Derleme/Review
Makale Dili "Türkçe"/Article Language "Turkish"

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Akciğer kanseri tedavisinde farmakogenomik

Pharmacogenomics in lung cancer treatment

Nil KILIÇ[1], Demet CANSARAN-DUMAN[1]

ÖZET

Günümüzde akciğer kanseri erkeklerde en sık rastlanan ve ölümle sonuçlanan kanser tipleri arasında birinci sırayı almaktadır. Hastalığın tedavisine yönelik çalışmalarda en güncel ve önemli ivme insan genom yapısının belirlenmesi ve tümör biyolojisinin anlaşılması ile olmuştur. Farmakogenomik, tümör bağımlı gen mutasyonlarını inceleyerek ilacın hangi hastada hangi oranda daha etkili olacağını belirler. Farmakogenomik'e dayanan yöntemler ile direkt hastalığa yönelik kişiye spesifik tedavi yöntemleri uygulanarak en az yan etki ile hastayı iyileştirme yoluna gidilmektedir. Bunun yanında kişilerdeki gen mutasyonları detaylı incelenerek tümöre karşı ilaç duyarlılığının belirlenebilmesi tedavi seçiminde ve sonucunda çok önemli rol oynamıştır. Bu derleme kapsamında akciğer kanserinin tedavisinde hastaya özel tedavi yöntemine dayalı farmakogenomik uygulamaları ve hastalığın seyrine etkisi araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, farmakogenomik

ABSTRACT

Lung carcinoma is the most common cause of cancer-related death in men among other cancer types in last years. The most recent and significant step in the treatment of the disease is the determination of the human genome structure and understanding of tumor biology. Pharmacogenomics examines tumor-dependent gene mutations to determine in which patient the drug will be more effective. Personalized treatments that are specified directly to disease by using pharmacogenomics methods are applied to cure patients with minimum side effects. Also, determining sensitivity of drug against tumor by examining gene mutations in patients plays a crucial role in selection and outcome of treatment. Patient-specific pharmacogenetic applications in lung carcinoma treatment and their effects on prognostic of disease were reviewed in this study.

Key Words: Lung cancer, pharmacogenomic

[1]Ankara Universitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

İletişim / Corresponding Author : Demet CANSARAN-DUMAN
Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü Merkez Laboratuvarı Tandogan Ankara - Türkiye
Tel : +90 533 344 47 44 E-posta / E-mail : dcansaran@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 11.11.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 29.11.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.21703

Kılıç N, Cansaran-Duman D. Akciğer kanseri tedavisinde farmakogenomik.
Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(2): 175-184

GİRİŞ

Özellikle son yıllarda tedavi modeli olarak hedefe yönelik ilaç kullanılması ile birlikte farklı hastalık türlerinin yeterli derece de tedavide etkili olup olmadığına yönelik araştırılmalar hız kazanmıştır. Bilim dünyasında, ilaç yanıtında genlerin ve gen ürünlerinin rol aldığının saptamasının ardından farmakogenetik ve farmakogenomik terimleri kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle kanser türlerinde ve düşük sağ kalım oranına sahip akciğer kanserinde etkin ve hızlı tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derleme kapsamında akciğer kanserine yönelik tedavi yöntemlerinde genetiğe dayalı yöntemlerin tedavi sürecinde nasıl kullanıldığına ilişkin bilgiler sunulmaktadır.

Farmakogenetik ve Farmakogenomik

İlacın kullanımı ve kullanım sonrası etkinliğinin belirlenmesine dayalı yapılan araştırmalar sonucunda her bir ilacın farklı bireylerde farklı etki gösterdiği anlaşılmıştır. Bir ilacın etkinliği bir popülasyonun %50'sinde gösterdiği dozla ifade edilmektedir. Kişiye özel farklı bulguların oluşmasının sebebi her bireyin kendine özgü farmakogenetik profili olması esasına dayanır. Bireyselleştirilmiş tıp olarak da ifade edilen farmakogenetik biyokimyasal genetiğin özel bir alanı olup genetik temelli ilaca yanıt değişikliklerini inceleyen bir alandır. Farmakogenomik temelli ilaçların etkinliği genlere bağlı değişiklikler sonucu oluşan farklılığın tespitine yönelik araştırmaları hedefler. Bu bilim dalı insanoğlunun farklı genetik kodlanması sonucu her insana farklı tedavi etkeninin bulunabilmesi şansı vermektedir. Farmakogenomik, tedavide kullanılan etken maddenin vücuttaki hedef hücreleri etkileyebilmesinde görev yapan proteinleri ve hücre içinde bu etken maddelerle etkileşen proteinleri, ilacın vücuda etkilerini, farmakokinetik ise ilacın metabolize edilmesi ve uzaklaştırılmasını kısaca vücudun ilaca olan etkisini araştırır. Farmakokinetik değiştiğinde ilacın vücuttaki etkisi değişime uğrar, bu durumda etken maddenin vücutta yıkılmasında gerekli enzimlerin genetik olarak farklı kodlanması maddenin etkinliğini değiştirmesine dayalı olması ile açıklanabilir. Örneğin, etken maddenin yıkılmasında gerekli enzimlerin eksikliği, etken maddenin daha az atılarak etkinliğinin artmasına sebebiyet vermektedir. Bu durumda bir ilacı iki farklı hasta aldığında biri iyileştiği halde diğerinde toksik etki yapabilmektedir. Farmakodinamik açısından ilacın vücutta metabolize olması, atılması, yani etken maddenin kandaki düzeyi önemli olmamakla beraber etken maddenin etkileme mekanizmasındaki faktörler (bağlandığı reseptör ve/veya enzim) önemlidir. Örneğin etken maddenin bağlandığı reseptörlerde eksiklik var ise ilacın etkinliğinde azalmadan söz edilebilir bu da ilaca direnç gerçekleştiği anlamına gelmektedir.

Farmakogenomik Tarihçesi ve Klinikteki Önemi

Famakogenetik terimi ilk defa, 1959'da Friedrich Vogel adlı bilim adamı tarafından ilaç etkileşiminin genetik farklılıklara göre değişim gösterdiğini belirlemesi ile ortaya çıkmıştır (1). Farmakogenomik teriminin ise ilk kez 1998 yılında literaturdeki yerini aldığı belirtilmiştir (2). İlerleyen yıllarda bazı ilaçların vücuttaki metabolizmalarının kişiler arasında degişiklik göstermesi ile bu alandaki çalışmalar başlamıştır. Sonrasında 1990-2003 yılları arasında yapılan insan genom projesi ile farmakogenetik alanında yapılan çalışmalar daha da hız kazanmıştır. Son yıllarda ise insan kanser genomundaki somatik gen mutasyonlarının (mikrosatelitler, delesyon veya DNA segment kayıpları gibi) ortaya konulması yapılan çalışmalara ışık tutmuştur.

Farmakogenomik klinikte iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi hastaları ilaç kullanımı sonrasında tedavi edilebilir ya da edilemez olarak ayırmaktır. İkincisi ise kullanılan ilacın hangi hastaya hangi dozda toksik etkiye sebep olabileceğini belirleyebilmektir. Bu iki farklı yaklaşımla hastalar için tedavinin en başında en etkili tedavi modeli seçilmiş olmaktadır. Bir ilaç verilmesi ve bu ilacın

en etkili, en az toksik etki yapacak şekilde seçimi ile tedavinin daha başarılı olması öngörülmektedir. Bunun yanında bir ilacın hastayı tedavi etmesinin yanı sıra kullanım sonrası ilacın toksik etki gösteriyor olması sonucu bu tür hastalarda verilen ilacın kullanım dozunda azaltmaya gidilebilecektir. Farmakogenetik ve farmakogenomik çalışmalar ile birlikte özellikle kanser hastalarında hastaların genotip ve fenotipine bağlı olarak tedavi modelleri seçilmektedir. Bütün hastaların genetik kanserleşme süreçlerinin farklı olması sebebiyle hastalardaki tümörler de farklı genetik degişim setine sahiptir. Hastalardaki tümör bulguları histopatolojik olarak benzer olsa da tedavi yanıtları ve davranışları farklı olmaktadır. Bu nedenle her kanser türü için etkinliği belirlenmiş kişiye özel tedavi yöntemi uygulanması öngörülmektedir.

Akciğer Kanseri

Akciğer parankimi ve bronş ağacı hücrelerinin normal dışı kontrolsüz çoğalması ile oluşan tümöre akciğer kanseri denir (Şekil 1). Akciğer kanseri ileri seviyelere ulaşana kadar hastada belirli bir şikâyete yol açmamaktadır. Akciğer dokusunun içinde ağrı hissini beyne taşıyan lifler olmaması nedeni ile kanser belli büyüklüğe ulaşana kadar hastada neredeyse hiçbir şikayet oluşturmayabilmektedir. Bu gizli davranış, akciğer kanserini ölümcül kanser tiplerinden biri yapan önemli bir faktördür. Oluşan kitle öncelikle bulunduğu ortamda büyür, daha sonra lenfatik ya da kan yolu ile yayılmaya metastaz yapmaya başlamaktadır. Metastaz öncelikle beyin, kemik dokular, karaciğer ve böbrek üstü bezlerine olmaktadır. Kanser hastalarının kaybedilme nedenlerinin başında metastazlar gelmektedir. Örneğin lenfatik metastaz yapmamış olgularda (Evre I-IIa) cerrahi yapılmış olgularda sırası ile beş yıl sağ kalım %72 ve %40, akciğer tümör çapı 3 cm den büyük ve hilus bölgesi lenf noduna metastaz yapmış tam cerrahi yapılmış olgularda (Evre IIb) bu oran %23-30 arasında değişmekte, mediasten lenf nodu metastazı yapmış (Evre IIIa) hastalarda ise %4'e kadar düşmektedir (3).

Akciğer kanserleri malign epitelyal tümörler,



Şekil 1. Akciğer tümörü

akciğer zarının kanserleri ise malign mezotelyoma şeklinde örneklendirilebilirler (Tablo1) (4). Akciğer kanseri başlıca küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca neuroendokrin kökenli olanlar olmak üzere bir alt grubu da vardır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tipleri; skuamoz (yassı) hücreli kanser, adeno kanser, büyük hücreli kanser şeklindedir. Hastanın klinik seyri açısından en iyi sonuçlar aynı evreler için skuamoz hücreli kanserde alınmaktadır. Daha sonra adeno kanser ve büyük hücreli kanser gelmektedir. Özellikle büyük hücreli akciğer kanseri çok agresif bir tümördür ve genellikle üçte ikisi periferik lokalizasyonludur. Adeno kanserin ise adenoskuamoz ve bronkioalveolar kanser alt tipleri vardır. Küçük hücreli akciğer kanseri ise erken dönemde kan yolu ile metastaz yapabilir ve sıklıkla santral yerleşimlidir. Bu hücre tipi saptandığında sıklıkla ileri evrede ya da kalp ve büyük damarlara direkt yayılım yapmıştır ve hasta ameliyat şansını yitirmiş olmaktadır. Nefes borusu içindeki mukozanın nöro endokrin kökenli tipleri ise küçük hücreli, büyük hücreli kanser tipleri (kötü prognoza sahip) ayrıca karsinoid tümör (iyi prognoza sahip) olmak üzere üç tipten oluşur. Karsinoid tümörler ise tipik ve atipik olmak üzere iki farklı tipten oluşmaktadır.

Akciğer kanserinin progresyonunu hücre zarındaki reseptör aktivitesi ve hücre içi sinyal iletim yolları belirlemektedir. Bu sinyaller hücrenin anjiyogenez, mortalite, adezyon ve apoptozunu düzenler (5, 6). Akciğer kanser hücresindeki spesifik moleküler anormalliklerin henüz tam olarak ortaya çıkarılamaması kanserli hastaların uzun dönem sağ kalımındaki ipuçlarında eksiklikler yaratmaktadır.

Hastalık oluşumunda tütün kullanılması, radon veya asbest gibi çevresel kirleticilerin solunması ve kalıtımsal genetik faktörler de akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Hastalık oluşumunda sürekli olarak karsinojen maruziyeti sonucu genetik materyal de zarar görmektedir. Hücrenin kanserleşmesi hücre çoğalmasını kontrol eden genlerdeki değişiklikler ile gerçekleşir. İki ana gen sınıfını hedef alan mutasyonlar vardır. Bunlar dominant onkogenler (hücre çoğalmasını uyaran genler) ve resesif onkogenler (tümör baskılayıcı genler) şeklindedir ve

Tablo 1.

I. MALIGN EPITELYAL TUMORLERI							
A. Skuamöz hücreli (epidermoid-Yassı hücreli) karsinom *Spindle hücreli karsinom (variyant)	**B. Adenokarsinom** *Asiner adenokarsinom *Papiller adenokarsinom *Bronkio-alveoler karsinom *Mukus formasyonlu solid karsinom	**C. Küçük hücreli karsinom** *Oat cell (yulaf hücreli) karsinom *İntermediate hücre tipli karsinom *Kombine hücre tipli karsinom	**D. Büyük hücreli (large cell) karsinom** *Dev hücreli (giant cell) karsinom *Clear cell karsinom	**E. Adenoskuamöz karsinom**	**F. Karsinoid tümör**	G. Bronşiyal Gland karsinomlar *Adenoid kistik karsinom *Mukoepidermoid karsinom	H. Diğerleri
II. MALİGN MEZOTELİOMA							
III. DEĞİŞİK (ÇEŞİTLİ) MALİGN TÜMÖRLER							
A. Karsinosarkom	**B. Pulmoner blastoma**	**C. Malign Melanoma**	**D. Malign lenfoma**	E. Diğerleri			

hem küçük hücreli hem de küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde bulunabilir. Kronik kanserojen hasarı, hücrelerin artışında rol oynayan c-myc, ras isimli onkogenlerin aktive olması ya da Rb, p53 adıyla anılan tümör baskılayıcı genlerin inhibe edilmesi sonucu oluşabilir. Hücrelerin çoğalmasını kontrol eden genlerde oluşan hasar akciğer kanseri oluşumundaki temel nedendir. Yapılan çalışmalar proto-onkogen olarak adlandırılan genlerin kanserojen uyarısı ile onkogen haline dönüşerek, karsinogenezdeki etkinlikleri belirlenmiştir. Küçük hücreli kanserlerde özellikle c-myc ve Rb, küçük hücreli dışı kanserlerde ise RAS ve p16 genlerinde mutasyon vardır. Kanser ile etkin hale gelmiş başlıca altı çeşit onkogen vardır. Bunlar; ras grubu *Hras, Kras, Nras* ve myc grubu *Nmyc, Cmyc, Lmyc*'dur (7).

Akciğer Kanserine Yönelik Tedavi Yöntemleri

A) Akciğer Kanseri Tedavisinde Geleneksel Yöntemler

Akciğer kanseri lenfatik metastaz ve uzak metastaz yapmamış, yani erken evrelerde saptanmış ise en iyi sağkalıma sahip tedavi yöntemi cerrahidir. Bu yöntem için hastanın ameliyatı tolere edebilmesi gerekmektedir. Ayrıca kemoterapi ve kemoradyoterapi diğer tercih edilen yöntemlerdir. Lenf nodu yayılımı saptanmış olgularda kanserin lenf nodu yolu ile venöz sisteme geçişini engellemek için önce kemoterapi daha sonra cerrahi, ardından tekrar kemoterapi yapılabilmektedir. Akciğer kanseri hücre tipine göre, etki/yan etki profilleri göz önünde bulundurularak kombine kemoterapi protokolleri oluşturulmaktadır.

Kemoteropatik Ajanlar

DNA yapısındaki bazlara kovalent bağlanarak ve DNA fonksiyonlarını bozarak etki gösteren sisplatin, küçük hücreli akciğer kanserinin kombine tedavisinde seçkin bir ilaçtır. Bunun yanında böbrek üzerine olan yan etkileri (nefrotoksisite) ayrıca ciddi bulantı yapıcı etkisi vardır. İşitme ve sinir sistemi üzerinde yan etkileri bulunmaktadır. Karboplatin, siklofosfamid, ifosfamid, vinka alkoloidleri, mitomisin C, etaposid, metotreksat ve buna benzer ilaçlar diğer kamoterapotik ajanlardır. Bu ajanların özellikle kemik iliği baskılayıcı etkisi ile enfeksiyona duyarlı hale gelme ve anemi gibi ciddi yan etkileri dışında saç dökülmesi gibi psikolojik problem oluşturan yan etkileri vardır. Gemsitabin bu ajanların en yenisi olarak tedavide yer almaktadır. Gemsitabin DNA'ya eklenerek DNA zincir terminasyonuna ve aynı zamanda apoptozuna yol açar. Hücre siklusunda S fazına özgü bir ilaçtır ve sisplatin ile kombinasyonu etkinliğini artırmaktadır (8-10).

B) Akciğer Kanseri Tedavisinde Hedefe Yönelik Yaklaşımlar

Klasik tedavi modelinde kanser histopatolojik tipine göre standart bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Seçilen tedavi yöntemi belirlenen kanser genetiği yapısı ile uyumlu değil ise; hasta bu ilacın kanserli hücreleri etkileyebilme süresi içinde hem ilacın yan etkisine maruz kalabilmekte hem de tedavi edilmediği bu sürede kanser kan veya lenf yolu ile vücuda yayılarak hastanın beklenen zamandan önce kaybedilmesine neden olmaktadır. Hedefe yönelik tedavi yöntemlerinde kanser hücresi incelenerek saptanan gen mutasyonlarına göre kişiselleştirilmiş tedavi yapılabilmektedir (5, 11). Hedefe yönelik kanser tedavisinde önemli gereklilikler ve hususlar, yeterli zaman ve bütçenin olmasıdır. Akciğer kanseri hastalarında var olan risk skorlamasına göre qRT-PCR tekniği ile 14 genin ifade seviyesindeki farklılaşma sonucuna bağlı olarak hastaların ölüm oranları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Örneğin gen ifade seviyesi (1-100 arasında değişen) 25 olan erken evre bir akciğer kanserinde, beş yıllık mortalite ortalama %50 olarak belirtilmiştir (12). Fakat akciğer kanserinin tedavisinde kişiselleştirilmiş tedavi yöntemi dünyada yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bir diğer sorun olarak bilinen EGFR mutant hastalar ya da ALK translokasyonu olan hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilse de bu mutasyonu gösteremeyen kanser hastaları için acil olarak yeni mutasyonlara yönelik tedavi modelleri geliştirilmesi gereklidir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Protein fosforilasyonu yapan tirozin kinaz, protein kinaz ailesinde yer alan bir enzimdir. Tirozin kinaz, proteinlerde bulunan tirozin kalıntılarına ATP'den gelen fosfat grubunu aktarır. Bu aktarma ile hücre içinde bir sinyal oluşur ve bu oluşan sinyaller apoptoz ve hücre çogalması gibi olayları kontrol etmesiyle burada oluşan sinyal degişimleri kanser oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

Tirozin kinazların aktivitelerinin artışı kanser oluşumunu arttırdığının belirlenmesi sonucu bu tirozin kinazların aktivitelerinin engellenmesi ile hastalığın tedavisinin mümkün olabilecegi öngörülmüştür ve çalışmalar bunun üzerine odaklanmıştır. Etkinliği gösterilen İmatinib mesilat ilk tirozin kinaz inhibitörü (TKI)'dür (13).

Küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri olan sunitinib, sorafenib ve pazopanib de renal hücreli kanser tedavisinde vasküler endotelyal faktör reseptörlerini inhibe edilmesinde sıklıkla kullanılırlar. Erlotinib ve Geitinib'de küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılan EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine örnektir. Tirozin kinazların ErbB ailesinin bir parçası olan epidermal büyüme faktörü reseptörü hücredeki proliferasyon ve apoptozu düzenleyen sinyallerin iletim yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörüdür (14). Bu transmembran reseptörleri hücre yüzeyinde monomer olarak bulunur ve hücre dışı sinyallerle etkileşim kuruldugunda bu reseptörler aktive olurlar. EGFR ligandları olarak bilinen epiregulin ve TGFα'dır. Aktif olmayan durumda EGFR bloke olmuştur ve dimerize olamazlar. Bunun sebebi hücrenin dış kısmında bulunan dimerizasyon kolları katlanma şekilleri nedeni ile molekülün yüzeyinde görünmezler. Ligandlar ile gerçekleşen baglanma uyumu olması gereken degişiklikleri aktive eder ve molekülün hücre dış kısmının açılması ile dimerizasyon kolları ortaya çıkar. Bununla birlikte dimerizasyon gerçekleşir ve EGFR'nin bir başka EGFR ile birleşmesi homodimerizasyon olarak adlandırılır. Bir başka EGFR (örnegin Her2 ya da Her3) daha katılırsa bu sürece heterodimerizasyon denir ki bu da reseptörün dimerizasyonun aktive olması anlamına gelmektedir. ATP'den bir fosfat gurubunun reseptörün sitoplazmik kuyruğundaki tirozin kinaz kalıntılarına transfer olması ile aktif hale gelir. Reseptörün aktivasyonu dimerizasyon sürecinde açılması ATP'nin reseptöre girmesi ve kinazın, kinazın fosfat transfer etmesine izin verilmesidir. epidermal büyüme faktörü reseptörünü inhibe etmek için ATP tutan açıklığa bağlanmak için ATP ile yarışan küçük bir molekül oluşturmaktır. Bununla reseptörün kinaz aktivitesi inhibe edilir. Gefitinib ve Erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri bu tedavi yöntemini geliştirmenin temelini oluşturur.

Yapılan çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanserli (NSCLC) hastaların bu TKI'lerle tedavisinde olumlu sonuçlar alınmamıştır fakat bir düşük seviye hastalarda olumlu yanıtlar alınmıştır. 2004 yılında bu tedavilere yanıt veren hastaların, kinazın ATP bağlayan bölgesinde yerleşmiş ve aktivasyona neden olan mutasyonların oldugu belirtilmiştir (15, 16). Aktive olmuş EGFR mutantlarındaki kinaz aktiviteleri normal EGFR moleküllerinden daha fazladır. Bu yaklaşım ile belirtilen EGFR mutantları dimerizasyona daha yatkındır (17). Ayrıca tirozin kinaz inhibitörleri, VEGF salınımını azaltarak akciğer kanserini besleyen damarlanmanın azalmasına ve bu nedenle akciğer zarları arasında sıvı birikimine yol açarak nefes darlığı oluşumuna yol açan durumu da engelleyebilir. VEGF bir disülfid-bağlı dimerik bir glikoprotein olup moleküler ağırlığı 34-45 kD, en yaygın tipleri ise VEGF 121 ve VEGF 165'dir. Öne sürülen moleküler mekanizmalar lokal vasküler geçirgenliğe ve anjiyogenez ile tümör hücresi büyümesinin uyarılması artışı, tümör hücreleri tarafından üretilen ve VEGF tarafından uyarılan Fms benzeri tirozin kinaz reseptörü (FLT-1) yoluyla damar sıvı geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir. FLT-1 VEGF reseptörlerinin bu uyarısı ile malign tümör hücrelerinin anjiogenez ve vaskulogenez de önemli rol oynamaktadır (18).

EGFR İnhibitörleri

Hedefe yönelik tedavi modellerinin en başarılı olanlarından biri epidermal büyüme hormon reseptör blokajı yapanlardır. Bu blokajı tirozin kinaz inhibitörleri yapar ve hücre içi EGFR kinaz domeinine ATP ile yarışmalı olarak bağlanırlar (19). Anilin kinazolin olan Gefitinib ve bir kinazolin türevi olan Erlotinib EGFR için spesifiktir. Amerika da ilk defa 2003 yılında üçüncü seçenek olarak platin bağlı kemoterapi kullanımına başlanmıştır ve son yıllarda ilk akla gelen seçenek tek başlarına veya platin-bazlı kemoterapi ile kombine olarak tedavide kullanılmıştır. Bunun yanında kurtarıcı tedavi olarak ileri evre akciğer kanserinde birlikte kullanılmışlardır (15, 20).

2011 yılında Bria ve ark.larının gerçekleştirdiği bir çalışmada ilk tedavi seçeneği olarak tirozin kinaz inhibitörlerinin EGFR+ olan hastalarda standart klasik tedavi yöntemlerine göre sağ kalım oranları aynı kalsa da ilacın toksisite oranında önemli derece de farklılık saptanmıştır (21). İlaç yanıtı EGFR (+) olan hastalarda klasik kemoterapiye (%47) oranla tirozin kinaz inhibitörlerinde (%71) çok daha yüksek bulunmuştur. Diğer dört çalışmada tirozin kinaz inhibitörlerinin sağ kalım oranlarında standart tedavi yöntemlerine göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır (22-25).

Anaplastik Lenfoma Kinaz Gen Translokasyonu

Günümüze kadar Tirozin kinaz reseptörü olan ALK'nın ligandları bilinmemektedir. Bunun mutasyona uğrayıp EMLK4 geni ile yaptığı füzyonda onkojenik bir gen haline dönüşür. Bu enzim ilk defa anaplastik büyük hücreli lenfomada t(2:5)(p23;q35) kromozom parçalarının birbirlerine yapışıp yeni kromozom anomalileri oluşturmasından kaynaklanan kimerik protein olarak keşfedilmiştir. Bu mutasyon sonucu KHDAK'ın alt grubunda non-skuamoz tümörlerin %2 ile %7'sini oluşturur. ALK da tirozin kinaz kodlayan domein ile EML-4 de bulunan dimerizasyon domeininin birleşmesi ile tirozin kinaz aktivasyonu gerçekleşir ve füzyon proteini üretilir. Bu füzyon genidir ve bu genin transkripti gerçekleştikten hemen sonra dimerizasyon gerçekleşir ve yeni protein aktive olur. Normal ALK reseptörü hücre zarında bulunur ve aktifleşebilmesi için liganda ihtiyacı vardır. Yeni oluşan mutant ALK proteini ise ligand olmadan sitoplazmada aktifleşebilmektedir. Krizotinib bir ALK tirozin kinaz inhibitörüdür ve %57 oranında pozitif cevap ile birlikte %33 stabil hastalık göstermiştir (26). Krizotinib, ALK düzenlenmesine sahip hastaların sigara maruziyetleri yoktur. Ayrıca yaş olarak genç hastalarda görülmüştür. Tümörlerin histolojik özelliği adenokarsinom olarak belirtilmiştir (27).

ROS 1

NSCLC hastalarındaki ALK genlerinin yeniden düzenlenmelerinde olduğu gibi ROS-1'de de genlerin yeniden düzenlenmesi gözlemlenmiştir. Belirgin klinik özellikteki NSCLC hastalarının alt gruplarında tespit edilmiştir. Krizotinib NSCLC hastalarındaki ROS1 genlerinin yeniden düzenlenmesiyle erken klinik aktivite sergiler (28). Ayrıca ROS1 tümörleri üzerinde Krizotinib etkisi umut verici olduğu belirlenmiştir (29).

Hedefe Yönelik Tedavide Karşılaşılan Problemler

Hastalığın tedavisinde erken evrelerde cerrahi müdahalenin tedavinin başarısı için kaçınılmazdır. Hedefe yönelik tedavi kapsamında esas odaklanılan nokta ileri evre kanser hastaları içindir. Hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedaviler her ne kadar başarılı olmuşsa da bu hastalarda da ölümcül sonuçlanan ilaç direnci gelişmesi ve zaten ileri evre olan hastalarda progresyon önemli bir sorun teşkil etmektedir (30). Yapılan çalışmalarda EGFR+ hastalarda tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastaların tedavi başlangıcından 10-16 ay sonra %60-70 oranında ilaç direnci geliştiği saptanmıştır (25). Rezistansa yönelik çalışmalarda ikincil gen mutasyonu gelişerek birinci kuşak TKI'lara direnç oluşmakta bu nedenle ikinci ve hatta üçüncü kuşak TKI'lar bu hastalarda kullanılabilmektedir (31-33). EGFR mutasyonuna yönelik kullanılan TKI'lere rezistans gelişmesinde hastaların yarısında T790M

amino asit değişikliği ile ilaç farklı bir ATP bağlanma bölgesine yapışması söz konusu olmaktadır.

Hedefe Yönelik Tedavide Yeni Moleküler Anomaliler

FGFR1 Gen Mutasyonu

Potansiyel moleküler anomaliler üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir. Şu anda en geçerli ilaç yanıtı oluşturabilen genetik sapmalar sıklıkla sigara içmemiş adenokarsinom hastalarında saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sigara içen ve skuamoz hücreli karsinom (SCC) hücre tipindeki hastalarda tanımlanan FGFR1 bir umut ışığı olmuştur. SCC de bu saptanma oranı yaklaşık %10-19 iken diğer akciğer kanser tiplerinde %1'dir (34-37). SCC de FGFR inhibisyonu ile apoptoz indüksiyonu meydana gelmektedir. Bu da terapotik etkinin temelini oluşturmaktadır. Özellike lobüler meme karsinomunda ve endokrin rezistans tümörlerde bu molekül anomalileri yapılan çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (38, 39).

NSCLC hastalık gelişiminde bulunan MET'lerindeki genlerin kopya sayılarının arttığı gözlemlenmiştir ve MET'lerin burada görev aldığı belirtilmiştir (40). MET amplifikasyonları gelişimini EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine doğru ilerleten aktive edici EGFR mutasyonlarına sahip hastalarda belirtilmiş direnç mekanizması olarak önemlidir. TKI'li hastaların %20 kadarı MET amplifikasyonuyla EGFR direnci geliştirir. Krizotinib MET inhibitörü olarak görev yapar ve MET amplifikasyonlu hastalarda Krizotinib aktivitesi gösterilmiştir (41).

BRAF Gen Mutasyonu

MAPK sinyal yolunda görevli serin/tireonin kinaz aktivitesine sahip bir protein kodlayan BRAF geni, etkisini KRAS üzerinden göstererek hücre bölünmesini denetlerler. Kolorektal kanserlerde (CRC) %15, papiller tiroid kanserinde %45, akciğer kanserinde %1-2 oranında somatik BRAF gen mutasyonları saptanmıştır. Özellikle EGFR rezistansı gelişen vakalarda mutasyon saptanırsa önemli bir avantaj oluşturabileceği belirlenmiştir (42).

DDR2 Gen Mutasyonu

Discoidin domain reseptör 2 (DDR2), yeni bulunan bir tirozin kinaz reseptörüdür ve çeşitli kollajen yapımı, doku tamirini içeren, primer ve metastatik kanser progresyonu ile ilişkin yanıt oluşturmaktadır (43).

SONUÇ

Günümüzde akciğer kanserinde klasik tedavi yöntemlerine göre daha az yan etkilere sahip hedefe yönelik tedavi modelleri güncelliğini korumaktadır. İlerlemiş akciğer kanserinin tedavisi için, günümüzde yapılan çalışmalarda çeşitli moleküler seviyede hedefe yönelik kanser tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemi Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)'de bulunan tirozin kinazı hedefleyen Gefitinib ve Erlotinib'dir. Uygulanan tedavilerin etkin kullanımı ile akciğer kanseri hastalarında sağkalım süresinde yükseliş olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple farmakogenomik ile hedefe yönelik ilaçlardaki gelişmeler her geçen gün umut vaadetmektedir ve bu alandaki çalışmalar hızla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vogel F. Moderne probleme der humangenetik. Ergeb Inn Med Kinderheilkd, 1959; 12: 52-125.
2. Meyer UA. Pharmacogenetics five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet, 2004; 5: 669-76.
3. Haydaroğlu A. Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2000.
4. Yener NA, Apa DD, Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama. Trd Sem, 2014; 2: 281-9.
5. Huang YT, Heist RS, Chirieac LR, Lin X, Skaug V, Zienolddiny S, et al. Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2009; 27: 2660-7.
6. Zhang Y, Martens JW, Yu JX, Jiang J, Sieuwerts AM, Smid M, et al. Copy number alterations that predict metastatic capability of human breast cancer. Cancer Res, 2009; 69: 3795-801.
7. Turner N, Pearson A, Sharpe R, Lambros M, Geyer F, Lopez-Garcia MA, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. Cancer Res, 2010; 70(5): 2085-94.
8. Herbest RS, Lilenbaum R. Gemcitabine and vinorelbine cpmbinations in the treatment of non-small cell lung-cancer. J. Clin Oncol, 1999; 13: 1609.
9. Krug LM, Rubinstein L, Sadephi A, Group LCS. Phase II trials of vinorelbine and doc-etaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol, 1999; 26: 24-6.
10. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C. Phase III trail of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 2000; 18: 120-2.
11. Gazdar AF. Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. N Engl J Med, 2009; 361: 1018-20.
12. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu Z-H, Gao W, Pham P, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non- squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. Lancet, 2012; 379: 823-32.
13. https://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib (07.10.2016)
14. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer, 2007; 7(3): 161-81.
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med, 2004; 350: 2129-39.
16. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical responses to gefitinib therapy. Science, 2004; 304: 1497-500.
17. Shan Y, Eastwood MP, Zhang X. 2012. Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the EGFR kinase and promote receptor dimerisation. Cell, 2012; 149: 860-70.
18. Kilic D, Findikcioglu A, Alver G, Akbulut H, Hatipoglu A. The diagnostic significance and the assessment of the value of vascular endothelial growth factor as a marker for success of chemical pleurodesis in malignant pleural effusion. J Biomed Eng, 2011; 4: 214-21.
19. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, Varella-Garcia M, Franklin WA. Epidermal growth factor family of receptorsin preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. Lung Cancer, 2003; 1: 29-42.
20. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus Standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised Phase 3 trial. Lancet Oncol, 2012; 13: 239-46.
21. Bria E, Miella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. Ann Oncol, 2011; 22(10): 2277-85.
22. Lee JS, Park K, Kim S. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA™) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. J Thorac Oncol, 2009; 4(9): S283.

23. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2010; 11: 121-28.

24. Zhou C, Wu YL, Chen G. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations. ESMO 2010 late-breaking abstracts. Ann Oncol, 2010; 21: 86.

25. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med, 2010; 362: 2380-88.

26. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lym- phoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2010; 363: 1693-703.

27. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, De Pas TM, Yang PC, Riely GJ. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol, 2012; 30: 7533.

28. Kim ES, Salgia R. MET pathway as a therapeutic target. J Thorac Oncol, 2009; 4: 444-7.

29. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, Solomon BJ, Kwak EL, Clark JW, et al. Clinical activity of crizotinib in adavanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. J Clin Oncol, 2012; 30(8): 863-7010.

30. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Nature, 2012; 486: 532-36.

31. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. Transl Lung Cancer Res, 2015; 4(1): 67-81.

32. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med, 2005; 352: 786-92.

33. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med, 2005; 2: 73.

34. Weiss J, Sos ML, Seidel D, Peifer M, Zander T, Heuckmann JM, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. Sci Transl Med, 2010; 2: 62-93.

35. Hammerman PS, Sos ML, RamoS AH, Xu C, Dutt A, Zhou W, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. Cancer Discov, 2011; 1: 78-89.

36. Seo AN, Jin Y, Lee HJ. FGFR1 amplification is associated with poor prognosis and smoking in non-small-cell lung cancer. Virchows Archiv, 2014; 465: 547-58.

37. Jiang T, Gao G, Fan G, Li M, Zhou C. FGFR1 amplification in lung squamous cell carcinoma: a systematic review with meta-analysis. Lung Cancer, 2015; 87(1): 1-7.

38. Reis-Filho JS, Simpson PT, Turner NC, Lambros MB, Jones C, Mackay A. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. Clin Cancer Res, 2006; 12: 6652-62.

39. Turner N, Pearson A, Sharpe R, Lambros M, Geyer F, Lopez-Garcia MA, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. Cancer Res, 2010; 70(5): 2085-94.

40. Bergethon K, Shaw A, Ou SH, Katayama R, Lovely CM, McDonald NT, Massion PP, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol, 2012; 30(8): 63-70.

41. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res, 2010; 16: 1561-71.

42. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin YL, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. Proc Natl Acad Sci, 2012; 109: 2127-33.

43. Miao L, Wang Y, Zhu S, Shi M, Li Y, Ding J, et al. Identification of novel driver mutations of the discoidin domain receptor 2 (DDR2) gene in squamous cell lung cancer of Chinese patients. BMC Cancer, 2014; 24(14): 369.