkalım oranları da cetuximab eklenen kolda daha iyi bulunmuştur (sırasıyla 49 vs 29 ay, %62 vs %55 ve %55 vs %45).

Major toksisiteler dermatit ve mukozit olup, grade 3-4 dermatit oranı cetuximab+radyoterapi kolunda daha yüksek (%34 vs %18) bulunurken, mukozit insidansında anlamlı fark saptanmamıştır (%54 vs %52). Alt grup analizinde cetuximab eklenen kolda larinks korunma oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40). Bu çalışmanın sonucunda lokal ileri SCCHN’lü olgularda cetuximab FDA onayı almıştır. Ancak bugünün standardı olan konkomitant kemoradyoterapi ile karşılaştıran bir faz III çalışma olmaması nedeniyle bu yaklaşım için henüz standard demek için erkendir. Bununla birlikte yakın dönemde Bernier J ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede tarihsel olarak yalnız radyoterapi ve kemoradyoterapi ile elde edilen sonuçlar ile bu çalışmada elde edilen sonuçlar indirekt olarak karşılaştırılmıştır. Tarihsel olarak yalnız radyoterapi ile elde edilen median sağkalım süresi 13 ila 29 arasında iken, kemoradyoterapi ile bu süre 20-47 ay arasında değişmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada cetuximab+radyoterapi ile elde edilen median sağkalım süresi (49 ay) tarihsel çalışmalardaki kemoradyoterapi ile elde edilen sürelerin üst sınırında yer almaktadır. Yazarlar ayrıca median sağkalım parametresi üzerinden indirekt karşılaştırmanın sağlıklı olmayacağını, bu nedenle median sağkalım kazancının daha anlamlı olacağını belirtmişlerdir. Buna göre tarihsel çalışmalarda radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin sağladığı median sağkalım kazancı 7-18 ay arasında iken, radyoterapiye cetuximab eklenmesinin sağladığı median sağkalım kazancı ise 20 ay olarak bildirilmiştir (41). Halen devam eden faz III randomize çalışmada (RTOG 0522) önceden tedavi almamış lokal ileri SCCHN’lü hastalarda konkomitant kemoradyoterapiye cetuximab eklenmesinin etkinliği araştırılmaktadır.

Rekürren/metastatik SCCHN’lü olgularda cetuximabın ilk sıra tedavi olarak uygulandığı çalışmalarda etkin olduğu gözlenmiştir. ECOG tarafından gerçekleştirilen plasebo kontrollü, randomize faz III çalışmada rekürren/metastatik SCCHN’lü 123 olgu ilk sıra tedavi olarak sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>/21 günde bir) + cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben, 250 mg/m<sup>2</sup> haftalık) ya da yalnız sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>/21 günde bir) almak üzere randomize edilmiştir. Yanıt değerlendirmesine uygun 115 olgunun analizinde yanıt oranının sisplatin + cetuximab kolunda (%26; 3 tam yanıt, 9 kısmi yanıt) yalnız sisplatin koluna (%10; 2 tam yanıt, 3 kısmi ya-

**Tablo 2.** Cisplatin dirençli rekürren/metastatik SCCHN’lü hastalarda cetuximabın etkinliğini araştıran klinik çalışmalar

Yazar	Faz	Önceki Tedavi	Tedavi	Yanıt Oranı (%)	Median Sağkalım (ay)
Kies	II	Platin temelli Kombinasyon KT	Cisp/Cetuximab	10	5.2
Baselga	II	Platin temelli Kombinasyon KT	Cisp/Cetuximab	10	6.1
Trigo	II	Platin temelli	Cetuximab Kombinasyon KT	13	5.9

nıt) göre daha iyi olduğu ve raş gelişiminin yanıt ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları da kombinasyon kolunda daha iyi bulunmasına karşın bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla 4.7 vs 2.7 ay ve 9.2 vs 8.0 ay) (42). Cetuximabın sisplatin/karboptatin + 5-FU kombinasyonuna eklenmesinin etkinliğini araştıran bir faz III çalışma (EXTREME) halen devam etmektedir. Toplam 440 hasta alınmasının planlandığı bu çalışmanın ilk 140 hastalık kısmına ait ön analiz raporu ASCO 2006’da açıklanmış ve bildirilen 14 ölümün tedaviyle ilişkili olmadığı bu nedenle çalışmaya devam edilmesi kararlaştırılmıştır (43).

Cetuximabın platine dirençli rekürren/metastatik hastalıkta etkinliği 3 büyük faz II çalışmada araştırılmıştır. İlk iki çalışmada (44, 45) platin temelli tedavi altında progrese olan rekürren/metastatik SCCHN’lü olgularda platine cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben, 250 mg/m<sup>2</sup> haftalık) eklenmiştir. Her iki çalışmanın sonucunda da platine cetuximab eklenmesinin platin direncini geri döndürdüğü saptanmıştır. Üçüncü çalışmada ise platinli tedavi altında progrese olan olgulara yalnız cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben, 250 mg/m<sup>2</sup> haftalık) uygulanmıştır. Toplam 103 olgunun değerlendirmeye alındığı bu çalışmada yanıt oranı %13 ve median sağkalım 5.9 ay olarak bulunmuştur (46). Bu sonuçlar, sispatine cetuximabın eklendiği yukarıdaki iki çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (sırasıyla yanıt oranı %10 ve %10; median sağkalım 5.2 ay ve 6.1 ay) (Tablo

2). Bu durum cetuximabın etkinliğinin önceki sitotoksik kemoterapiden bağımsız olduğunu ve cetuximaba kemoterapi eklenmesinin etkinliği arttırmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, cetuximab rekürren/metastatik SCCHN’de yüksek hastalık stabilizasyon oranları sağlamak ve raş-yanıt ilişkisi gözlenmektedir. İlk sıra tedavide kemoterapiye eklenmesi etkinliği arttırmakta, ikinci sıra tedavide de platin direncini geri döndürmektedir. Lokal ileri hastalıkta ise radyoterapiye cetuximab eklenmesi etkinliği arttırmakta, toksisiteyi ise artırmamaktadır. Lokal ileri hastalıkta indirekt karşılaştırmalara göre cetuximab+radyoterapi, bugünün standardı olan kemoradyoterapiden daha üstün gibi görünmesine karşın ikisini karşılaştıran bir fazIII çalışma bulunmamaktadır.

Diğer anti-EGFR monoklonal antikolar olarak EMD 72000 (martuzumab), h-R3, ABX-EGF (panitumumab) ve MDX-447 ile ilgili faz I ve faz II çalışmalar devam etmektedir.

### Prediktif Faktörler

Baş-boyun tümürlü hastalarda hedefe yönelik tedavilerin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla prediktif faktörler araştırılmıştır. Anti-EGFR tedavilerde EGFR ekspresyon düzeyi ile yanıt arasında bir ilişki bulunmazken, raş varlığı ve şiddeti ile yanıt arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda EGFR tirozin kinaz domaininde mutasyonların var-

lığı ile yanıt arasında ilişki olduğu bilinirken, baş boyun tümörlü hastalarda benzer bir spesifik mutasyon-yanıt ilişkisi bildirilmemiştir. Ancak yakın dönemde yayınlanan iki çalışma bu konuya farklı bir boyut kazandırmıştır. İlk çalışma Kore'den bildirilmiş olup, bu çalışmada baş boyun tümörlü hastaların patoloji materyallerinde %7.3 oranında ekson 19 mutasyonu (E746\_A750del) saptamışlardır. Ancak bu hastalar herhangi bir anti-EGFR tedavi almadıklarından bu mutasyonun varlığının yanıt üzerine etkisi bilinmemektedir (47). İkinci çalışma ise Gefitinib Expanded Access Program kapsamında gefitinib kullanan SCCHN'lü, hastalarda gerçekleştirilmiştir. Toplam 11 hastanın ikisinde (%18.2) del747-T751 mutasyonu saptanmış ve mutant olan hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin non-mutant gruba göre anlamlı oranda daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla 7.7 vs 2.9 ay ve 12.1 vs 5.7 ay) (48).

### Anti-anjiyogenik Tedaviler

Baş boyun tümörlü olguların doku örneklerinde yüksek oranda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptör-2 (VEGFR-2) ekspresyonunun gözlendiği ve bu ko-ekspresyonun artmış tümör proliferasyonu ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (49, 50). Ayrıca anti-EGFR tedavilere direnç gelişmesinin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte prelinik modellerde tümör hücreleri tarafından VEGF salınımının EGFR inhibisyonu etkiyi engellediği gösterilmiştir (51, 52). Bu bulgulara dayanılarak özellikle anti-anjiyogenik ajanlarla anti-EGFR ajanların kombine kullanıldığı araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Vokes ve ark. (53) faz I/II çalışmada rekürren/metastatik SCCHN'lü olgularda bir anti-VEGF monoklonal antikor olan bevasizumab ile erlotinib kombinasyonunun etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmanın faz I kısmının sonucu olarak bevasizumab 15 mg/kg 3 haftada bir ve erlotinib 150 mg/gün uygulamasının tolerabl olduğu saptanmıştır. Çalışmanın faz II kısmında ise 48 olguya bevasizumab 15 mg/kg ve erlotinib 150 mg/gün uygulanmış ve 2 (%4.2) olguda tam yanıt, 5 (%10.4) olguda da kısmi yanıt elde edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım, median sağkalım ve 1-yıllık sağkalım oranları sırasıyla 3.8 ay, 6.8 ay ve %25 olarak bulunmuştur. En sık izlenen toksisite ciltte raş (grade 3 %6) olup bunu di-

yare (grade 3 %4) takip etmiştir. Bu çalışmanın sonuçları erlotinibe bevasizumab eklenmesinin tek başına erlotinibe oranla yanıt oranını arttırdığını, toksisitenin ise artmadığını ortaya koymuştur. Evre III-IV SCCHN'lü hastaların alındığı iki faz II çalışmada (radyoterapiye dosetaksel ve bevasizumab eklenmesi ve radyoterapiye cisplatin, 5-FU ve bevasizumab eklenmesi) bevasizumabın etkinliği araştırılmaktadır.

Bunun dışında bir anti-VEGF-A antikor olan 2C3, VEGFR ve EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan ZD6474 ve AEE788 ile ilgili prelinik çalışmalar sürmektedir.

Sonuç olarak, son dekatta cerrahi tekniklerde ve radyoterapi alanındaki gelişmeler, konkomitan kemoradyoterapinin devreye girmesi, kemoterapi ve destek bakımdaki gelişmeler SCCHN tedavisinde anlamlı düzeyde yol katedilmesini sağlamıştır. Ancak özellikle rekürren/metastatik hastalıkta elde edilen başarı sınırlı olup, bu grup olgularda hastalık agresif seyrini sürdürmektedir. Hastalığın biyolojisi de dikkate alındığında hedefe yönelik tedaviler bu alanda ümit vaat etmektedir. Gerek kemoterapötik ajanlarla ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında etkin ve tolerabl olmaları, gerekse kendi içlerinde kombine uygulama avantajlarının olması hedefe yönelik tedavi ajanlarını pek çok araştırmannın ilgi odağı haline getirmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, et al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2:37, 2002.
2. 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.
3. Awada A, Lalami Y. Molecular markers, molecular-targeted therapies and taxanes: how to integrate the progress into clinical research and practice for the management of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 17: 209-211, 2005.
4. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 10: 2659-2665, 2006.



5. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17:418-424, 2005.
6. Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 56: 2488–2492, 1996.
7. Jeon GA, Lee JS, Patel V, et al. Global gene expression profiles of human head and neck squamous carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 112:249–258, 2004.
8. Chen YJ, Lin SC, Kao T, et al. Genome-wide profiling of oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 204:326–332, 2004.
9. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2: 127–137, 2001.
10. Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, Twardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 78: 1284–1292, 1996.
11. Santini J, Formento JL, Francoual M, et al. Characterization, quantification, and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 13: 132–139, 1991.
12. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 11: 1873–1878, 1993.
13. Grandis JR, Twardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 53: 3579–3584, 1993.
14. Grandis JR, Twardy DJ, Melhem MF. Asynchronous modulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor protein expression in progression of premalignant lesions to head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 4: 13–20, 1998.
15. Shin DM, Ro JY, Hong WK, Hittelman WN. Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 54:3153–3159,1994.
16. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6: 963–968, 1953.
17. Choong NW, Cohen EE. Epidermal growth factor receptor directed therapy in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 57: 25-43, 2006.
18. Di Gennaro E, Barbarino M, Bruzzese F, et al. Critical role of both p27KIP1 and p21CIP1/WAF1 in the antiproliferative effect of ZD1839 ('Iressa'), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in head and neck squamous carcinoma cells. *J Cell Physiol* 195:139–150, 2003.
19. Magne N, Fischel JL, Dubreuil A, et al. Influence of epidermal growth factor receptor (EGFR), p53 and intrinsic MAP kinase pathway status of tumour cells on the antiproliferative effect of ZD1839 ("Iressa"). *Br J Cancer* 86:1518–1523, 2002.
20. Matheny KE, Barbieri CE, Sniezek JC, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor signaling decreases p63 expression in head and neck squamous carcinoma cells. *Laryngoscope* 113:936–939, 2003.
21. Schmidt-Ullrich RK, Mikkelsen RB, Dent P, et al. Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene* 15: 1191–1197, 1997.
22. Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res* 8: 885–892, 2002.
23. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20: 2240–2250, 2002.
24. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 20:4292–4302, 2002.
25. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally welltolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20: 3815–3825, 2002.
26. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 21: 1980-1987, 2003.
27. Wheeler RH, Jones D, Sharma P, et al. Clinical and molecular phase II study of gefitinib in patients (pts) with recurrent squamous cell cancer of

- the head and neck (H&N Ca). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 [Abstract 5531].
28. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 290: 2149–2158, 2003.
  29. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21: 2237–2246, 2003.
  30. Cohen EE, Kane MA, List MA, et al. Phase II trial of gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 11: 8418-8424, 2005.
  31. Bel'on J, Irigoyen A, Rodr'iguez I, et al. Preliminary results of a Phase II study to evaluate gefitinib combined with docetaxel and cisplatin in patients with recurrent and/or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 [Abstract 5563].
  32. Cohen EE, Haraf DJ, Stenson KM, et al. Integration of Gefitinib (G), into a Concurrent Chemoradiation (CRT) Regimen Followed by G Adjuvant Therapy in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer (HNC)—a Phase II Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 [Abstract 5506].
  33. Gustin D, Haraf DJ, Stenson K, et al. Treatment of advanced head and neck cancer with induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy with reduced radiation dose. *J Clin Oncol* 2004, 22 [Abstract 5546].
  34. Pollack VA, Savage DM, Baker DA, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine phosphorylation in human carcinomas with CP-358,774: dynamics of receptor inhibition in situ and antitumor effects in athymic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 739–748, 1999.
  35. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 19: 3267–3279, 2001.
  36. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multi-center 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* 22: 77–85, 2004.
  37. Kim ES, Kies M, Sabichi A, et al. Phase II study of combination cisplatin, docetaxel and erlotinib in patients with metastatic/recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 [Abstract 5546].
  38. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 7: 1204-1213, 2001.
  39. Pfister DG, Aliff TB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiation therapy (RT) for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer (SCCHN): Preliminary evaluation of a new combined-modality paradigm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22 [Abstract 1993].
  40. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-578, 2006.
  41. Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer* 2006, (Epub Ahead of Print).
  42. Burtneß BA, Li Y, Flood W, Mattar BI, Forastiere A. Phase III randomized trial of cisplatin + placebo versus cisplatin + C225, a monoclonal antibody directed to the epidermal growth factor receptor: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 23: 8646-8654, 2005.
  43. Vermorken JB, Mesia R, Vega-Villegas ME, et al. Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R&M SCCHN) (EXTREME) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 [Abstract 5537].
  44. Kies MS, Arquette MA, Nabell L, et al. Final report of the efficacy and safety of the anti-epidermal growth factor antibody Erbitux (IMC-C225), in combination with cisplatin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to cisplatin containing chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 [Abstract 925].
  45. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Cetuximab (C225) plus cisplatin/carboplatin is active in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) progressing on a same dose and schedule platinum-based regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 [Abstract 900].
  46. Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN):

- results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22 [Abstract 5502].
47. Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al. Somatic mutations of EGFR gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 11:2879–82, 2005.
  48. Murray S, Linardou H, Razis E, et al. Screening for EGFR mutations in patients with head and neck cancer treated with gefitinib on a compassionate-use program: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *ESMO 2006 (Abstr 578 PD)*.
  49. Caponigro F, Formato R, Caraglia M, et al. Monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor with a focus on head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 17: 212-217, 2005.
  50. Kyzas PA, Stefanou D, Batistatou A. Potential autocrine function of vascular endothelial growth factor in head and neck cancer via vascular endothelial growth factor receptor-2. *Mod Pathol* 18: 485-494, 2005.
  51. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic 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, 2006.
  52. Vioria-Petit A, Crombet T, Jothy S, et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res* 61: 5090–5101, 2001.
  53. Vokes EE, Cohen EE, Mauer AM, et al. A phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 [Abstract 5504].

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

35340 İnciraltı

İZMİR

Tel: (0.232) 412 48 02

Faks: (0.232) 278 94 95

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