



DERLEME/REVIEW

## Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi: Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Targeted Cancer Therapy: Tyrosine Kinase Inhibitors

Serhan Küpeli

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Cancers generally contain multiple genetic and epigenetic abnormalities, but several key genes maintain the malignant phenotype and cellular survival. Tyrosine kinases are often involved in the cellular response with growth factors, cytokines, and hormones. These molecules are responsible for tumor growth by various mechanisms. It is thought that tyrosine kinase inhibitors may have a wide range of therapeutic efficacy. Significant response rates could not be obtained in phase 1 studies with any of the agents in monotherapy, and other options are being investigated by administering high doses in short periods and combining drugs that may affect different pathways.

**Keywords:** Tyrosine kinase inhibitors, cancer, targeted therapy

### ÖZET

Kanseler genel olarak çoklu genetik ve epigenetik anormallikler içermekte fakat birkaç anahtar gen sayesinde malign fenotip ve hücreyel sağkalımın devamlılığı sağlanmaktadır. Tirozin kinazlar sıklıkla büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar ile hücreyel cevapta rol oynarlar. Bu moleküller tümör büyümesinden çeşitli mekanizmalarla sorumludurlar. Tirozin kinaz inhibitörlerin geniş bir terapötik etkinliğinin olabileceği düşünülmektedir. Tek ilaçla yapılan tedavide bu inhibitörlerin hiçbiri ile faz 1 çalışmalarda önemli cevap oranları elde edilememiş olup yüksek dozların kısa sürelerde verilmesi ve değişik yollara etkili olabilecek ilaçların kombine edilmesi gibi diğer seçenekler araştırılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Tirozin kinaz inhibitörleri, kanser, hedefe yönelik tedavi

### Giriş

Tirozin kinazlar hedef proteinlere genellikle ATP'den fosfat grubu transferini katalizleyen ve proteinde fonksiyonel değişikliğe neden olan protein kinazların bir alt grubudur<sup>1</sup>. Tirozin kinazlar sıklıkla büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar ile hücreyel cevapta rol oynarlar. Bu moleküller tümör büyümesinden çeşitli mekanizmalarla sorumludurlar. Bu mekanizmalar arasında hücre büyümesi, hücre proliferasyonu, stromal büyüme, anjiogenez ve dokuya invazyon sayılabilir. Tümörlerde genellikle bu bahsedilen yolların aktivasyonu ile sonuçlanan genetik mutasyonlara rastlanabilmektedir. Örnek olarak büyüme faktörleri veya hormonların ya da reseptörlerinin aşırı ekspresyonu veya tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu verilebilir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) büyüme faktörü sinyal yollarını çeşitli mekanizmalar ile inhibe ederler<sup>2</sup>. ATP, substrat veya dimerizasyon bölgesi ile yarışarak allosterik olarak etki ederler. Mutasyona uğramış olan bu yolları hedef alarak malign değişim gösteren hücreler üzerine etki ederler ve böylece normal vücut hücrelerini çoğunlukla hedef almamış olurlar. İmatinib ilk geliştirilen ve 2001 yılında ilk kez "Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi" (FDA) onayı alan TKİ'dir. İmatinib kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarının tedavisi için onaylanmış olup sonrasında diğer TKİ de geliştirilmiştir ve şu ana kadar onaylı 26 adet TKİ mevcuttur<sup>3</sup>. TKİ hedeflerine göre sınıflandırılabilir; BCR-ABL TKİ, (imatinib, dasatinib ve nilotinib), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) TKİ (gefitinib ve erlotinib) ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) TKİ (sunitinib ve sorafenib) örnek olarak verilebilir<sup>4</sup>. Bu derlemede kanserde hedefe yönelik tedavide önemli bir yer tutan ve geniş bir araştırma alanı bulan TKİ ve güncel çalışmalar konusunda bilgi verilmesi amaçlanmıştır.



## BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhıbitörleri

BCR-ABL tirozin kinaz aşırı ekspresyonu KML hastalarında lökomogenez için esas itici güçtür. BCR-ABL tirozin kinazı inhibe eden imatinib hastalığı etkin olarak kontrol altına alabilmektedir<sup>5</sup>. İmatinib hem tek ajan olarak hem de kombinasyon kemoterapisinde kullanılarak kronik fazda olduğu kadar akselere fazda ve blastik krizde de klinik etkinlik göstermektedir. İmatinibin etkinliği kemoterapi veya interferon ile kombine edildiğinde daha da artmaktadır. İmatinibin kemoterapi ile kombinasyonu interferon ve kemoterapi kombinasyonuna göre daha üstün bulunmuştur. 1106 yeni tanı KML hastasında imatinib ile hastaların % 95.3'ünde tam hematolojik cevap ve % 73.8'inde tam sitogenetik cevap elde edilmiştir<sup>6</sup>. Başka bir çalışmada 8 yıllık sağkalım % 85 olarak rapor edilmiştir<sup>7</sup>. Ancak kombinasyonlar yan etkilerde de artışa yol açtığından çok fazla tercih edilmemektedir. Birçok çalışma KML kronik fazında imatinibin kemoterapi ile kombinasyonunun monoterapiye göre bir üstünlük sağlamadığını göstermiştir. İmatinib ile tedavi edilen hastaların bir bölümünde direnç gelişimi önemli bir sorundur. kazanılmış direnç gelişimi hastalığın ilerlemesi veya BCR- ABL transkriptlerinde 5-10 kat artış görülmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Bu hastalar imatinibin yüksek dozları ile veya ikinci kuşak BCR-ABL TKİ ile tedavi edilmektedir. Allojenik kök hücre nakli son çare olarak kullanılmaktadır.

Gastrointestinal stromal tümörlerin (GİST) önemli bir kısmında C-KIT ve platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) tirozin kinaz mutasyonları mevcut olup imatinib mutant C-KIT ve PDGFR tirozin kinazları inhibe edebilmektedir<sup>8</sup>. İmatinib bu mutasyonları taşıyan GİST hastalarında hem cerrahi sonrası adjuvan tedavide hem de ileri evre anrezektabl GİST hastalarının palyatif tedavisinde etkindir. İmatinib ayrıca Philadelphia kromozomu pozitif olan ALL hastalarının birinci sıra tedavisinde de FDA onayı almıştır. Bunun dışında dermatofibrosarkoma protuberans, kronik eozinofilik lösemi, sistemik mastositoz, agresif fibromatozis, malign melanom, AIDS ilişkili Kaposi sarkom, kordoma, rekürren epitelyal over kanseri ve anaplastik tiroid kanserinde de henüz onay alınmış ise de çalışmalar devam etmektedir<sup>9,10</sup>.

İmatinib hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte genellikle görülen yan etkiler arasında ödem, döküntü, bulantı, diyare, kas krampları ve kemik iliği baskılanması sayılabilir. İmatinibin başarısı ardından geliştirilen ikinci kuşak BCR-ABL TKİ arasında dasatinib, nilotinib, bosutinib ve radotinib bulunmaktadır<sup>11,12</sup>. Bunlar imatinibden daha güçlü ajanlar olup imatinibin başarısız olduğu durumlarda tedavide kullanılmaktadır. Sayılan ikinci kuşak ilaçlar daha etkili olmakla birlikte yan etki profilleri de imatinibden daha fazladır. Karaciğer disfonksiyonu, trombositopeni, nötropeni, diyare sıklıkla rastlanılan yan etkilerdendir. Ponatinib çok hedefli TKİ olup T315I mutasyonu nedeniyle imatinib dirençliliği olan hastalarda 1. sıra tedavide kullanımı önerilmektedir. Yan etkileri arasında döküntü, karın ağrısı, trombositopeni, baş ağrısı, deride kuruluk ve konstipasyon mevcuttur. Bunun dışında tıkaçıcı arter hastalığı da bildirilmiştir<sup>13</sup>.

## EGFR Tirozin Kinaz İnhıbitörleri

Gefitinib ve erlotinib esas olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) tedavisinde kullanılan 1. jenerasyon EGFR-TKİ'dir. Gefitinib 2003'de erlotinib 2004 yılında NSCLC tedavisi için onay almıştır. Gefitinib ve erlotinib EGFR mutasyonu olan NSCLC hastalarında birinci sıra tedavide oldukça başarılıdır. Gefitinib ve erlotinibin etkinlikleri birbirine benzer olup erlotinibin yan etki profili daha fazla bulunmuştur<sup>14</sup>. Gefitinib metastatik pankreas kanserinde kemoterapi ile kombine olarak kullanım için de 2005'de onay almıştır. Gefitinib ve erlotinibin etkinliği nazofarenks karsinomu, gastrik kanser, özofagus kanseri, servikal kanser, renal hücreli karsinom ve hepatosellüler karsinomda araştırılmaktadır. Gefitinib erlotinibe göre daha iyi tolere edilse de akne benzeri döküntüler, bulantı, diyare, anoreksi, stomatit ve dehidratasyon görülebilmektedir. Erlotinib ile deri döküntüsü, bulantı, kusma, yorgunluk ve stomatit bildirilmiştir<sup>15</sup>. Afatinib ve dacomitinib ikinci jenerasyon EGFR-TKİ olup geri dönüşümsüz inhibisyon yapmaktadırlar. Bu ilaçların da deri ve gastrointestinal sistem yan etkileri mevcuttur. Osimertinib, avitinib, rociletinib 3. jenerasyon EGFR-TKİ olup henüz sadece osimertinib onay almıştır<sup>16</sup>.

## VEGFR Tirozin Kinaz İnhıbitörleri

Sunitinib ve sorafenib birinci jenerasyon VEGFR-TKİ'dir. Sunitinib 2006 yılında metastatik renal hücreli karsinom (RCC) tedavisi için onay almıştır. Sunitinib VEGFR2, PDGFbeta, KIT, RET, CSF1R ve FLT3

tirozin kinazlarını inhibe eder. GİST tedavisinde endikedir. Sorafenib VEGFR, PDGFR, B-RAF, MEK ve ERK tirozin kinazlarını inhibe eder. RCC ve hepatosellüler karsinom (HCC) tedavisi için onay almıştır<sup>17</sup>. Sorafenib ayrıca radyoaktif iyot dirençli ilerlemiş tiroid kanserinde de onay almıştır. Sunitinib yan etkileri arasında trombositopeni, yorgunluk, asteni, nötropeni ve el ayak sendromu bulunmaktadır. Sorafenib ile el ayakta deri reaksiyonu, lipaz yüksekliği ve diyare bildirilmiştir. Pazopanib, tivozanib, axitinib RCC, regorafenib metastatik kolorektal kanser ve GIST tedavisinde kullanılan yeni jenerasyon VEGFR-TKİ'dir<sup>18</sup>.

## TKİ'nin Dezavantajları

Kronik tedavi sürecinde kanser hücrelerinin direnç gelişim mekanizmaları arasında hedefte sekonder mutasyonlar, alternatif sinyal yollarının aktivasyonu, immün sistemden kaçınma sayılabilir. En sık görülen mekanizma ise TKİ'nin azalmış afinitesi ile sonuçlanan tirozin kinaz bağlanma yerinde nokta mutasyonudur. TKİ uzun süreler uygulanması gereken ilaçlar olduğundan tedaviye uyum eksikliği etkinliği düşüren en önemli nedenlerden biridir. Çoğunlukla oral olarak uygulanan bu ilaçlar hasta uyumu açısından risk yaratmaktadır. Hasta uyumundaki azlık direnç gelişimi için de önemli bir nedendir. Maliyet etkinlik analizinde imatinibin 1 yıllık tedavi maliyeti kişi başına 79 bin dolar, ve nilotinib için 87 bin dolar, dasatinib için 92 bin dolar olarak bulunmuştur<sup>19</sup>.

## Sonuç

KML hastalarında BCR-ABL TKİ ile elde edilen başarılı sonuçlar dışında tek bir yolağa etki eden ajanlarla malign proliferasyon ve tümör progresyonunun önüne geçilmesi "crosstalk" ve "feedback" aktivite nedeniyle mümkün görünmemektedir. Daha etkili ve yan etkisi daha az olabilecek ilaç kombinasyonları, yüksek dozların kısa sürelerde verilmesi ve değişik yollara etkili birden fazla ilacın kombine edilmesi diğer tedavi seçeneklerdir.

## Kaynaklar

1. Maruyama IN. Mechanisms of activation of receptor tyrosine kinases: Monomers or dimers. *Cell*. 2014;3:304-30.
2. Posner I, Engel M, Gazit A, Levitzki A. Kinetics of inhibition by tyrosine kinases of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and analysis by a new computer program. *Molecular Pharmacology*. 1994;45:673-83.
3. FDA Approved Drugs for Oncology. 2018. Available from: [www.centerwatch.com/druginformation/fda-approved-drugs/therapeutic-area/12/oncology](http://www.centerwatch.com/druginformation/fda-approved-drugs/therapeutic-area/12/oncology).
4. Sequist LV. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *The Oncologist*. 2007;12:325-330.
5. Sillaber C, Mayerhofer M, Agis H, Sagaster V, Mannhalter C, Sperr WR et al. Chronic myeloid leukemia: Pathophysiology, diagnostic parameters, and current treatment concepts. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2003;115:485-504.
6. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:1423-32.
7. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009;114:1126.
8. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:4342-49.
9. Kerob D, Porcher R, Vérola O, Dalle S, Maubec E, Aubin F et al. Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: Results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clinical Cancer Research*. 2010;16:3288-95.
10. Ha HT, Lee JS, Urba S, Koenig RJ, Sisson J, Giordano T et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:975-80.
11. Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: A review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;5:281-89.
12. Kwak JY, Kim SH, Oh SJ, Zang DY, Kim H, Kim JA et al. Phase III Clinical Trial (RERISE study) Results of Efficacy and Safety of Radotinib Compared with Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23:7180-88.
13. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: Final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393-404.
14. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83:584-94.
15. Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97:e0460.

16. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:113-25.
17. Zhang HL, Sheng XN, Li XS, Wang HK, Chi ZH, He ZS et al. Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: The largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2017;17:16.
18. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013;381:303-12.
19. Padula WV, Larson RA, Dusetzina SB, Apperley JF, Hehlmann R, Bacarani M et al. Cost-effectiveness of tyrosine kinase inhibitor treatment strategies for chronic myeloid leukemia in chronic phase after generic entry of imatinib in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108:djw003.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Serhan Küpelı  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi  
Adana, Turkey  
e-mail: serhankupeli@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 02.03.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 09.06.2022