



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Platine Hassas ve Dirençli Over Hastalarında Faz III Çalışmalarındaki Bevasizumab Etkinliği

Hazırlayan: Tuba KOCAER

Danışman: Prof. Dr. İlkay YILDIZ

KANSER

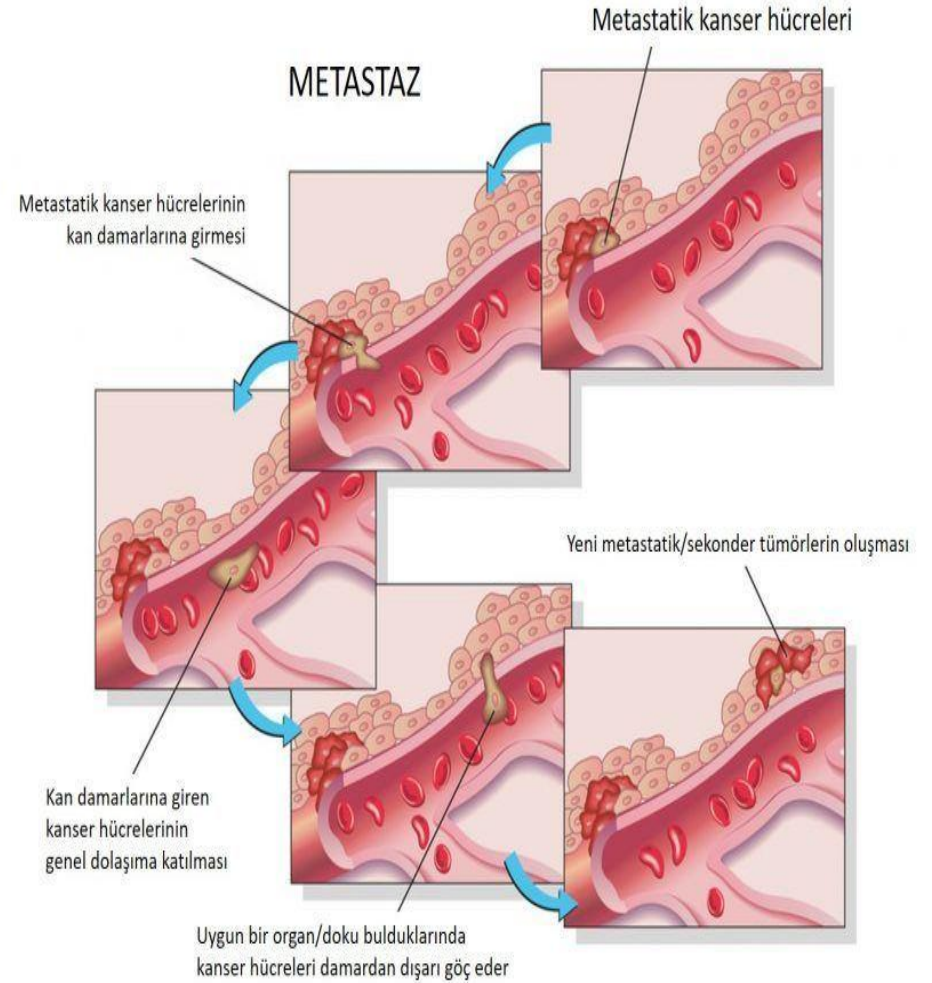


Kanser genellikle tek bir mutant hücreden gelişir. Kanseri kısaca, çeşitli genetik değişikliklerin ve çevresel faktörlerin çok basamaklı bir süreç içinde, hücrenin farklılaşması, bölünmesi ve çoğalması üzerindeki etkileriyle ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlamak mümkündür.

Kanser hücreleri;

- Tek bir hücreden gelişebilmekte (klonalite)
- Çevresel faktörlerden bağımsız ve kontrolsüz çoğalabilme (otonomi)
- Normal yapı ve fonksiyonların değişime uğrama (anaplazi) ve
- Bulundukları dokulardan ayrılarak uzak organlara yerleşebilme (invazyon ve metastaz)

ile normal hücrelerden ayrılırlar.

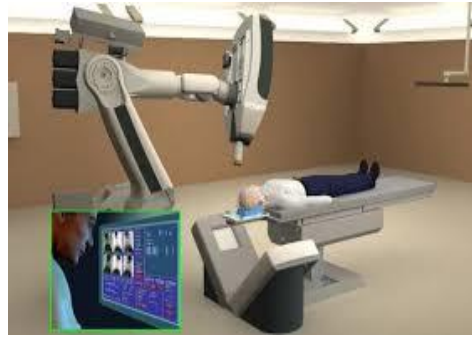


Kanser tedavisinde uygulanan yöntemler başlıca 3 ana başlık altında toplanabilir:

1) Cerrahi girişim

2) İlaçla tedavi (Kemoterapi)

3) Işınla tedavi



Neoplastik hücreler, önce cerrahi olarak veya radyasyon tedavisi ile azaltılır veya gelişimi yavaşlatılır. Bunu kemoterapi, immünoterapi veya bu tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması takip eder.

- Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir.
- Bu hastaların % 25'ten azı tek başına cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Geriye kalan hastaların büyük bir bölümüne hastalığın herhangi bir evresinde kemoterapi uygulanmaktadır
- Günümüzde, tek başına cerrahi veya radyasyonla tedavi başarısı %20 iken, kemoterapi ile tedavi başarısı % 75'lere kadar çıkmıştır.
- Ancak bütün bu gelişmelere karşın, kardiyovasküler sisteme ait hastalıklardan sonra kanser, hala ölümlerin en sık ikinci nedenidir.

Ölüm nedeni	%
Koroner kalp hastalıkları	25.9
Kanser	20.6
Serebrovasküler hastalıklar	13.7
Pnömoni	8.0
Kronik bronşit	4.1
Kazalar	3.8

AMAÇ

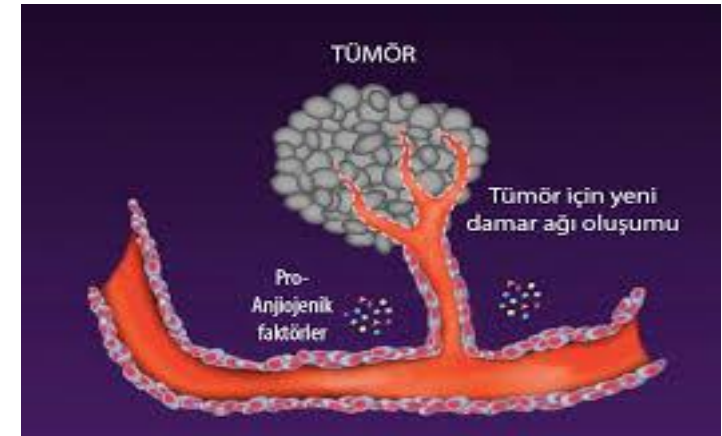
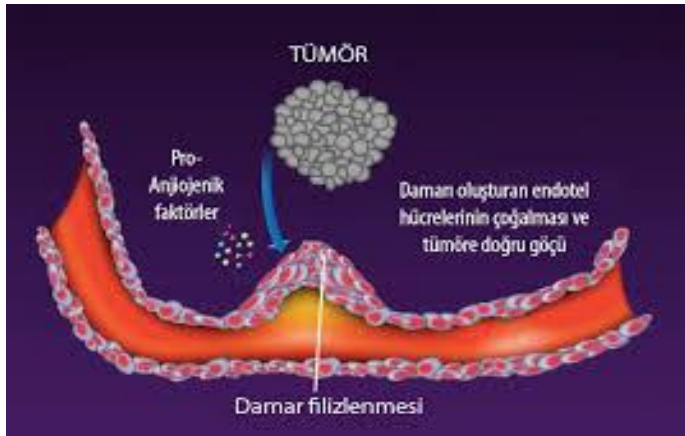
Antianjiogenik bir ajan olan Bevasizumab hakkında güncel bilgileri sunup, platine hassas ve dirençli over kanser hastalarında faz III çalışmalarındaki etkinliğini retrospektif olarak araştırmaktır.

ANJİOGENEZ

- Yeni damar yapımı anlamına gelen anjiogenez (neovaskülerizasyon) aslında normal ve fizyolojik olarak yara iyileşmesi, embriyogenez, menstrüel siklus için gerekli bir mekanizmadır.
- Anjiogenez dinamik bir olay olarak proteolitik enzimlerin belli oranlarda ortama salınması, hücre dışı matriksin bozulması ve yeniden yapılanması ile endotel hücrelerinin mikrovasküler sahadan göç ederek çoğalması gibi süreçler sonunda ortaya çıkar.
- Sonuçta kapiller damarlardaki endotel hücrelerinin proliferasyonu ile mevcut mikrovasküler yataktan yeni kapiller ve kan damarları oluşur.

TÜMÖR GELİŞME VE ANJİOGENEZ

- Patolojik anjiogenez, solid tümörlerin büyüme ve metastaz yapmasından sorumlu tutulmaktadır.
- Tümörler yeni damar yapımını gerçekleştiremedikleri durumda ancak çevredeki damarlardan difüzyon yoluyla beslenir ve en fazla 0,5–1 cm³'lük hacme kadar büyüyebilirler.
- Prevasiküler dönem olarak adlandırılan bu dönemde hücreler hızla çoğalır, genişler ve vaskülarize olur. Eğer yeni damar oluşumu yeterli olmazsa hücreler nekroza uğrar.



Interferon α , TIMPs, Angiostatin, Endostatin...

Anti-anjiyogenik Faktörler

VEGF, FGF, PDGF, MMP...

Pro-anjiyogenik Faktörler

Anjiyogenik Denge

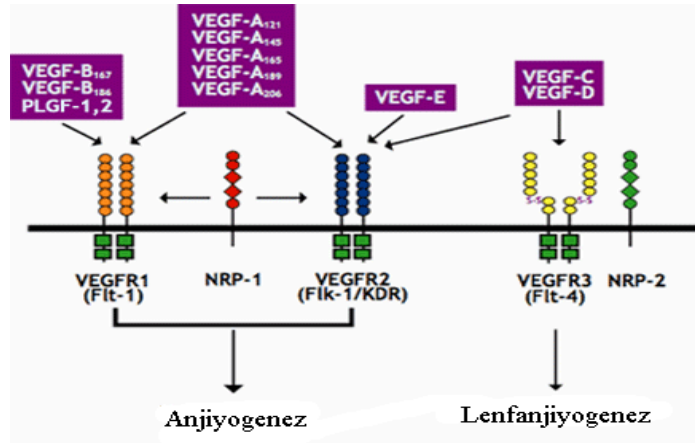
Ancak anjiyogenez, pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki hassas denge ile düzenlenmekte olup bu dengenin bozulması durumunda

- **tümörlerin büyümesi,**
- **invazyonu**
- **ve metastazı tetiklenmektedir.**

- Onkolojide; tümör dokusunda gerçekleşen bu patolojik anjiogenez 1970'lerden itibaren ilgi konusu olmuştur.
- Günümüz teknolojiyle birlikte anjiogenez mekanizmaları anlaşılmaya çalışılmış ve anti-anjiogenik tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmıştır.
- Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi ve antianjiogenik tedavide üzerinde en çok durulanı Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)'dür.

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

- VEGF homodimerik, heparin-bağlayıcı glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır.



- VEGF terimi altı proteinden oluşan bir büyüme faktörü ailesini ifade etmektedir: VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, VEGF E ve plasental büyüme faktörü (PlGF) ve tirozinkinazlardan olan VEGFR-1,-2 ve -3 ile nörofilin-1 ve nörofilin-2 koreseptörleridir.

- **VEGF-A**, vasküler endotelyum için yaşamsal öneme sahip 43-46 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.
- VEGF-A'nın içerdikleri aminoasit sayısına göre adlandırılan şu ana kadar bilinen altı izoformu vardır. VEGF-A'nın izoformları olan VEGF₁₆₅ ve VEGF₁₂₁ dolaşımda bulunan asıl formlardır.
- VEGF-A anjiogenezin ana düzenleyicisidir ve vasküler gelişimin yanı sıra patolojik anjiogeneizde de rol oynar.
- **VEGF-C** ve **VEGF-D** ise lenfanjiogeneizde rol oynar.
- **PlGF** vasküler oluşumun ileri evreleri ve hematopoetik kök hücre toplanması için gereklidir.
- VEGF gen ekspresyonu **hipoksi**, **asidite** ve **hipoglisemi** gibi stres faktörleriyle uyarılır.



Tube formation &
migration

VEGF

VEGF
receptor

VEGF

VEGF üretiminin en önemli regülatörü hipoksidir. Tümör giderek büyüdükçe ve oksijen ihtiyacını karşılayamadıkça VEGF üretimi uyarılmakta ve yeni damarların büyümesini stimüle etmektedir. Hipoksi durumunda VEGF mRNA'sının transkripsiyonu, hipoksi-indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'ler olarak bilinen transkripsiyon faktörlerinin VEGF'lerin düzenleyici promotörlerine bağlanması aracılığıyla artmaktadır.

- Serumda fizyolojik düzeyde VEGF bulunmasının vasküler endotelyal hücre homeostazı için çok önemli olduğu düşünülmektedir.
- VEGF, endotel hücresinde nitrik oksit (NO) ve vazodilatatör prostasiklinleri indükleyerek vasküler tonusu ve buna bağlı olarak kan basıncını düşürür.
- VEGF'ün reseptörüne bağlanması endotel hücresinde sitozolik kalsiyum artışına yol açar. Bu kalsiyum artışının tetiklediği EDRF (endothelium-derived relaxing factor) ve NO salınımı vazodilatasyon ve vasküler tonusta düşme ile sonuçlanır.
- VEGF'in vasküler endotel için yaşamsal bir faktör olarak önemi gayet iyi anlaşılmış olmasına karşın, böbrek glomerüler vasküler endotelinin düzenlenmesindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

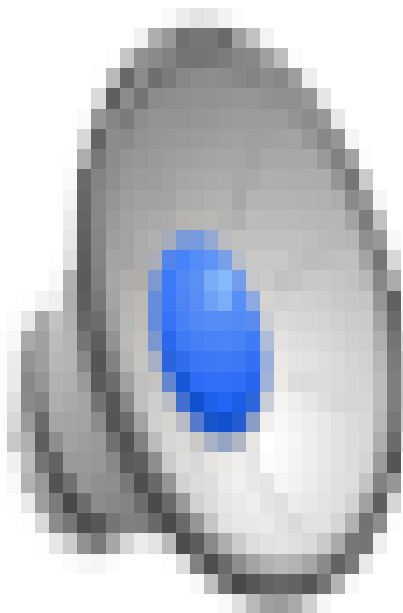
BEVASİZUMAB

- Avastin'in aktif maddesi olan Bevasizumab, insan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) tüm izoformlarına yüksek affinite ile selektif olarak bağlanan rekombinant bir hümanize monoklonal immünoglobülin G1 (IgG1) antikorudur. (%93 insan, %7 mürin dizileri- molekül ağırlığı 149 kDa)



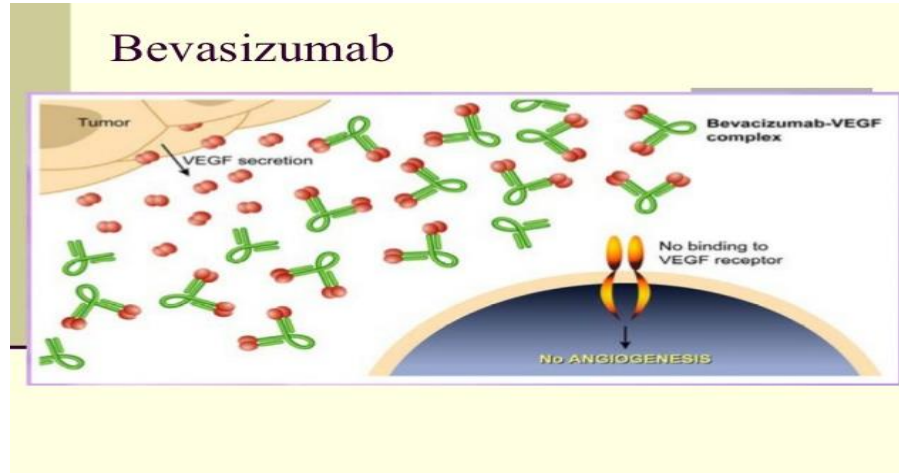
- VEGF ve VEGF'nin endotel hücrelerinin yüzeyi üzerindeki Flt-1 (VEGFR-1) ve KDR (VEGFR-2) reseptörlerine bağlanmasının sterik olarak bloke edilmesi yoluyla VEGF'nin biyolojik aktivitesini yok eder.

Bevasizumab'ın molekül yapısı



Etki Mekanizması

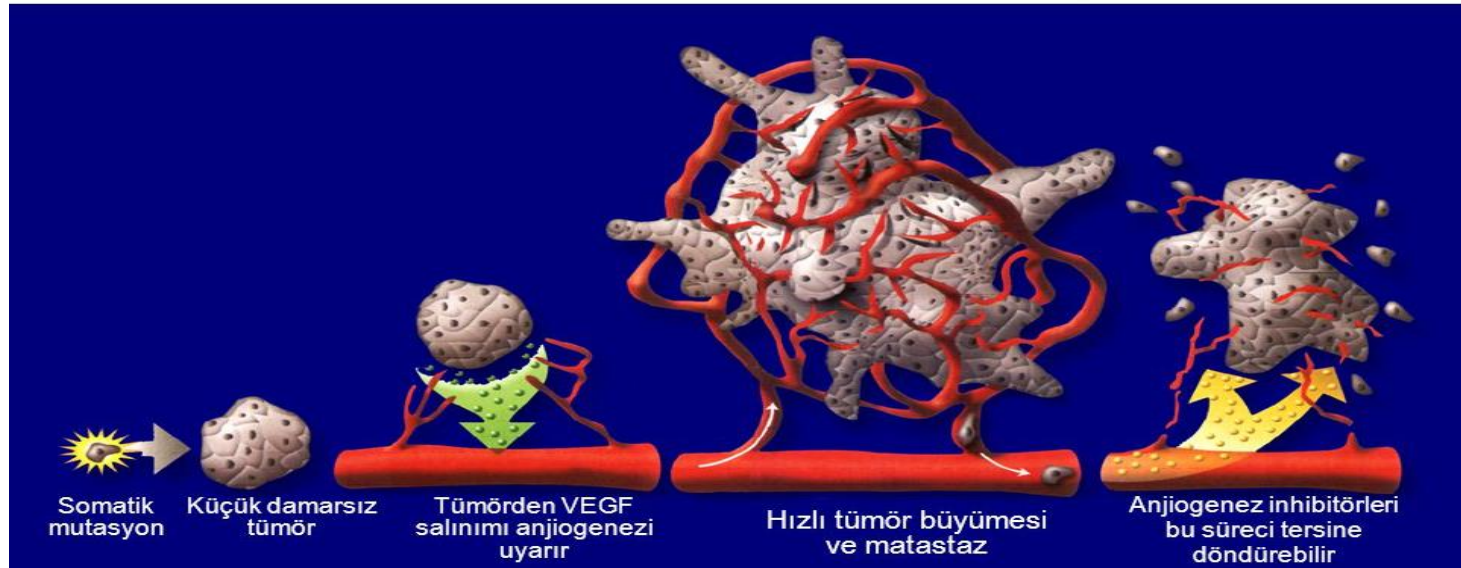
- Bir monoklonal antikor olan bevasizumab etkisini yeni kan damarlarını stimüle eden ‘vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)’ olarak isimlendirilen doğal bir proteini hedefleyip inhibe ederek gösterir.



- Bevasizumab VEGF'ye bağlanır ve VEGF'nin endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (Flt-1/KDR) reseptörlerine bağlanmasını önler.

- Bevasizumab tarafından bağlanan VEGF, kan damarlarının büyümesini stimüle edemez; böylece tümör büyümek için gereksinim duyduğu kan, oksijen ve diğer besinlerden yoksun kalır.

VEGF Yolunun inhibisyonu



FARMAKOKİNETİK

- Bevasizumab intravenöz infüzyonla verilir.
- Farmakokinetik profili total bevasizumab düzeyleri ölçülerek tayin edilmiştir.
- Bu tayinlerde serbest ve bağlı bevasizumab ayrımı yapılmamıştır.

- Haftada bir, iki haftada bir veya üç haftada bir 1-20 mg/kg bevasizumab verilen 491 hastada oluşan popülasyonda yapılan farmakokinetik analizlerde, bevasizumabın yarı ömrü yaklaşık 20 gün (11-50 gün arası) olarak hesaplanmıştır.
- Kararlı duruma erişmesi için tahmini süre 100 gündür.

- Bevasizumab klirensi vücut ağırlığı, cinsiyet ve tümör yüküne bağlı değişiklik gösterir.
- Vücut ağırlığına göre gereken düzeltme yapıldıktan sonra, bevasizumabın erkeklerdeki klirensinin kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu (0.207 L/gün'e karşı 0.262 L/gün) gösterilmiştir.

- Tümör yükü fazla olan hastalarda (tümör yüzey alanının medyan değeri ve üzeri) bevasizumabın klirensi daha yüksektir.
- Klinik deneyler, bevasizumabın etkinliğinin kadınlar veya tümör yükü düşük hastalarla karşılaştırıldığında erkeklerde veya tümör yükü fazla hastalarda daha düşük olduğuna dair herhangi bir bulgu yoktur.
- Demografik analizler yaş ve cinsiyet için doz ayarlamasına gerek olmadığına işaret etmektedir.

- Bevasizumaba maruziyet ve klinik yararlar arasındaki ilişki araştırılmamıştır.
- Bevasizumabın renal ve hepatik yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği henüz araştırılmamıştır.

Bevasizumab FDA Tarihi

- 26 Şubat **2004'te** Avastin Metastatik Kolorektal Kanseri tedavisinde onaylanmıştır.
- 12 Nisan 2006'da Avastin, ABD'de akciğer kanserinin en sık görülen şekli tedavisine onay almak için başvurmuştur.
- 11 Ekim **2006'da** FDA, Avastin'i en yaygın Akciğer Kanseri türlerinin birinci basamak tedavisinde kemoterapiyle birlikte onaylamıştır.
- 25 Şubat **2008'de** FDA, gelişmiş HER2-Negatif Meme Kanserinin 1. basamak tedavisinde paklitakselle birlikte Avastin onayını vermiştir.
- 6 Mayıs **2009'da** FDA, Avastin'i Böbrek Kanserinin en yaygın tipi için onay vermiştir.
- 18 Kasım **2011'de** FDA, Avastin için Meme Kanseri endikasyonunu iptal etmiştir.
- 14 Ağustos **2014'te** FDA, Avastin'i Metastatik Servikal Kanserinin tedavisi için onaylamıştır.
- 14 Kasım **2014'te** FDA, Platin dirençli tekrarlayan Yumurtalık Kanseri için Avastin+kemoterapiyi onaylamıştır.
- 6 Aralık **2016'da** FDA belirli ileri evre Yumurtalık Kanseri için Avastin+kemoterapiyi onaylamıştır.

Bevasizumab'ın Endikasyonları

1)Metastatik Kolorektal Kanseri

- İntravenöz 5-fluorourasil bazlı kemoterapi ile birlikte kolon veya rektum metastatik karsinomalı hastaların birinci veya ikinci basamak tedavisinde endikedir.
- Floropirimidin-irinotekan veya floropirimidin-oksaliplatin bazlı kemoterapi ile kombine halinde, birinci basamak Avastin içeren rejimde ilerlemiş metastatik kolorektal kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde endikedir.
- Kolon kanserinin adjuvan tedavisi için endike değildir.

2)Non-skuamöz Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

- Karboplatin ve paklitaksel ile kombine rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş, tekrarlayan veya metastatik non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde endikedir.

3) Glioblastoma

- Erişkinlerde tek ajan olarak ilerleyici glioblastoma hastalarında endikedir.

4)Metastatik Böbrek Hücre Karsinoması (mRCC)

- Avastin, interferon alfa ile kombine olarak mRCC'nin tedavisinde endikedir.

5) Serviksin kalıcı, tekrarlayan veya metastatik Karsinoması

- Paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve topotekan ile kombinasyon halinde, serviksin kalıcı, tekrarlayan veya metastatik karsinomasının tedavisinde etkilidir.

6) Tekrarlayan epitelyal over, fallop tüpü veya primer periton kanseri

- Paklitaksel, pegile lipozomal doksorubisin veya topotekan ile kombinasyon halinde, platin dirençli tekrarlayan over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastaların tedavisinde endikedir.
- Avastin, ya karboplatin ve paklitaksel veya tek ajan olarak ardından karboplatin ve gemsitabin ile kombine halde, platin duyarlı nükseden epitelyal over, fallop türü veya primer periton kanserli hastaların tedavisinde endikedir.

Bevasizumab kullanımında görülebilecek toksikolojik etkiler

- Gastrointestinal perforasyonlar
- Fistüller
- Kanama
- Hipertansiyon
- Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS)
- Arteriyel tromboembolizm
- Venöz tromboembolizm
- Konjestif kalp yetmezliği
- Nötropeni
- Yara iyileşmesi gecikmesi
- Proteinüri
- Çene osteonekrozu

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bevasizumab standart kemoterapiye ek olarak nüks platin dirençli veya hassas over hastalarında kullanımının progresyonsuz sağkalımı uzattığını düşündürüyor.
- Progresyonsuz sağkalım, yaşam kalitesinin korunması ve tolere edilebilirlik açısından klinik faydanın dengesi göz önüne alındığında, bevasizumab artı karboplatin ve paklitakselin ardından hastalar için bir ön tedavi olabilir.
- Bevasizumab yara iyileştirmesini geciktirdiğinden açık yarası olan hastaların yaraları iyileştikten sonra kullanılmaya başlanmalıdır.
- Bevasizumab kullanımı kanamayı artıracığından cerrahi girişim yapılmadan önce kullanılıyorsa ilacı bıraktıktan 20 gün sonraya ameliyat işlemi alınmalıdır.
- Bevasizumab kullanımı sırasında hipertansiyon riskiyle karşılaşıldığında anti-hipertansif ilaçlarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

- **İçli F.**, Tıbbi Onkoloji, 14164 (2005) ve 10879 (1997).
- **Gilman, A., Goodman, L.S.**, "Chemotherapy of Neoplastic Diseases", *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th edition, Pergamon Press, U.S.A. 1240-1306 (1991).
- **Calabresi, P., Welch, A.D.**, "Chemotherapy of neoplastic diseases", *Annu. Rev. Med.*, 13, 147-202 (1962).
- **Carter, S.K., Slavik, M.**, "Chemotherapy of cancer", *Annu. Rev. Pharmacol*, 14, 157-179 (1974).
- **Foye, W.O., Sengupta, S.K.**, "Cancer Chemotherapy", *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th edition, U.S.A., 822-845 (1995).
- **Hitchings, G.H.**, "Rational design of anticancer drugs: here, imminent or illusive. In, Development of Target-Oriented Anticancer Drugs", *Progress in Cancer Research and Therapy*, Vol. 28, Raven Press, New York, 227-238 (1983).

- **Randolph, V.L., Vallejo, A., Spiro, R.H., Shah, J., Strong, E.W., Huvos, A.G., Wittes, R.E.,** "Combination Therapy of Advanced Head and Neck Cancer", *Cancer*, 41, 460-467 (1978).
- **Nie D, Tang K, Diglio C, Honn KV.** Eicosanoid regulation of antiangiogenesis: role of endothelial arachidonate 12 lipoxygenase. *Blood*. 2000 Apr 1;95:2304-11.
- **Olgar Ş, Yetkin S.** Angiogenezis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:139-147.
- **Folkman J.** Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971; 285:1182-6.
- **Güllü İ,** XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi 13-17 Mayıs 2014.
- **Ferrara N.** Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol*. 2002;29:10-4.
- **Ferrara N.** VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:795-803.

- **Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, Winer J, Leung DW.** The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem.* 1991;47:211-8.
- **Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA.** The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem.* 1991;266:11947-54.
- **Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW.** Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992;13:18-32.
- **Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, Lawitts JA, Benjamin L, Tan X, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF.** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med.* 2002;196:1497-506.
- **Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, Hicklin DJ, Zhu Z, Bohlen P, Witte L, Hendrikx J, Hackett NR, Crystal RG, Moore MA, Werb Z, Lyden D, Rafii S.** Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med.* 2002;8:841-9.

- **Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM.** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146:1029-39.
- **Lala PK, Chakraborty C.** Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *Lancet Oncol.* 2001;2:149-56.
- **Van Buren G 2nd, Camp ER, Yang AD, Gray MJ, Fan F, Somcio R, Ellis LM.** The role of nitric oxide in mediating tumour blood flow. *Expert Opin Ther Targets.* 2006;10:689-701.
- **Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, Capaccetti B, Gattuso D, Gasparini G.** Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis.* 2002;5:237-56.
- **Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, Pocock TM.** Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat.* 2002;200:581-97.
- **Ferrara N, Davis-Smyth T.** The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997;18:4-25.

- **Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35.
- **Zachary I.** Molecules in focus VEGF. Int J Biochem Cell Biol 1998; 30:1169-74.
- **Rosenstein JM, Krum JM.** New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. Exp Neurol 2004; 187:246- 53.
- **Ferrara N, Davis-Smyth T.** The biology of VEGF. Endocrine Reviews 1997; 18:4-25.

TEŞEKKÜRLER...

Ecz. Tuba KOCAER
tuba.kocaer@titck.gov.tr