

Hedefe Yönelik Kanser Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaçlar: EGFR İnhibitörleri

Cemre ACAR* , Tunca Gül ALTUNTAŞ***

Smart drugs used in targeted cancer treatment: EGFR inhibitors

SUMMARY

In order to cope with cancer, which is one of the most deadly diseases of our age, selectively targeted drugs against tumor cells are being developed. One of the targets in this field is EGFR. EGFR, one of the protein tyrosine kinase receptors, not only controls the biological events required for cell viability, it also helps with angiogenesis, which is essential for tumor growth and metastasis. Following the discovery of increased EGFR in tumor cells, a number of studies have been conducted to develop selective protein tyrosine kinase inhibitors against the EGFR target in tumor cells. Because of the observed resistance to the first discovered inhibitors, new EGFR tyrosine kinase inhibitors with different structural properties have been developed and divided into three groups according to their effect mode. Studies with these molecularly targeted inhibitors have concluded in exciting results and clinical development. In this study; the structure of EGFR, its effect in cancer, and EGFR tyrosine kinase inhibitors, developed up to date, have been reviewed.

Key Words: Tyrosine kinase, quinazolin, 4-anilinoquinazolin, NSCLC, gefitinib, erlotinib

Hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılan akıllı ilaçlar: EGFR inhibitörleri

ÖZ

Çağımızın en ölümcül hastalıklarından olan kanserle baş edebilmek için, tümör hücrelerine karşı seçici olarak hedeflenmiş ilaçlar geliştirilmektedir. Bu alanda, büyük umut vadeden hedeflerden biri EGFR'dir. Protein tirozin kinaz reseptörlerinden biri olan EGFR, sadece hücrenin canlılığı için gerekli biyolojik olayları kontrol etmekte kalmaz, aynı zamanda tümör büyümesi ve metastazi için gerekli olan anjiyogeneze de yardımcı olur. Tümör hücrelerinde artan EGFR oranlarının keşfedilmesinin ardından, tümör hücrelerinde EGFR hedefine karşı seçici protein tirozin kinaz inhibitörleri geliştirmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Keşfedilen ilk inhibitörlere karşı direnç gelişimi gözlenmesinden dolayı, farklı yapısal özelliklere sahip yeni EGFR tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiş ve etki şekillerine göre üç kuşağa ayrılmıştır. Moleküler hedeflenmiş bu inhibitörlerle yapılan çalışmalar, heyecan verici sonuçlar ve klinik gelişim ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmada; EGFR'nin yapısı, kanserdeki etkisi ve günümüze kadar geliştirilmiş olan EGFR tirozin kinaz inhibitörleri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Tirozin kinaz, kinazolin, 4-anilinokinazolin, KHDAK, gefitinib, erlotinib

Received: 12.07.2018

Revised: 25.08.2018

Accepted: 01.10.2018

* ORCID: 0000-0001-8965-3267, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan, Ankara, Türkiye

** ORCID: 0000-0003-1194-8588, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan, Ankara, Türkiye

° Corresponding Author: Tunca Gül ALTUNTAŞ

Tel: +90-312-203 30 70 E-mail: T.Gul.Altuntas@pharmacy.ankara.edu.tr

GİRİŞ

Kanser gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan moleküler mekanizmaların anlaşılmasında ve yeni tedavilerin keşfedilmesinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, kanser hala dünyadaki en önemli ölüm nedenlerinden olmaya devam etmektedir (Hanahan and Weinberg, 2000; Hanahan and Weinberg, 2011).

Günümüzde kanseri tedavi etmek için radyoterapi, cerrahi veya sitotoksik ilaçlardan yararlanılmaktadır. Bu üç ana yolun da önemli sınırlamaları olmakla birlikte, ilaçlar, kanserin vücuda yayıldığı durumlarda uygulanan tek tedavi yöntemidir (Mubeen and Kini, 2012). Geleneksel sitotoksik kemoterapi, birçok kanser türü için hâlâ tercih edilen bir tedavi yöntemi olarak devam etmesine rağmen, son yıllarda kanser tedavisinde çarpıcı bir değişim meydana gelmiştir. Kanser hücreleri için daha seçici etki gösterecek ve böylece normal hücreler üzerinde istenmeyen yan etkileri önleyerek daha az yan etkiye neden olacak yeni ilaçların tasarlanmasına büyük çaba gösterilmiştir (Mubeen and Kini, 2012; Chang et al., 2017).

2000 yılından itibaren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, US Food and Drug Administration) tarafından onaylanan yeni antikanser ilaçlar değerlendirildiğinde, büyük kısmını hedefe yönelik ilaçların oluşturduğu görülmektedir (Gerber, 2008). Hedefe yönelik tedaviler, kanserin büyümesine, ilerlemesine ve yayılmasına sebep olan spesifik moleküler hedeflere müdahale ederek etki gösterirler. Bu tür tedavi, kanserli hücredeki değişiklikleri hedef alarak normal hücrelere verilen zararı azaltır ve kanser hücrelerinin gelişimini ve yayılımını önler (M. Singh and Jadhav, 2018). Hedefe yönelik tedavinin iki temel türü, monoklonal antikolar ve küçük molekül inhibitörleridir (Gerber, 2008). Hedef proteini inaktive eden küçük moleküller oluşturmak için yapı temelli yaklaşımlar kullanılmaktadır. 'Hedeflenmiş kovalent ilaçlar' olarak adlandırılan bu yeni terapötik sınıfa yönelik büyük ilerleme kaydedilmiştir (Mubeen and Kini, 2012).

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) kanser tedavisinde önemli bir hedef olduğunun bulunması sonucunda, moleküler hedeflenmiş tedavinin başarıyla uygulanabilmesini sağlayan akıllı ilaçlar ve ilaç adayları geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir (Mubeen and Kini, 2012).

Bu derlemede, EGFR inhibisyonunun kanser tedavisindeki önemi değerlendirilmiş ve mevcut EGFR tirozin kinaz inhibitörleri, klinik verileri de göz önünde bulundurularak incelenmiştir. Büyük umut vadeden EGFR inhibitörlerine kapsamlı bir bakış sağlamak ve yeni geliştirilecek olan hedefe yönelik kanser

tedavisinde kullanılan akıllı ilaçların tasarlanmasına yardımcı olabilmek amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Protein Kinazlar

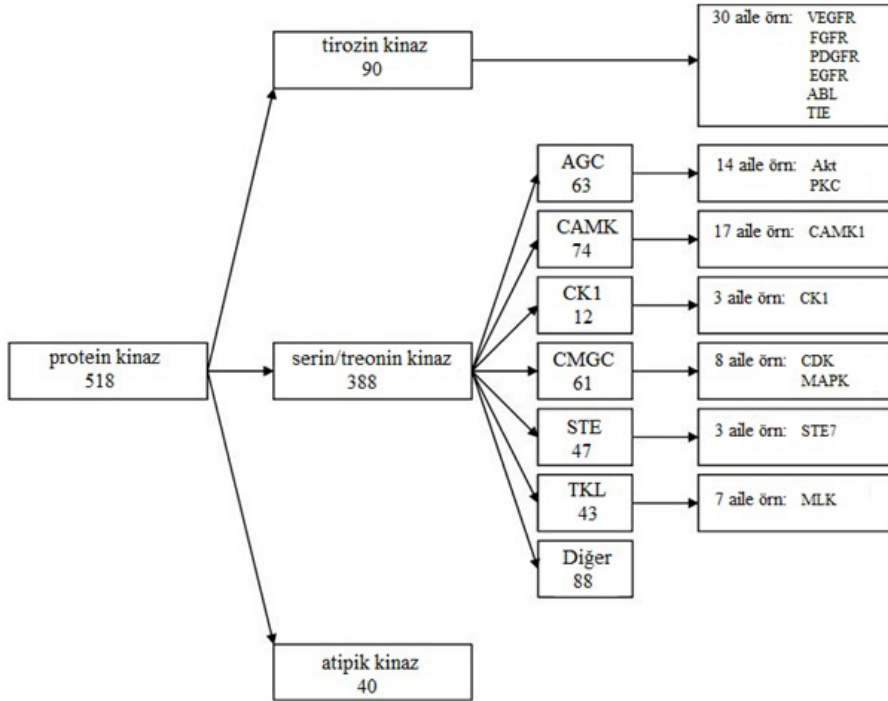
Protein kinazlar, fosforilasyon sinyal yollarının regülasyonu ile çeşitli biyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır (Sugiyama and Kameshita, 2017). Fosforansferazlar olarak da adlandırılan kinazlar, adenosin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili donör moleküllerden, fosfat grubunu belirli substratlara aktaran enzimlerdir. Protein kinazlar proteinleri fosforile ederek hedef proteinlerin işlevsel değişikliklerine sebep olurlar (Gotink and Verheul, 2010). Diğer post-translasyonel modifikasyonların aksine, fosfat grupları protein fosfatazlar tarafından kolayca çıkarılabildiği için, fosforilasyon çoğu zaman geri dönüşümlü olmaktadır. Bu mekanizma ile enzimatik aktivite ve proteinin işlevi düzenlenmektedir. Protein kinazlar tüm proteinlerin yaklaşık üçte birinin fosforilasyonundan sorumludurlar (Berndt et al., 2017). Çeşitli protein kinazların, protein fosforilasyonu yoluyla; proliferasyon, gelişme, farklılaşma ve apoptoz gibi biyolojik olaylarda rol oynadığı bilinmektedir. Bu biyolojik olaylar aracılığıyla, protein kinazlar, belirli hastalıklarda hastalığın patogenezini ile de ilgili olmaktadır (Sugiyama and Kameshita, 2017; Chang et al., 2017).

Birçok hastalıkta, özellikle kanserde, protein kinazlar düzensiz işlev göstermektedir. Protein kinazların çoğu, hücre büyümesi ve çoğalması, sağ kalımı ve göçünü uyardığından, aşırı şekilde çoğaldığında onkogenik özellik gösterirler. Bu nedenle, son yıllarda, protein kinazları seçici olarak inhibe eden küçük moleküllerin geliştirilmesi için büyük çaba sarf edildiği görülmektedir (Berndt et al., 2017).

Ökaryotik protein kinazlar, tüm gen ürünlerinin % 1.5-2.5'ini kapsayarak büyük bir süperfamilya oluştururlar (Sugiyama and Kameshita, 2017). Protein kinazlar temel olarak, tirozin kinazlar ve serin / treonin kinazlar olarak iki grupta incelenebilirler (Gotink and Verheul, 2010).

Protein Tirozin Kinazlar

İnsan genomunda kodlanan 518 protein kinaz tanımlanmıştır, bunlardan 90 tanesi tirozin kinaz (TK) grubuna aittir. Tirozin kinaz grubu, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) ailesi ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) ailesi gibi yaklaşık 30 aileden oluşur (Gotink and Verheul, 2010; Sugiyama and Kameshita, 2017) (Şekil 1).

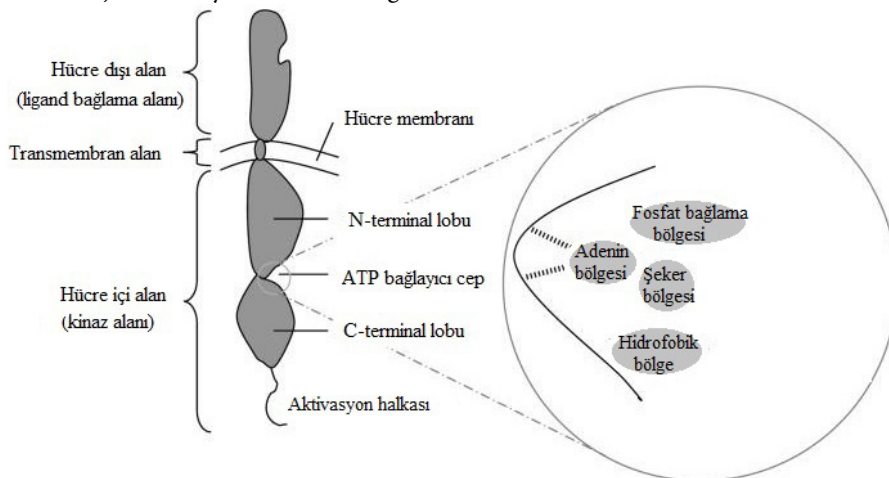


Şekil 1. İnsan genomunda protein kinazların sınıflandırılması (Gotink and Verheul, 2010)

Tirozin kinazlar, reseptör tirozin kinazlar (RTK) ve non-reseptör (sitoplazmik) tirozin kinazlar olarak sınıflandırılabilir. RTK'lar, transmembran proteinlerdir ve hücre dışı sinyallerin hücre içine iletilmesi için gereklidir; non-reseptör tirozin kinazlar ise transmembran alanlardan yoksundur, plazma membranının iç yüzeyinde, sitozolde, çekirdekte bulunurlar ve hücre içi iletişimi sağlarlar (Krause and Van Etten, 2005; Gotink and Verheul, 2010).

RTK monomeri, hücre dışı N-terminal ligand bağlama alanı, transmembran alan ve tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre içi C-terminal alanından oluşur (Şekil 2). Hücre dışı alan, büyüme faktörleri gibi

spesifik ligandları bağlarken; hücre içi alan, kinazın (oto)fosforilasyonunu gerçekleştirir. Hücre içi ve hücre dışı alan, hücre zarı içinde sabitlenmiş transmembran bölge tarafından ayrılmıştır. Kinaz alanı, N- ve C-terminal lobları arasında konumlanmış bir ATP bağlayıcı cep ile birlikte, iki loblu bir yapıya sahiptir. ATP bağlayıcı bölge üç alt bölgeye ayrılabilir: adenin bölgesi, şeker bölgesi ve fosfat bağlama bölgesi. Kinazların C-terminal lobu bir aktivasyon halkası içerir ve aktivasyon halkası, ATP bağlayıcı bölge yakınında bir hidrofobik cep oluşturur. Bu hidrofobik cep, tirozin kinaz inhibitör grupları için önemlidir (Gotink and Verheul, 2010).



Şekil 2. Reseptör Tirozin Kinaz yapısı (Gotink and Verheul, 2010)

Ligand yokluğunda, RTK'lar fosforile olmamış ve monomerik haldedir, kinaz alanlarının konformasyonu da aktif değildir. RTK'lar, hücre dışı alana ligand bağlandığında, reseptör oligomerizasyonu ve kinazın aktivasyon halkası içindeki bir düzenleyici tirozinin otofosforilasyonu sonucu aktive olur (Krause and Van Etten, 2005). Aktive edilmiş reseptör, fosforilasyon alanlarına bağlanan proteinlerle etkileşir. Etkileşilen ve fosforile edilmiş sinyal proteinleri daha sonra diğer proteinleri fosforile edebilmektedir (Gotink and Verheul, 2010). Aktivasyon sonrasında, çoklu sinyal yollarının aktive edilmesini sağlayacak proteinlerin membrana alınması için bağlama alanları oluşturulur (Krause and Van Etten, 2005). Çoklu sinyal yollarının aktivasyonu sonucu; hücre aktivasyonu, proliferasyon, farklılaşma, göç, sağ kalım ve vasküler geçirgenliği içeren biyolojik yanıtlar oluşur (Gotink and Verheul, 2010).

Anormal TK aktivasyonu malign hücrelerin sağ kalımını, çoğalmasını, sitotoksik ilaç direncini, anjiyojenezini, invazyonunu ve metastatik gücünü artırabilir. TK'ler farmakolojik olarak çoklu mekanizmalarla inhibe edilebilir. Anti-TK ilaç keşfinin ardında yatan fikir, ATP'nin veya substratların bağlanmasına müdahale ederek, kinazın katalitik aktivitesini doğrudan inhibe eden küçük moleküllerin bulunmasıdır (Krause and Van Etten, 2005).

Başlangıçta, protein kinazların benzer ATP bağlanma bölgesi bulundukları düşünülerek, sadece bir kinazı inhibe eden bileşiklerin geliştirilmesi imkânsız olarak görülmüştür. Sonrasında, bir Protein Kinaz İnhibitörü'nün (PKI) birden fazla kinazı inhibe etmesinin, ilacın çeşitli kanser türlerinde kullanılmasına ve kazanılmış ilaç direncinin önlenmesine olanak tanıyacağı anlaşılmıştır ve böylece kinazların bu benzerliği kanser tedavisinde avantaja dönüşmüştür (Berndt et al., 2017).

Klinik kullanım için onay alan PKI'ların çoğu kanser tedavisi için kullanılmakta ve büyük bir kısmını da tirozin kinaz inhibitörleri oluşturmaktadır (Berndt et al., 2017).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), RTK'ların ErbB / HER (insan epidermal reseptör) ailesine ait 170 kDa'lık bir transmembran glikoproteindir (Huang and Fu, 2015; Romu et al., 2017). ErbB / HER ailesi; ErbB1 (EGFR veya HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) ve ErbB4 (HER4) şeklinde yapılarında ve işlevlerinde benzerlik gösteren dört RTK'dan oluşur (Yarden, 2001; Tong et al., 2017). Bu aile, hücre içi sinyal yollarını aktive eden, normal

gelişimde proliferasyon, farklılaşma, göç, sağ kalım ve anjiyojenez içeren hayati hücresel süreçlerde kritik rol oynayan ve aynı zamanda insan kanserinin başlıca belirleyicilerini oluşturan tip I transmembran büyüme faktörü reseptörleridir (Papanastasiou et al., 2017; Romu et al., 2017).

EGFR, hücre sinyal yollarında önemli bir rol oynamaktadır (Huang and Fu, 2015; Jiang et al., 2017). EGFR, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü α (TGF α) gibi spesifik ligandların reseptörün hücre dışı ligand bağlama alanına bağlanması ile aktive edilir (Huang and Fu, 2015; Jiang et al., 2017; Tong et al., 2017). Ligand tarafından indüklenen EGFR, konformasyonel bir değişime uğrayarak homo- veya hetero-dimerizasyon (HER1-HER4 biri ile) gerçekleştirir. Bu da, hücre içi kinaz alanının uyarılmasına yol açar, sinyal akışını düzenleyen moleküllerin de etkinleşmesiyle EGFR'nin otofosforilasyona neden olur (Mubeen and Kini, 2012; Huang and Fu, 2015; M. Singh and Jadhav, 2018; Tong et al., 2017). Böylece normal hücre büyümesinde çok önemli olan mitoz uyarılması, hücre proliferasyonu ve apoptozisin inhibisyonu gerçekleşir (Huang and Fu, 2015).

EGFR ve Kanser İlişkisi

Büyüme faktörüne bağlı EGFR sinyalizasyonunun, birçok normal morfolojik süreç için oldukça önemli olduğu ve çok sayıda hücresel yanıtta yer aldığı, anormal davranışlarının ise tümör hücrelerinin gelişimi ve büyümesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Yarden, 2001). EGFR, birçok kanser türünde regüle edilir ve kanser hücresinin büyümesini, sağ kalımını, metastaz oluşturma ve invazyon yapma kabiliyetini düzenler (Oh et al., 2000; Papanastasiou et al., 2017). EGFR'deki aşırı sentezlenme veya mutasyon gibi düzensizlikler; baş ve boyun, yumurtalık, prostat, böbrek, kolon, beyin, mesane, akciğer, meme, rahim ağzı, mide kanserini içeren çeşitli kanser tipleri ile bağlantılıdır (Oh et al., 2000; M. Singh and Jadhav, 2018; Romu et al., 2017; Papanastasiou et al., 2017). EGFR'nin aşırı düzeyleri, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), metastatik kolorektal kanserde (mKRK) ve baş-boyun skuamöz hücreli karsinomda (BBSHK) gözlenmiştir (M. Singh and Jadhav, 2018). Yapılan çalışmalarda, pek çok kanser hastasında serum EGFR düzeyinin artması nedeniyle, EGFR'nin kanserin biyolojik bir belirteci olarak görülebileceği öngörülmektedir (Choi et al., 1997; Oh et al., 2000; Jiang et al., 2017).

EGFR, farklı tümör tiplerinin patogeneğinde ve ilerlemesinde rol oynayıp kanser hastalığı prognozunda potansiyel biyolojik belirteç olabilmesi dışında (Jiang et al., 2017), kanser tedavisi için de çekici bir he-

def olarak görülmüştür ve monoklonal antikorlar veya küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) de dahil olmak üzere EGFR'yi hedef alan birçok inhibitör araştırılmış ve geliştirilmiştir (Lee, 2017).

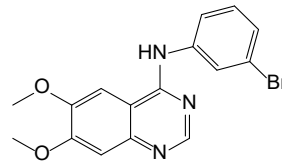
EGFR İnhibitörleri

TKI'ler, EGFR mutasyonları veya EGFR'nin anormal aktivasyonu ile meydana gelen kanserleri tedavi etmek için kullanılmaktadır. ATP ile yarışmalı olarak bağlanma yoluyla EGFR tirozin kinaz alanını geri dönüşümsüz olarak inhibe edebilirler. TKI'ler aynı zamanda apoptoz yoluyla tümör hücresi ölümüne de yol açarlar (Huang and Fu, 2015).

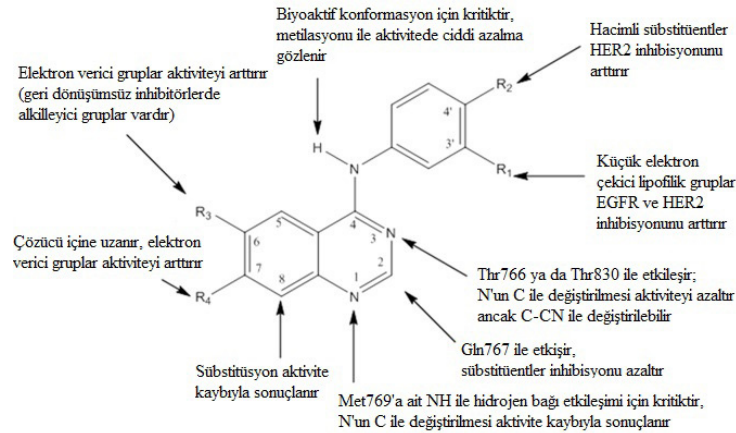
Küçük molekülü EGFR-TKI'leri, çok daha düşük yan etki riskleri ile antikanser ilaçlar içinde önemli bir grup haline gelmiştir. En umut verici EGFR-TKI'ler, 4-anilinokinazolin türevleri, 4-[ar(alk)ilamino]piridopirimidin türevleri ve 4-fenilaminopiridopirimidin türevlerini içeren üç organik küçük molekül serisinden türetilmektedir (Mubeen and Kini, 2012; Chang et al., 2017).

İlk EGFR inhibitörü olan 4-(3-bromoanilino)-6,7-dimetoksikinazolin'in (PD153035) (Şekil 3), 1994'te bildirilmesinin ardından, 4-anilinokinazolinler önem kazanmış ve kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (Wang et al., 2016). Çeşitli 4-anilinokinazolin yapısında TKI'lerinin, genellikle *In vitro* nanomolar konsantrasyonlarda güçlü inhibitör aktivite sergiledikleri görülmektedir (Chang et al., 2017).

Kinazolinler, güçlü EGFR inhibitörleri olarak bildirilen en büyük kimyasal sınıflardan biri olup biyolojik incelemeler, iskelet yapısı üzerindeki çeşitli süstitüentlerin, farklı enzimlerin inhibisyonu yoluyla, moleküle antikanser aktivite kazandırdığını ortaya çıkarmıştır. 4-Anilinokinazolin'de 4-anilino grubunun, EGFR kinaz enzimine karşı seçiciliği arttırdığı, 6 numaralı konumdaki süstitüsyonun ise geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz inhibisyonu etkilediği belirtilmektedir (Ismail et al., 2016). Yapıya 6,7-dialkoksigruplarının girmesiyle daha güçlü EGFR inhibisyonu gözlenmiştir. Anilin grubunun 4 numaralı konumuna hacimli grupların eklenmesi ErbB2 üzerine iyi aktiviteyle sonuçlanırken, EGFR inhibisyonu gözlenmemesi ya da az gözlenmesi ile sonuçlanmıştır. 4-Anilino-kinazolin gibi 4-anilinokinolin-3-karbonitril yapılarının da, ErbB ailesinin inhibisyonu için gerekli bağlanma özelliklerini sağladığı belirtilmektedir (Abou-zid and Shouman, 2008). Anilin grubuna 3-bromo, 3-hidroksi, 4-hidroksi ve 4-kloro süstitüentlerinin eklenmesi artmış etkinlik ile sonuçlanmaktadır. 4-Anilinokinazolin'in 6 ve 7 numaralı konumlarına bağlı oksijen atomlarının metil, etil ya da propil grupları ile birbirine bağlanarak halka oluşturması sonucu güçlü antiproliferatif etki gözlenmekte olup, dioksan türevi dioksolan ve dioksepin türevlerine göre daha güçlü etkiye sahip bulunmuştur (Chilin et al., 2010; Akhtar et al., 2017) (Şekil 4).



Şekil 3. PD153035: 4-(3-bromoanilino)-6,7-dimetoksikinazolin



Şekil 4. 4-Aminokinazolinlerin yapı-etki ilişkisi (SAR, Structure-activity relationship) çalışmaları (Ismail et al., 2016)

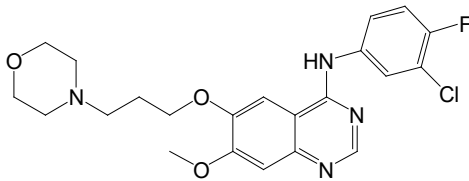
4-Anilinokinazolin yapısına sahip bileşikler ve reseptör arasındaki temel etkileşimler:

1. Kinazolin halkası, kinaz alanının ATP bağlayıcı cebine uyar.
2. Kinazolin halkasının N-1'i bir hidrojen bağı yoluyla Met-769'un -NH'ı ile etkileşir ve kinazolin halkasının N-3'ü ile Thr-766 yan zinciri arasında su ile hidrojen bağı gözlemlenir.
3. Anilin grubu, derin ve hidrofobik bir cep içine yerleşir.
4. Kinazolin halkasının C-6 veya C-7'deki sübstitüsyonu, farmakokinetik profilin ve fiziksel özelliklerin daha elverişli olmasını sağlar (Wang et al., 2016).

Birinci kuşak EGFR TKI'ler

FDA tarafından, ileri evre veya metastatik KHDAK için onaylanan iki büyük birinci kuşak EGFR-TKI, gefitinib ve erlotinibdir. 4-Anilinokinazolin yapısında olup, EGFR'nin tirozin kinaz alanıyla bağ yapmak için ATP ile geri dönüşümlü olarak yarışır ve ATP'nin tirozin kinaz alanına bağlanmasını önlerler. Böylece, ligandın indüklediği tirozin fosforilasyonunu, EGFR aktivasyonunu ve onu izleyen sinyal yollarının aktivasyonunu inhibe ederler (Krause and Van Etten, 2005; Abouzid and Shouman, 2008; Mubeen and Kini, 2012; Tong et al., 2017; M. Singh and Jadhav, 2018; Bartholomew et al., 2017). Birinci kuşak EGFR TKI'ler geri dönüşümlüdür ve doğal tip (WT) EGFR'nin inhibisyonundan kaynaklanan ciltte ve gastrointestinal sistemde doz sınırlayıcı toksisite nedeniyle klinik etkinlikleri sınırlı kalmaktadır (Jia et al., 2016; M. Singh and Jadhav, 2018).

Gefitinib/ Iressa®/ ZD1839



Şekil 5. Gefitinib: N-(3-kloro-4-florofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolin-4-ilpropoksi)kinazolin-4-amin

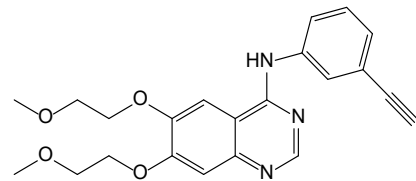
KHDAK'li hastaların yaklaşık % 10'unda, önemli ölçüde tümör küçülmesine neden olduğu bulunmuştur ve FDA tarafından 2003 yılında monoterapi olarak, 2015 yılında ise ilk EGFR ekzon 19 silinmesi veya ekzon 21 (L858R) yer değiştirme mutasyonları olan tümörlere sahip metastatik KHDAK'li hastalar için onaylanmıştır (M. Singh and Jadhav, 2018).

Yapılan randomize, çift körlü faz II çalışmalarında (IDEAL 1 ve IDEAL 2 faz II çalışmaları), evre IV KHDAK'li hastalarda gefitinibin iki farklı dozla etkinliği ve tolere edilebilirliği test edilmiştir. Bu çalışmalar, 250 ve 500 mg'lık gefitinib dozlarının, EGFR mutasyonuna göre seçilmemiş hasta popülasyonunda eşit derecede aktif olduğunu (progresyonsuz sağ kalım 2,7 ve 2,8 ay) göstermiştir. Ancak gefitinib ile tedavi edilen hastaların bir alt kümesi, nedeni bilinmeyen bir şekilde daha olumlu tepki göstermiştir. (Fukuoka et al., 2003; Kris et al., 2003) Günümüzde bu alt kümedeki hastaların çoğunun, muhtemelen bir EGFR gen mutasyonu barındırdığı düşünülmektedir (Melosky, 2014).

Gefitinib ile ilgili yapılan çalışmalar arasında en çok bilinenlerinden olan, Iressa Pan-Asia Study (IPASS) faz III çalışmasının amacı, gefitinib tedavisini, karboplatin / paklitaksel ile ilk basamak tedavi olarak karşılaştırmak ve gefitinibin ilerlemiş KHDAK'li hastalar için faydasını değerlendirmektir. Uygun klinik özelliklere sahip adenokarsinomlu Asyalı hastalarla yapılan bu randomize çalışmada, gefitinib ile tedavi edilen hastalar, kemoterapiyle tedavi edilenlere kıyasla, üstün progresyonsuz sağ kalım göstermişlerdir. IPASS, evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde EGFR TKI kullanımı için en uygun biyobelirtecin EGFR olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca gefitinibin, progresyonsuz sağ kalım ve yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme sağlayarak, EGFR mutasyonuna sahip KHDAK hastaları için birinci basamak tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir (Mok et al., 2009; Fukuoka et al., 2011).

Gefitinib kullanımı ile yan etki olarak akneiform döküntü, ishal, iştah kaybı, kızarıklık, interstisyel akciğer hastalığı (nadir fakat ölümcül), karaciğer disfonksiyonu görülebilmektedir (Gerber, 2008; Nan et al., 2017).

Erlotinib/ Tarceva®/ OSI-774



Şekil 6. Erlotinib: N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoksietoksi)kinazolin-4-amin

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK tedavisi için 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca, lokal olarak ileri metastatik pankreatik kanser tedavisinde gemsitabin ile kombinasyon halinde kullanımı da FDA tarafından 2004-2005'te onaylanmıştır (M. Singh and Jadhav, 2018).

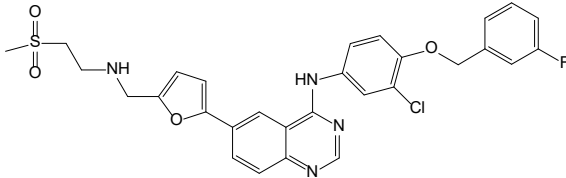
Çok merkezli, randomize bir çalışma ile evre IIIB / IV tekrarlayan KHDAK hastalarında erlotinib etkinliği plaseboyla karşılaştırılmıştır. NCIC BR.21 faz III çalışması olan bu çalışmayla, KHDAK'de birinci basamak veya ikinci basamak kemoterapinin başarısızlığını takiben, erlotinib kullanımının; tümörlerin bir EGFR gen mutasyonuna sahip olup olmadığına bakılmaksızın sağ kalımı uzattığı (erlotinib için 6.7 ay, plasebo için 4.7 ay) gösterilmiştir (Shepherd et al., 2005).

Avrupa Tarceva ve Kemoterapi (EURTAC) çalışması, EGFR mutasyonuna sahip tümörleri olan hastalarda yapılmıştır. Hastalar erlotinib veya kemoterapi (sisplatin/gemcitabin ya da sisplatin/dosetaksel) kullanmak üzere randomize edilmiştir. Yanıt oranı erlotinib için % 58 iken, kemoterapi için % 15 bulunmuştur. Progresyonsuz sağ kalımda (erlotinib için 9.7 ay, kemoterapi ile tedavi için 5.2 ay) ve ortalama sağ kalımda (erlotinib için 22.9 ay, kemoterapi için 18.8 ay) erlotinibin üstünlüğü gözlenmiştir (Rosell et al., 2012).

Bir başka randomize, faz III çalışması (OPTIMAL) ile, EGFR mutasyonu taşıyan KHDAK hastalarında erlotinibin birinci basamak kemoterapiye göre progresyonsuz sağ kalımda üstünlüğü (erlotinib için 13.1 ay ve kemoterapi ile tedavi için 4.6 ay) gösterilmiştir (Zhou et al., 2011).

Erlotinib kullanımı ile yan etki olarak epitel esaslı toksisiteler, akneiform döküntü, ishal, halsizlik, iştah kaybı, mide bulantısı, kusma, yorgunluk, konjunktivit, karaciğer enzim değerlerinde yükselme görülebilmektedir (Gerber, 2008; M. Singh and Jadhav, 2018).

Lapatinib/ Tykerb®/ GW572016



Şekil 7. Lapatinib: N-[3-kloro-4-[(3-florofenil) metoksi]fenil]-6-[5-[(2-metilsulfoniletilamino)metil] furan-2-il]kinazolin-4-amin

Gefitinib ve erlotinib, EGFR üzerinde yüksek seçicilik gösterirken, ErbB'nin diğer aile üyelerine karşı düşük bir aktiviteye sahiptir; oysa lapatinib hem EGFR hem de ErbB2 için inhibitör etki gösterir (Gonzales et al., 2008). Lapatinib, 2007 yılında meme kanseri için FDA tarafından onaylanan ilk çift EGFR / HER2 inhibitörüdür. Özellikle, metastatik HER2 pozitif meme kanseri tedavisi için kullanılmaktadır (Segovia-Mendoza et al., 2015). Trastuzumab ile kombine kullanımı

nının metastatik meme kanseri (Blackwell et al., 2010), kapesitabin ile kombine kullanımının ilerlemiş meme kanseri (Geyer et al., 2006) üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

Lapatinib ve kombinasyonlarının kullanımı, HER2 meme kanseri hastalarında farklı derecelerde klinik yarar sağlamıştır. Ancak, HER2 negatif ve EGFR pozitif kanser hastalarında yarar gözlenmemiştir (Segovia-Mendoza et al., 2015), KHDAK'de minimal aktiviteye sahiptir (Sequist et al., 2010).

Lapatinib kullanımı ile yan etki olarak kardiyak toksisite (SVEF'de depresyon, QT uzatması), akneiform döküntü, el ayak sendromu, ishal, mide bulantısı ve kusma, karaciğer enzim değerlerinde yükselme görülebilmektedir (Gerber, 2008).

Direnç

İleri evre KHDAK'nin, geri dönüşümlü EGFR inhibitörleri olan gefitinib veya erlotinib ile tedaviden, hastalar, 1 yıldan daha az bir süre için fayda görmektedirler. Tedavinin başlangıcından sonra, yaklaşık bir yıl içinde, kazanılmış ilaç direnci nedeniyle hastalığın tekrar gözlendiği saptanmıştır (Huang and Fu, 2015; Tong et al., 2017). Bugüne kadar, kazanılmış dirençle ilgili birkaç farklı mekanizma bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu (% 41-62) için en belirgin mekanizma, EGFR'nin ATP'ye bağlanma sahasında, ekzon 20 içindeki T790M ikincil mutasyonudur (Yun et al., 2008; Russo et al., 2017; Tong et al., 2017). Bu mutasyon, EGFR geninde treonin aminoasidi yerine metiyonin aminoasidinin geçmesi ile kodon 790'da oluşan bir nokta mutasyonudur. T790M mutasyonu sonucu, ATP'ye bağlanma yönünden daha yüksek bir affinite gözlenir, bunun sonucu olarak da sinyal iletim yolu aktive olur ve tümör büyümesi teşvik edilir (Bartholomew et al., 2017; M. Singh and Jadhav, 2018). T790M mutasyonunun gelişimi, ATP'ye reseptör affinitesini arttırdığı için, ATP rekabetçi kinaz inhibitörlerinin potansiyelini de sınırlar (Yun et al., 2008; Jia et al., 2016). Bu mutasyon sonucu, gefitinib veya erlotinib bağlanmasının sterik olarak engellenmesine yol açan konformasyonel değişikliklere bağlı olarak, gefitinib veya erlotinib ile inhibisyona direnç geliştiği, hücre kültürü sistemlerinde gösterilmiştir (Gonzales et al., 2008). Sıklıkla gözlenen; EGFR T790M mutant hücrelerinin, EGFR inhibisyonuna duyarlılığını düzenlemek için farklı stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır (Russo et al., 2017).

EGFR'deki diğer mutasyonlar, tirozin kinaz alanını kodlayan ekzonlar 18-21'de ortaya çıkar. Ekzon 19'da silinme, ekzon 21'de tek nokta mutasyonu (L858R), Glisin-719'un (G719) serin, alanin ya da sistein ami-

noasidine dönüşümü, ekzon 20'de duplikasyon ve / veya ekleme şeklinde mutasyonlar görülebilir. Ekzon 19'daki silinmeler ve L858R'nin nokta mutasyonu, klasik aktive edici mutasyonlar olarak bilinir. Bu mutasyonlar artmış EGFR kinaz aktivitesi ve artmış sinyal akışı ile sonuçlanır (M. Singh and Jadhav, 2018). Bu mutasyonlara uğramış reseptörler, geri dönüşümsüz EGFR inhibitörlerine karşı duyarlı olabilmektedir (Gonzales et al., 2008).

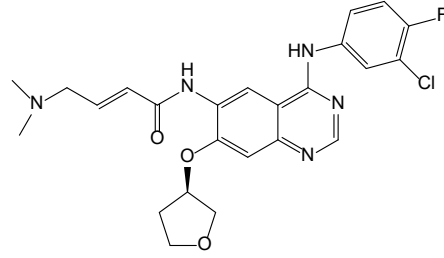
İkinci kuşak EGFR TKI'ler

Birinci kuşak inhibitörlerle yapılan tedavinin başarısı, kazanılmış dirençle gölgelendiği için, gefitinib ve erlotinibden daha uzun süreli etkiye sahip yeni TKI'nin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (Tang et al., 2015).

İkinci kuşak inhibitörler, 4-anilinokinazolin veya 4-anilino-3-siyanokinolin yapısındadırlar. Bu ilaçlar, EGFR Cys797'ye (EGFR'nin ATP bağlama bölgesinde bulunan bir sistein) kovalent olarak bağlanırlar ve geri dönüşümsüz inhibisyon yaparak T790M mutantlarına karşı artmış hücre etkinliği gösterilmesini sağlarlar. Bununla birlikte, yapılarındaki anilin grubu ve Met790 (Thr790'da treonin aminoasidi yerine metiyonin aminoasidinin geçmesi ile oluşur) yan zinciri ile çakışmalar sonucu, T790M aktivitesi, klasik aktive edici EGFR mutasyonlarına göre daha düşüktür. Birinci kuşak EGFR TKI'lere dirençli EGFR L858R / T790M mutantlarına karşı, *In vitro* inhibitör etkisi bakımından umut verici olmasına rağmen, ikinci kuşak geri dönüşümsüz inhibitörler klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarda *in vivo* yetersiz etkinlik göstermektedirler. Ayrıca, doğal tip EGFR'nin inhibisyonu nedeniyle diyare ve deri döküntüleri gibi doz sınırlayıcı toksisiteler terapötik faydalarını engellemektedir (M. Singh and Jadhav, 2018; Tong et al., 2017).

Teorik olarak, ikinci kuşak EGFR-TKI'lerin, birinci kuşağa göre avantajları vardır. EGFR kinaz alanına daha yüksek affiniteyle geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar, T790M mutasyonunu *In vitro* olarak önlerler ve ek olarak, HER2 ve/veya HER4 inhibisyonu da yaparlar (Tong et al., 2017). EGFR ile birlikte, kanser hücre çoğalmasında rol oynayan diğer PTK'ı hedef alan ilaçların, etkinliğin artmasını sağlayacağı düşünülmektedir (Mubeen and Kini, 2012). Örneğin, akciğer kanserlerinde diğer ErbB aile üyelerinin varlığı göz önüne alındığında, EGFR'ye ek olarak bu üyeleri inhibe edebilen moleküllerin geliştirilmesi, saf EGFR inhibitörleriyle karşılaştırıldığında terapötik etkinlikte bir artış sağlayabilir (Jänne et al., 2007). Belirtilen bu avantajlara rağmen, bu grupta incelenen bazı bileşikler cesaret kırıcı klinik sonuçlarına bağlı olarak artık gelişme göstermemektedir (Tong et al., 2017).

Afatinib/ Gilotrif®/ BIBW2992



Şekil 8. Afatinib: (E)-N-[4-(3-kloro-4-florolanilino)-7-(((3S)-oksolan-3-il)oksi)kinazolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamit

Afatinib, bir akrilamid grubu taşıyan 4-anilino-kinazolin türevi olup, EGFR, HER2 ve ErbB4'ün geri dönüşümsüz inhibitörüdür. ErbB reseptörü aile üyelerinin enzimatik aktivitesini, kovalent bağ yaparak bloke eder. Bu geri dönüşümsüz kovalent bağlanma, yeni reseptörler sentezlenene kadar kinaz aktivitesini inhibe edebildiğinden, afatinibin etki süresi, geri dönüşümlü EGFR TKI'lerden daha uzun olabilmektedir (Nan et al., 2017). Afatinib, FDA tarafından, 2013 yılında EGFR ekzon 19 silinmesi veya ekzon 21 (L858R) nokta mutasyonlarına sahip metastatik KHDAK'li hastaların tedavisi için ve 2016 yılında platin esaslı kemoterapi sonrası ilerleme gösteren metastatik, skuamöz hücreli KHDAK için onaylanmıştır (M. Singh and Jadhav, 2018).

Akciğer adenokarsinomlu hastalarda görülen EGFR mutasyonunun yaklaşık % 10-15'i klasik olmayan mutasyonlardır. Yapılan çalışmalarda, gefitinib ve erlotinib ile karşılaştırıldığında, afatinibin, klasik olmayan mutasyonları içeren ileri evre akciğer adenokarsinomu olan hastalar için ilk seçenek EGFR TKI olabileceği bulunmuştur (Shen et al., 2017).

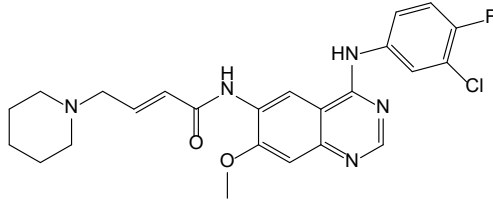
Randomize, faz III çalışması olan LUX-Lung 3 çalışması ile, EGFR mutasyonu ve akciğer adenokarsinomu olan hastalarda afatinib ve kemoterapinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Hastalara afatinib ya da pemetreksed ve sisplatin uygulanmıştır. Afatinib, kemoterapiye göre progresyonsuz sağ kalım açısından (afatinib için 11.1 ay ve kemoterapi için 6.9 ay) anlamlı üstünlük göstermiştir. Ayrıca, ekzon 19 silinmesi veya L858R mutasyonuna sahip hastalardan oluşan bir alt grupta, kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için 6.9 ay olan progresyonsuz sağ kalım, afatinib ile tedavi edilen hastalar için 13.6 ay ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013).

Faz III çalışması olan LUX-Lung 6 çalışması da EGFR mutasyonuna sahip akciğer kanseri hastaları ile

gerçekleştirilmiştir. Hastalar, afatinib ya da gemsitabin ve cisplatin uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Yaygın EGFR mutasyonları olan hastalarda (ekzon 19 silinmesi / L858R), afatinib ile progresyonsuz sağ kalım kemoterapi ile karşılaştırıldığında (afatinib için 11.0 ay ve kemoterapi için 5.6 ay) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Wu et al., 2014).

Afatinib kullanımı ile yan etki olarak akneiform döküntü/dermatit, ishal ve iştah kaybı görülebilmektedir (M. Singh and Jadhav, 2018).

Dakomitinib/ PF-00299804



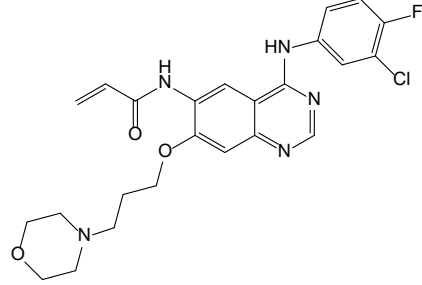
Şekil 9. Dakomitinib: (E)-N-[4-(3-kloro-4-floroanilino)-7-metoksikinazolin-6-il]-4-piperidin-1-ilbut-2-enamit

Dakomitinib ikinci kuşak geri dönüşümsüz pan-ErbB reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür (Gonzales et al., 2008). *İn vitro* ve *in vivo* modellerde yapılan çalışmalarla EGFR T790M direnç mutasyonuna, ekzon 19 silinmesine ve L858R nokta mutasyonuna, doğal tip ve mutant HER2'ye karşı aktivite gösterdiği bulunmuştur. *İn vitro* çalışmalar dakomitinibin doğal tip EGFR'ye karşı gefitinib, erlotinib ile benzer etkinlik gösterirken, doğal tip HER2'yi daha etkin biçimde inhibe ettiğini göstermektedir (Engelman et al., 2007). Ekzon 19 silinmesi olan hastalarda erlotinib ile karşılaştırılabilir etkinlik göstermektedir (M. Singh and Jadhav, 2018). Gefitinib ile karşılaştırıldığında, EGFR aktive edici mutasyonu olan KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde, dakomitinibin gefitinibe göre belirgin bir iyileşme gösterdiği (24 ayda progresyonsuz sağ kalım, dakomitinib kullanan hastalar için % 30,6, gefitinib kullanan hastalar için % 9,6) gözlenmiştir (Tong et al., 2017).

Randomize, faz III çalışması olan ARCHER 1050 çalışmasında, ileri evre EGFR mutasyonuna sahip KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavi olarak dakomitinib ve gefitinib etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Dakomitinib grubundaki hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresinin gefitinib grubundaki hastalara göre daha uzun olduğu (dakomitinib için 14.7 ay ve gefitinib için 9.2 ay) bulunmuştur. Dakomitinib tedavisinin gefitinib tedavisine göre daha üstün olabileceği ve ileri evre EGFR mutasyonuna sahip KHDAK'li hastalar için bir seçenek olabileceği

düşünülmektedir. Ayrıca afatinib için yapılan faz III çalışmasıyla (LUX-Lung 7) kıyaslandığında dakomitinibin progresyonsuz sağ kalım süresi ile afatinibe göre üstün olabileceği de düşünülmektedir (Wu et al., 2017).

Kanertinib/ CI-1033



Şekil 10. Kanertinib: N-[4-(3-kloro-4-floroanilino)-7-(3-morfolin-4-ilpropoksi)kinazolin-6-il]prop-2-enamit

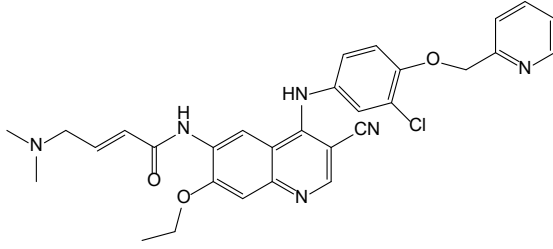
Kanertinib, 4-anilinokinazolin iskeleti taşıyan, ErbB ailesinin tamamını geri dönüşümsüz olarak inhibe eden bir kinaz inhibitörüdür. EGFR'ye kovalent bağlarla bağlanarak, EGFR fosforilasyonunu geri dönüşümlü inhibitörlere kıyasla daha uzun süre inhibe edebilir (Jänne et al., 2007).

Kanertinibin malign melanoma proliferasyonu ve sağ kalım üzerine *İn vitro* ve *in vivo* etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, kanertinibin melanom hücrelerinde ErbB1-4 için antiproliferatif etkiye sahip olduğu ve apoptozu indüklediği bulunmuştur (Severinsson et al., 2011).

Platin esaslı kemoterapiden sonra tedavi başarısızlığı yaşayan ileri evre KHDAK'li hastalarla yapılan randomize, faz II çalışmasında; kanertinibin, *İn vitro* olarak, geri dönüşümlü EGFR TKI'lerden daha etkili bulunmasına rağmen, klinik denemede bu etkinliğin görülmediği, gefitinib veya erlotinibe göre daha düşük bir etkinlik gösterdiği bulunmuştur (Jänne et al., 2007).

Klinik denemelerde kanertinibin diyare, asteni, stomatit ve döküntü gibi yan etkilere neden olduğu gözlenmiştir (Jänne et al., 2007). Yapılan prelinik çalışmalarda, kanertinibin hayvan modellerinde kohlea üzerine ototoksositeye neden olduğu bu nedenle ileri çalışmalarda bu toksisitenin değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Tang et al., 2015).

Neratinib/Nerlynx®/ HKI-272



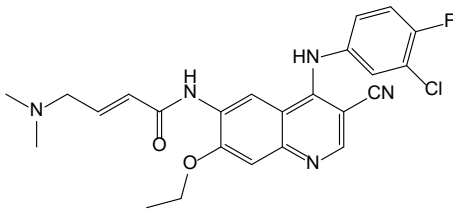
Şekil 11. Neratinib: (E)-N-[4-[3-kloro-4-(piridin-2-ilmethoksi)anilino]-3-siyano-7-etoksikinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamit

Neratinib, EGFR, HER2 ve HER4'ün tirozin kinaz aktivitesini geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe eden, 4-anilino-3-siyano-7-etoksikinolin halkasına sahip pan-HER inhibitörüdür (Tiwarei et al., 2016). 2017 yılında FDA tarafından, erken evre HER2'nin aşırı ekspresyona sahip meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisi için onaylanmıştır (H. Singh et al., 2018).

Uluslararası, randomize olmayan faz II çalışması ile, birinci kuşak TKI ile tedaviden sonra direnç geliştirmiş, geri dönüşümsüz bir EGFR TKI'den fayda görebileceği düşünülen KHDAK'li hastalarda neratinib değerlendirildiğinde, düşük yanıt oranları elde edilmiştir ve G719 kodonu dâhil, nokta mutasyonları için daha seçici olabileceği düşünülmüştür (Sequist et al., 2010).

Neratinib ile yan etki olarak diyare, döküntü, yorgunluk, mide bulantısı ve kusma görülebilmektedir (Sequist et al., 2010). İshal hariç diğer yan etkiler doz azaltılması ya da standart tıbbi bakım ile kontrol edilebilmektedir (H. Singh et al., 2018).

Pelitinib/ EKB-569



Şekil 12. Pelitinib: (E)-N-[4-(3-kloro-4-floroanilino)-3-siyano-7-etoksikinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamit

Pelitinib, 4-anilino-3-siyano-7-etoksikinolin iskeleti içeren, yüksek konsantrasyonlarda ErbB2 reseptörüne de bağlanan, EGFR'nin geri dönüşümsüz seçici bir inhibitörüdür (Carmi et al., 2012).

Yapılan bir faz I çalışmasında, EGFR'nin aşırı ekspresyona sahip ileri evre malignitelere sahip Japon has-

talarda pelitinib, oral yoldan uygulandığında, EGFR mutasyonlarına sahip KHDAK'li ve gefitinib direnci olan iki hastada klinik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, gefitinib ile tedavi edildikten sonra hastalığın nüks ettiği, EGFR mutasyonu gelişmiş KHDAK hastaları için etkili bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (Yoshimura et al., 2006).

Bir başka faz I çalışmasında, ileri evre solid tümörlü hastalara pelitinib uygulanmış ve genel olarak kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu bulunmuştur. Hastaların % 63'ünde EGFR ekspresyonuna sahip tümörler olmasına rağmen, tam veya kısmi yanıt gözlenememiştir. Pelitinibin tedavideki rolünün ileri çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Erlichman et al., 2006).

Pelitinibin en sık bildirilen yan etkileri diyare, döküntü, iştahsızlık ve kuru cilttir (Yoshimura et al., 2006).

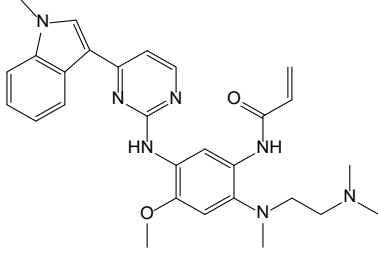
Üçüncü kuşak EGFR TKI'ler

Birinci ve ikinci kuşak EGFR TKI'ler ile görülen fayda genellikle geçicidir ve hemen hemen tüm hastalar 9-13 ay sonra direnç geliştirirler. Mutant seçici ve EGFR doğal tip koruyucu üçüncü kuşak inhibitörlerin kullanımı, birinci ve ikinci kuşak inhibitörlere direnç geliştirmiş hastalara yönelik, nispeten yeni bir tedavi stratejisidir. Bu bileşikler, kinazolin ya da kinolin iskeleti taşıyan geri dönüşümlü (gefitinib ve erlotinib) ve geri dönüşümsüz EGFR TKI'lerinden (afatinib, dacomitinib, neratinib) farklı olarak aminopirimidin iskeleti taşırlar. T790M mutasyonu da dahil, spesifik olarak EGFR mutasyonlarını hedeflemek için geliştirilmişlerdir (Russo et al., 2017). Üçüncü kuşak EGFR TKI'ler, ATP bağlama cebinin kenarında Cys797 ile kovalent bağın yanı sıra MET793 ve MET790 ile hidrojen bağı oluştururlar. Kovalent bağ aracılığıyla geri dönüşümsüz olarak bağlandıkları için, bu bileşikler T790M mutasyonunun kazandırdığı gelişmiş ATP affinitesini yenerler. Bununla birlikte, laboratuvar çalışmaları ve erken klinik deneyimler, bu bileşiklerin etkinliğinin, kovalent bağ oluşumunu engelleyecek bir Cys797 mutasyonu ile bozulabileceğini göstermektedir (Jia et al., 2016). Preklinik çalışmalar geri dönüşümsüz EGFR TKI'lerle dahi T790M mutasyonunun gelişebileceğini göstermektedir (Godin-Heymann et al., 2008). Üçüncü kuşak bileşikler ayrıca, doğal tip EGFR için seçici olmamaları nedeniyle minimal epitel toksisiteye sebep olmaktadır (Tong et al., 2017; M. Singh and Jadhav, 2018).

Son zamanlarda, üçüncü kuşak inhibitörlerin direnç gösterdiği EGFR T790M ve C797S mutasyonlarının üstesinden eş zamanlı olarak gelmek için dördüncü kuşak EGFR-TKI (EAI045) geliştirilmektedir

(Tong et al., 2017).

Osimertinib/ Tagrisso®/ AZD9291



Şekil 13. Osimertinib: N-[2-[2-(dimetilamino) etil-metilamino]-4-metoksi-5-[[4-(1-metilindol-3-il) pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamit

Osimertinib, ATP bağlanma bölgesindeki Cys797 amino asidine kovalent bağ oluşumu yoluyla EGFR kinaza geri dönüşümsüz şekilde bağlanan, güçlü ve EGFR mutasyonlarına karşı seçici bir inhibitördür. Birinci ve ikinci kuşak TKI'lerden yapısal olarak farklı olan bir mono-anilinopirimidin bileşiğidir, pirimidin halkasının 2 numaralı konumuna bağlı grup ile elektrofilik özellik kazanmıştır, 4 numaralı konumu heterosiklik halkayla C-bağı yapar ve 5 numaralı konumu süstitüe edilmemiştir. Preklinik olarak, *In vitro* T790M mutasyonuna sahip hücre dizilerinde sinyal yollarını ve hücre büyüme güçlü bir şekilde inhibe ettiği, doğal tip EGFR'yi ise az miktarda inhibe ettiği gösterilmiştir (Ward et al., 2013; Cross et al., 2014; Bartholomew et al., 2017).

FDA tarafından, 2015 yılında hızlandırılmış onay ve 2017 yılında metastatik EGFR T790M mutasyonuna sahip KHDAK'li hastalar için düzenli onay almıştır (M. Singh and Jadhav, 2018).

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye direnç geliştirmiş, EGFR mutasyonuna uğramış KHDAK'li hastalarda osimertinibin güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için faz I çalışması yapılmıştır. Çalışma, T790M mutasyonuna sahip olan ya da olmayan, EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli hastalarda osimertinibi araştırmak üzere tasarlanmıştır. Osimertinib, T790M mutasyonuna sahip, ilaç direnci geliştirmiş ileri KHDAK'li hastaların çoğunda tümör yanıtları ile ilişkili bulunmuştur. En etkili tedaviler arasında bulunan afatinib ve setuksimab kombinasyonu, % 29'luk bir yanıt vermiştir (EGFR T790M mutasyonlu hastalarda % 32 ve olmayan hastalarda % 25) ve ciddi cilt ve gastrointestinal toksik etkilere neden olmuştur. Osimertinibin ise monoterapi olarak kullanıldığında, EGFR T790M mutasyonuna sahip hastalarda sınırlı cilt ve gastrointestinal yan etkilere ve % 61'lik bir yanıt oranına sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, doz sınırlayıcı olmayan bir yan etki profili ile EGFR T790M

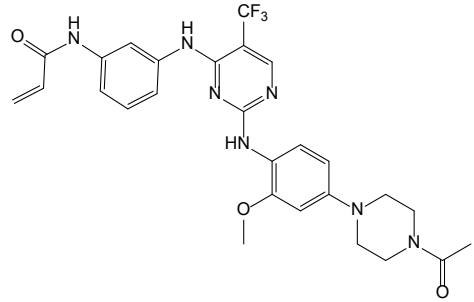
mutasyona sahip hastalar için klinik olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir (Jänne et al., 2015).

Bir faz II çalışmasında (AURA2), T790M mutasyonuna sahip, lokal olarak ileri veya metastatik (evre IIIB / IV) KHDAK hastalarında, osimertinibin iyi bir klinik aktiviteyi minimal yan etkilerle sağladığı gösterilmiştir. Çalışma aynı zamanda, moleküler hedefli tedavinin kullanımı için EGFR T790M mutasyonunun biyobelirteç olarak değerlendirmesini desteklemektedir (Goss et al., 2016). Bir başka randomize, faz III çalışmasında, osimertinibin, T790M mutasyonuna sahip, ileri KHDAK hastalarında, platin ve pemetreksed kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek etkinlik gösterdiği gözlenmiştir (Mok et al., 2017).

EGFR ile mutasyona uğramış KHDAK'nin genetik olarak tasarlanmış fare modelleriyle yapılan çalışmada, EGFR L858R mutasyonlu tümörlerde osimertinibin, afatinibe benzer antitümör aktiviteye sahip olduğu; aynı zamanda T790M mutasyonu da olan EGFR L858R mutant tümörlerde, afatinibden önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (Jänne et al., 2015).

Osimertinib ile en sık görülen yan etkiler diyare, döküntü, kızarıklık, kuru cilt, bulantı ve iştahın azalmasıdır. İshal ve döküntü doza bağımlı şekilde artma göstermektedir (Jänne et al., 2015; Goss et al., 2016).

Rosiletinib/ CO-1686



Şekil 14. Rosiletinib: N-[3-[[2-[4-(4-asetilpiperazin-1-il)-2-metoksianilino]-5-(triflorometil)pirimidin-4-il]amino]fenil]prop-2-enamit

Mutant EGFR'nin geri dönüşümsüz inhibitörü olan rosiletinib, 2,4-diaminopirimidin iskeleti taşıyan bir moleküldür. Rosiletinib, EGFR'nin ATP bağlama bölgesindeki Cys797'ye kovalent olarak bağlanır (Walter et al., 2013). *In vitro* çalışmalarda ekzon 19 silinmeleri, L858R ve T790M mutasyonlarına uğratılmış EGFR formları için seçici inhibitör aktivite gösterdiği, ancak ekzon 20 ekleme mutasyonları için aktivite göstermediği bulunmuştur. Doğal tip EGFR'ye karşı minimal düzeyde aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir (Walter et al., 2013; Sequist et al., 2015).

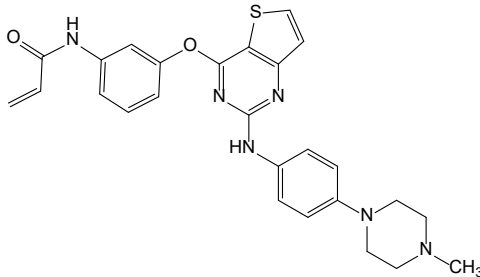
Rosiletinin antitümör aktivitesi ve güvenliğini belirlemek için yapılan faz I / II çalışması TIGER-X, çalışma öncesinde en az bir EGFR tirozin kinaz inhibitör tedavisi almış, EGFR mutasyonuna sahip KHDAK'li hastalarla yapılmıştır. Hastalığı ilerlemiş, özellikle T790M mutasyonuna sahip KHDAK'li bazı hastalarda rosiletinibe yanıt gözlenmiştir (Sequist et al., 2015). Beyin metastazı olan hastaların tedavisinde rosiletinin rolü hala belirsiz olmasına rağmen, TIGER-X'e kayıtlı hastalardan alınan veriler, beyin metastazı öyküsü olan hastalarda % 41'lik bir genel yanıt oranı göstermiştir (Varga et al., 2015).

Rosiletinib ile ilişkili en yaygın toksik etkiler, hiperglisemi ve hafif gastrointestinal olaylardır (Sequist et al., 2015). Preklinik çalışmalar hipergliseminin, tip I insülin benzeri büyüme faktörü reseptörünü (IGF-IR) inhibe eden bir rosiletinib metabolitinden kaynaklandığını ileri sürmektedir (Cortot et al., 2013).

Birinci ve ikinci kuşak EGFR inhibitörleri için bildirildiği gibi, sürekli olarak rosiletinibe maruz kalan hücrelerde kazanılmış direnç geliştiği belirtilmiştir (Walter et al., 2013).

FDA, TIGER araştırmasında beklenenden düşük yanıt oranı nedeniyle rosiletinin hızlandırılmış onayını durdurmuştur (Tong et al., 2017).

Olmutinib/ HM61713/ BI-1482694



Şekil 15. Olmutinib: N-[3-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-il]oksifenil]prop-2-enamit

Olmutinib, EGFR'nin tirozin kinaz bölgesinde Cys797'ye kovalent bağlarla bağlanan, geri dönüşümsüz EGFR mutant seçici bir EGFR TKI'dir (Kim, 2016). Yapılan çalışmalarda olmutinibin, hücre dizilerinde önemli yan etkilere yol açmadan tümör üzerine etkinlik gösterdiği bulunmuştur (Song et al., 2016). L858R ve T790M mutasyonlarına karşı güçlü EGFR inhibitör etki ve doğal tip EGFR'ye karşı koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir (Kim, 2016).

T790M mutasyonuna sahip KHDAK'li hastalarla yapılan faz I ve II çalışmalarında, olmutinibin maksimum tolere edilebilecek doz aralığı belirlenmiş ve

anlamli klinik aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Park et al., 2016). Faz I/II çalışmalarında bulunan umut verici klinik sonuçlara rağmen, olmutinib için cevap oranlarının değerlendirildiği ELUXA klinik çalışmalarına devam edilmemektedir (Passaro et al., 2017).

Olmutinibe karşı direnç mekanizmaları henüz tanımlanmamıştır. Ancak, C797S mutasyonu, olmutinibe kazanılmış direncin gelişiminde rol oynayabilir (Song et al., 2016).

Mayıs 2016'da, olmutinib, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik EGFR T790M mutasyonuna sahip KHDAK'li hastaların tedavisi için Güney Kore'de onay almıştır (Kim, 2016).

Olmutinib ile görülen yan etkiler ılımlı olup en sık görülen yan etkiler diyare, döküntü, bulantı ve kaşıntıdır. Hiperglisemi vakaları ise bildirilmemiştir (Park et al., 2016).

TARTIŞMA

Kanser tedavisinde, hedefe yönelik olarak geliştirilen küçük moleküllu EGFR-TKI'ler, çok düşük yan etki riskleri ile antikanser ilaçlar için de önemli bir grup olarak yerini almıştır. Bu ilaçlar etki şekillerine göre temelde üç kuşakta incelenmektedir. Keşfedilen birinci kuşak inhibitörlere karşı (gefitinib, erlotinib, lapatinib) direnç gelişmesi gözlenmiştir. İkinci kuşak EGFR-TKI'lerin (afatinib, dakomitinib, kanertinib, neratinib, pelitinib) birinci kuşağa göre avantajları vardır. EGFR kinaz alanına daha yüksek affiniteyle geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar. Üçüncü kuşak inhibitörlerin (osimertinib, rosiletinib, olmutinib) ise T790M mutasyonlarına karşı güçlü EGFR inhibitör etki ve doğal tip EGFR'ye karşı koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir. Son zamanlarda, üçüncü kuşak inhibitörlerin direnç gösterdiği EGFR T790M ve C797S mutasyonlarının üstesinden eş zamanlı olarak gelmek için dördüncü kuşak EGFR-TKI (EAI045) geliştirilmektedir.

EGFR TKI'leri, günümüzde, kanser tedavisindeki önemli seçeneklerden birini oluşturmaktadırlar. Hedefe yönelik tedavi sayesinde daha az yan etkiyle daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. EGFR'yi hedef alan pek çok akıllı ilaç geliştirilmesine rağmen, etkili tedavinin sağlanması yolunda birtakım önemli zorluklar devam etmektedir. Bunlar:

- 1- Mutant ve inhibitöre dirençli kinazların hızlı bir şekilde geliştiği ve çok hedefli inhibitörlerin veya kombinasyonların klinik uygulamadan önce planlanması gerektiği görülmektedir.
- 2- Ayrıca, inhibitör geliştirirken klinik öncesi ve klinik aşamalarında gözlenen beklenmedik toksisite-

lerin temeli daha titiz bir şekilde incelenmelidir. Kinaz inhibitörlerinin özellikleri, metabolitleri ve gözlenen toksisitelerini içeren bir veri tabanı oluşturulmalıdır.

- 3- İnsanlarda meydana gelen tümörözenezin sadece küçük bir kısmı hücre kültürü ve hayvan modellerinde tekrar edilebildiğinden, gerçeği daha çok yansıtan tümör modellerine ihtiyaç duyulmaktadır ve insanlardaki hedef inhibisyonu minimal invaziv bir tarzda izlemek için daha iyi yöntemler bulunmalıdır.
- 4- Kinaz sinyal yolları birbirine bağlı karmaşık bir dizi içerdiğinden, onkogenik olaylarda ve inhibitör varlığında nasıl işlediğinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bilgi ayrıca, inhibitörlerin kombinasyonlarının daha mantıklı uygulanması için de büyük önem taşımaktadır.

Kanser tedavisi için daha etkili çözümlerin bulunması, hedefe yönelik yeni bileşiklerin hızlı bir şekilde geliştirilebilmesi ve tedavide kullanıma girebilmesi için zorlukların aşılması gerekmektedir. Bu zorlukları başarıyla aşmak için de disiplinlerarası işbirliği gerekmektedir (Zhang et al., 2009).

SONUÇ

Kanserle mücadele edebilmek için yapılan araştırmalar sonucu, EGFR'nin kanser üzerindeki etkisi görülmüş ve EGFR sinyal yolunu kesebilecek bileşikler araştırılmaya başlanmıştır. EGFR-TKI alanında yoğun araştırmalar, çok sayıda aktif bileşik geliştirilmesine yol açmıştır. EGFR'yi hedef alan TKI ilaçların çeşitli kombinasyonları ile bazı kanserlerin komplikasyonları azaltılabilir, geciktirilebilir veya yok edilebilir. EGFR TKI ile kanser hastalarına, yaşam kalitesini bozmadan hastalığın yönetimi için daha fazla ve daha iyi seçenekler sunulabilir. Moleküler hedefli akıllı ilaçlardan bazıları kanser tedavisinde kullanıma girmiş, bazıları da klinik çalışma aşamasındadır. Oldukça ilgi çeken bu alanla ilgili çalışmalar ve yeni bileşiklerin keşfi devam etmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

Abouzid, K., & Shouman, S. (2008). Design, synthesis and in vitro antitumor activity of 4-aminoquinoline and 4-aminoquinazoline derivatives targeting EGFR tyrosine kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(16), 7543-7551. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.038

Akhtar, J., Khan, A. A., Ali, Z., Haider, R., & Yar, M. S. (2017). Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 143-189. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.023

Bartholomew, C., Eastlake, L., Dunn, P., & Yiannakis, D. (2017). EGFR targeted therapy in lung cancer; an evolving story. *Respiratory Medicine Case Reports*, 20, 137-140. doi:https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.01.016

Berndt, N., Karim, R. M., & Schönbrunn, E. (2017). Advances of small molecule targeting of kinases. *Current Opinion in Chemical Biology*, 39, 126-132. doi:https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.06.015

Blackwell, K. L., Burstein, H. J., Storniolo, A. M., Rugo, H., Sledge, G., Koehler, M., . . . O'Shaughnessy, J. (2010). Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 1124-1130. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437

Carmi, C., Mor, M., Petronini, P. G., & Alfieri, R. R. (2012). Clinical perspectives for irreversible tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Biochemical pharmacology*, 84(11), 1388-1399. doi:https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.031

Chang, J., Ren, H., Zhao, M., Chong, Y., Zhao, W., He, Y., . . . Qi, C. (2017). Development of a series of novel 4-anilinoquinazoline derivatives possessing quinazoline skeleton: Design, synthesis, EGFR kinase inhibitory efficacy, and evaluation of anticancer activities in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138, 669-688. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.005

Chilin, A., Conconi, M. T., Marzaro, G., Guiotto, A., Urbani, L., Tonus, F., & Parnigotto, P. (2010). Exploring epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor features: the role of fused dioxxygenated rings on the quinazoline scaffold. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(4), 1862-1866.

Choi, J. H., Oh, J. Y., Ryu, S. K., Kim, S. J., Lee, N. Y., Kim, Y. S., . . . Han, W. S. (1997). Detection of epidermal growth factor receptor in the serum of gastric carcinoma patients. *Cancer*, 79(10), 1879-1883. doi:https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970515)79:10<1879::AID-CNCR6>3.0.CO;2-B

- Cortot, A. B., Repellin, C. E., Shimamura, T., Capelletti, M., Zejnullahu, K., Ercan, D., . . . Jänne, P. A. (2013). Resistance to irreversible EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors through a multi-step mechanism involving the IGF1R pathway. *Cancer Research*, *73*(2), 834-843. doi:https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-12-2066
- Cross, D. A., Ashton, S. E., Ghorghiu, S., Eberlein, C., Nebhan, C. A., Spitzler, P. J., . . . Mellor, M. J. (2014). AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discovery*, *4*(9), 1046-1061. doi:https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0337
- Engelman, J. A., Zejnullahu, K., Gale, C.-M., Lifshits, E., Gonzales, A. J., Shimamura, T., . . . Bradner, J. E. (2007). PF00299804, an irreversible pan-ErbB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ErbB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer research*, *67*(24), 11924-11932. doi:https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-07-1885
- Erlichman, C., Hidalgo, M., Boni, J. P., Martins, P., Quinn, S. E., Zacharchuk, C., . . . Rowinsky, E. K. (2006). Phase I study of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(15), 2252-2260. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.8960
- Fukuoka, M., Wu, Y.-L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S.-S., Sriuranpong, V., . . . Saijo, N. (2011). Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology*, *29*(21), 2866-2874. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235
- Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J.-Y., . . . Rischin, D. (2003). Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(12), 2237-2246. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038
- Gerber, D. E. (2008). Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *American Family Physician*, *77*(3), 311-319.
- Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G., Pienkowski, T., . . . Kaufman, B. (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, *355*(26), 2733-2743. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320
- Godin-Heymann, N., Ulkus, L., Brannigan, B. W., McDermott, U., Lamb, J., Maheswaran, S., . . . Haber, D. A. (2008). The T790M "gatekeeper" mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor. *Molecular cancer therapeutics*, *7*(4), 874-879. doi:https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2387
- Gonzales, A. J., Hook, K. E., Althaus, I. W., Ellis, P. A., Trachet, E., Delaney, A. M., . . . Nelson, J. M. (2008). Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor. *Molecular cancer therapeutics*, *7*(7), 1880-1889. doi:https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2232
- Goss, G., Tsai, C.-M., Shepherd, F. A., Bazhenova, L., Lee, J. S., Chang, G.-C., . . . Hida, T. (2016). Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The lancet oncology*, *17*(12), 1643-1652. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30508-3
- Gotink, K. J., & Verheul, H. M. W. (2010). Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*, *13*(1), 1-14. doi:https://doi.org/10.1007/s10456-009-9160-6
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70. doi:https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9
- Hanahan, D., & Weinberg, Robert A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. doi:https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
- Huang, L., & Fu, L. (2015). Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *5*(5), 390-401. doi:https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.001
- Ismail, R. S., Ismail, N. S., Abuserii, S., & El Ella, D. A. A. (2016). Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, *2*(1), 9-19. doi:https://doi.org/10.1016/j.fjps.2016.02.001
- Jänne, P. A., von Pawel, J., Cohen, R. B., Crino, L., Butts, C. A., Olson, S. S., . . . Lenehan, P. F. (2007). Multicenter, randomized, phase II trial of CI-1033, an irreversible pan-ErbB inhibitor, for previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, *25*(25), 3936-3944. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.1336

- Jänne, P. A., Yang, J. C.-H., Kim, D.-W., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., . . . Horn, L. (2015). AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(18), 1689-1699. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411817
- Jia, Y., Yun, C.-H., Park, E., Ercan, D., Manuia, M., Juarez, J., . . . Zhang, H. (2016). Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. *Nature*, 534(7605), 129-132. doi:https://doi.org/10.1038/nature17960
- Jiang, L., Hochwald, S., Deng, S., Zhu, Y., Tan, C., Zhong, Q., . . . Huang, H. (2017). Evaluation of EGF, EGFR, and E-cadherin as potential biomarkers for gastrointestinal cancers. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1(3), 135-140. doi:https://doi.org/10.1016/j.flm.2017.08.001
- Kim, E. S. (2016). Olmutinib: first global approval. *Drugs*, 76(11), 1153-1157. doi:https://doi.org/10.1007/s40265-016-0606-z
- Krause, D. S., & Van Etten, R. A. (2005). Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy. *New England Journal of Medicine*, 353(2), 172-187. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMra044389
- Kris, M. G., Natale, R. B., Herbst, R. S., Lynch Jr, T. J., Prager, D., Belani, C. P., . . . Sandler, A. (2003). 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(16), 2149-2158. doi:https://doi.org/10.1001/jama.290.16.2149
- Lee, D. H. (2017). Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures. *Pharmacology & Therapeutics*, 174, 1-21. doi:https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.001
- Melosky, B. (2014). Review of EGFR TKIs in metastatic NSCLC, including ongoing trials. *Frontiers in oncology*, 4, 244. doi:https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00244
- Mok, T. S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., . . . Theelen, W. S. (2017). Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 376(7), 629-640. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674
- Mok, T. S., Wu, Y.-L., Thongprasert, S., Yang, C.-H., Chu, D.-T., Saijo, N., . . . Ichinose, Y. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, 361(10), 947-957. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699
- Mubeen, M., & Kini, S. G. (2012). A review on the design and development of EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *International Journal of Therapeutic Applications*, 5, 29-37.
- Nan, X., Xie, C., Yu, X., & Liu, J. (2017). EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 8(43), 75712-75726. doi:https://doi.org/10.18632/oncotarget.20095
- Oh, M.-J., Choi, J.-H., Kim, I. H., Lee, Y. H., Huh, J. Y., Park, Y. K., . . . Ku, B. S. (2000). Detection of epidermal growth factor receptor in the serum of patients with cervical carcinoma. *Clinical cancer research*, 6(12), 4760-4763.
- Papanastasiou, A. D., Sirinian, C., Plakoula, E., Zolota, V., Zarkadis, I. K., & Kalofonos, H. P. (2017). RANK and EGFR in invasive breast carcinoma. *Cancer Genetics*, 216-217, 61-66. doi:https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.07.004
- Park, K., Lee, J.-S., Han, J.-Y., Lee, K., Kim, J.-H., Cho, E., . . . Kim, D.-W. (2016). 1300: Efficacy and safety of BI 1482694 (HM61713), an EGFR mutant-specific inhibitor, in T790M-positive NSCLC at the recommended phase II dose. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(4), S113. doi:https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30243-X
- Passaro, A., Guerini-Rocco, E., Pochesci, A., Vacirca, D., Spitaleri, G., Catania, C. M., . . . de Marinis, F. (2017). Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: from biology to evaluation and treatment. *Pharmacological Research*, 117, 406-415. doi:https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.003
- Romu, A. A., Lei, Z., Zhou, B., Chen, Z.-S., & Korlipara, V. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of WZ4002 analogues as EGFR inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(21), 4832-4837. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.048
- Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., . . . Sanchez, J. M. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, 13(3), 239-246. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X
- Russo, A., Franchina, T., Ricciardi, G. R. R., Smirolto, V., Picciotto, M., Zanghi, M., . . . Adamo, V. (2017). Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: Where are we now and where are we going. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 117, 38-47. doi:https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.07.003

- Segovia-Mendoza, M., González-González, M. E., Barrera, D., Díaz, L., & García-Becerra, R. (2015). Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *American Journal of Cancer Research*, 5(9), 2531-2561.
- Sequist, L. V., Besse, B., Lynch, T. J., Miller, V. A., Wong, K. K., Gitlitz, B., . . . Powell, C. (2010). Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: Results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(18), 3076-3083. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.9414
- Sequist, L. V., Soria, J.-C., Goldman, J. W., Wakelee, H. A., Gadgeel, S. M., Varga, A., . . . Dziadziuszko, R. (2015). Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(18), 1700-1709. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413654
- Sequist, L. V., Yang, J. C.-H., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V., Mok, T., . . . Boyer, M. (2013). Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 31(27), 3327-3334. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806
- Severinsson, E. A. D., Trinks, C., Gréen, H., Abdiu, A., Hallbeck, A.-L., Stål, O., & Walz, T. M. (2011). The pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor canertinib promotes apoptosis of malignant melanoma in vitro and displays anti-tumor activity in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 414(3), 563-568. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.118
- Shen, Y.-C., Tseng, G.-C., Tu, C.-Y., Chen, W.-C., Liao, W.-C., Chen, W.-C., . . . Hsia, T.-C. (2017). Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer*, 110, 56-62. doi:https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.06.007
- Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., Tan, E. H., Hirsh, V., Thongprasert, S., . . . Martins, R. (2005). Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(2), 123-132. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa050753
- Singh, H., Walker, A. J., Amiri-Kordestani, L., Cheng, J., Tang, S., Balcazar, P., . . . Zheng, N. (2018). US Food and Drug Administration Approval: Neratinib for the Extended Adjuvant Treatment of Early Stage HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, clincanres. 3628.2017. doi:https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3628
- Singh, M., & Jadhav, H. R. (2017). Targeting non-small cell lung cancer with small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Drug Discovery Today*. doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.004
- Song, H.-N., Jung, K. S., Yoo, K. H., Cho, J., Lee, J. Y., Lim, S. H., . . . Ahn, J. S. (2016). Acquired C797S mutation upon treatment with a T790M-specific third-generation EGFR inhibitor (HM61713) in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(4), 45-47. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.093
- Sugiyama, Y., & Kameshita, I. (2017). Multi-PK antibodies: Powerful analytical tools to explore the protein kinase world. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 11, 40-45. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.06.005
- Tang, J., Qian, Y., Li, H., Kopecky, B. J., Ding, D., Ou, H. C., . . . Kobel, M. (2015). Canertinib induces ototoxicity in three preclinical models. *Hearing Research*, 328, 59-66. doi:https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.002
- Tiwari, S. R., Mishra, P., & Abraham, J. (2016). Neratinib, a novel HER2-targeted tyrosine kinase inhibitor. *Clinical Breast Cancer*, 16(5), 344-348. doi:https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.05.016
- Tong, C. W. S., Wu, W. K. K., Loong, H. H. F., Cho, W. C. S., & To, K. K. W. (2017). Drug combination approach to overcome resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Cancer Letters*, 405, 100-110. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.07.023
- Varga, A., Camidge, D., Sequist, L., Wakelee, H., Ou, S., Goldman, J., . . . Oxnard, G. (2015). 3009 Activity of rociletinib in EGFR mutant NSCLC patients with a history of CNS involvement. *European Journal of Cancer*, 51, S598. doi:https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)31654-9
- Walter, A. O., Sjin, R. T. T., Haringsma, H. J., Ohashi, K., Sun, J., Lee, K., . . . Wang, Z. (2013). Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. *Cancer Discovery*, 3(12), 1404-1415. doi:https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-13-0314
- Wang, Z., Wu, X., Wang, L., Zhang, J., Liu, J., Song, Z., & Tang, Z. (2016). Facile and efficient synthesis and biological evaluation of 4-anilinoquinazoline derivatives as EGFR inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(11), 2589-2593. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.04.032

- Ward, R. A., Anderton, M. J., Ashton, S., Bethel, P. A., Box, M., Butterworth, S., . . . Cross, D. A. (2013). Structure-and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(17), 7025-7048. doi:https://doi.org/10.1021/jm400822z
- Wu, Y.-L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K., Niho, S., . . . Corral, J. (2017). Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(11), 1454-1466. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3
- Wu, Y.-L., Zhou, C., Hu, C.-P., Feng, J., Lu, S., Huang, Y., . . . Lee, K. Y. (2014). Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(2), 213-222. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1
- Yang, J., Hirsh, V., Schuler, M., Yamamoto, N., O'Byrne, K. J., Mok, T., . . . Massey, D. (2013). Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 31(27), 3342-3350. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.1764
- Yarden, Y. (2001). The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *European Journal of Cancer*, 37, 3-8. doi:https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00230-1
- Yoshimura, N., Kudoh, S., Kimura, T., Mitsuoka, S., Matsuura, K., Hirata, K., . . . Fukuoka, M. (2006). EKB-569, a new irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with clinical activity in patients with non-small cell lung cancer with acquired resistance to gefitinib. *Lung Cancer*, 51(3), 363-368. doi:https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.10.006
- Yun, C.-H., Mengwasser, K. E., Toms, A. V., Woo, M. S., Greulich, H., Wong, K.-K., . . . Eck, M. J. (2008). The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(6), 2070-2075. doi:https://doi.org/10.1073/pnas.0709662105
- Zhang, J., Yang, P. L., & Gray, N. S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 9(1), 28-39. doi:https://doi.org/10.1038/nrc2559
- Zhou, C., Wu, Y.-L., Chen, G., Feng, J., Liu, X.-Q., Wang, C., . . . Ren, S. (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 12(8), 735-742. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X

