

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

DENEYSEL RAT MODELİNDE
LAPATİNİB İLİŞKİLİ HEPATİK TOKSİSİTE

UZMANLIK TEZİ
Dr. UMUT DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SÜLEYMAN BÜYÜKBERBER

ANKARA-2011

TEŞEKKÜR

Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık eğitimim boyunca yakın destek ve ilgilerini gördüğüm, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Prof. Dr. Süleyman Büyükberber başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma ve değerli çalışma arkadaşlarıma candan teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda katkısı ve desteğinden dolayı Doç. Dr. Mustafa Kerem'e, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz'a, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na, Gazi Üniversitesi Labaratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'ne (GÜDAM) teşekkür ederim. Çalışmadaki bütçe desteğinden dolayı Gastrointestinal Onkoloji Derneği'ne (GİOD) teşekkür ederim.

Her konuda desteği ve anlayışı yanımda olan sevgili eşim Bahar Demirci'ye ve emeklerinden dolayı aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Umut Demirci

İÇİNDEKİLER

1. SİMGELER VE KISALTMALAR	i
2. ŞEKİLLER, GRAFİKLER VE TABLOLAR	ii
3. GİRİŞ VE AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1. Meme Kanseri	
4.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	5
4.1.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	7
4.1.3. Meme Kanserinde Patoloji ve Sınıflama	8
4.1.4. Meme Kanserinde Evreleme.....	10
4.1.5. Meme Kanserinde Tedavi	10
4.2. Karaciğer Anatomisi ve Histolojisi.....	10
4.3. Karaciğerin Başlıca Fonksiyonları	14
4.4. Tirozin Kinaz Reseptörleri ve HER Onkogen Ailesi	15
4.5. Lapatinib Genel Bilgiler	18
4.5.1. Lapatinibin Farmakolojisi	19
4.5.2. Lapatinib Çalışmalar	20
4.5.3. Lapatinib Güvenilirlik.....	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM	24
5.1. Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri	26
5.2. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri.....	26
5.3. İstatistiksel Analiz	26
6. BULGULAR	29
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
8. KAYNAKLAR	50
9. ÖZET.....	77
10. SUMMARY	79
11. ETİK KURUL ONAYI.....	81
12. ÖZGEÇMİŞ.....	82

1. SİMGELER VE KISALTMALAR

AH	Atipik Hücre
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfotaz
Ark.	Arkadaşları
AST	Aspartat Aminotransferaz
AT	Asiner Transformasyon
ATP	Adenozin Trifosfat
BRCA	BReast CAncer
CYP	Sitokrom
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ErbB	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
FN	Fokal Nekroz
FISH	Fluorecence Insitu Hybridization
FU	Florourosil
Gİ	Gastrointestinal
GİST	Gastrointestinal Stromal Tümör
HDL	High Dansity (Yüksek Dansiteli) Lipoprotein
HD	Hidropik Dejenerasyon
HE	Hematoksilen Eozin
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
HR	Hazard Ratio
HR	Hormon Reseptör
İDK	İnfiltratif Duktal Karsinom
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Low Dansity (Düşük Dansiteli) Lipoprotein
M	Mitoz
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
NASH	Nonalkolik Steatohepatit
NÜS	Normalin Üst Sınırı
OS	Tüm Sağkalım
PAİ	Portal Alanda İnflamasyon
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
SD	Sinüzoidal Dilatasyon
PTEN	Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10
SOS	Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu
TGF	Transforming Growth Factor
TKR	Tirozin Kinaz Reseptörü
VH	Vakuolize Hepatosit
VLDL	Very Low Dansity (Çok Düşük Dansiteli) Lipoprotein

2. ŞEKİLLER, GRAFİKLER, TABLOLAR VE RESİMLER

Şekil 1. Karaciğer lobül zonlarının şematik görünümü

Şekil 2. EGFR Tirozin Kinaz Ailesi

Grafik 1. Kadınlarda en sık görülen kanserler, Türkiye, 2004–2006

Grafik 2. Kadınlarda kansere bağlı yıllık ölüm hızları, Türkiye, 2004–2006

Tablo 1. İnvaziv Meme Kanseri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2003

Tablo 2. Meme Kanseri Yeni Moleküler Sınıflama

Tablo 3. Lapatinib İlaç Etkileşimleri

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait karaciğer fonksiyon test verileri

Tablo 2. Çalışma grupları karaciğer fonksiyon test ortanca değerleri

Tablo 6. Çalışma grupları diğer biyokimyasal test ortanca değerleri

Tablo 7. Gruplardaki Deneklerin Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Çalışma Gruplarının Histopatolojik Özellikleri

Resim 1: Normal karaciğer parankimi (H&E x200)

Resim 2: Portal alan çevresinde vakuolize hepatositler, Grup 1-3 (H&E x400)

Resim 3: Santral ven çevresinde sinüzoidal dilatasyon, Grup 2-3 (H&E x200)

Resim 4: Santral ven çevresinde sinüzoidal dilatasyon ve hidropik dejenerasyon gösteren hepatositler, Grup 1-5 (H&E x400)

Resim 5: Portal alanda nötrofil ve seyrek eozinofil lökositlerin oluşturduğu inflamasyon, Grup 2-8 (H&E x400)

Resim 6: Santral ven çevresinde sinüzoidal dilatasyon, Grup 2-8 (H&E x100)

Resim 7: Portal alanda nötrofil ve seyrek eozinofil lökositlerin oluşturduğu inflamasyon, Grup 2-8 (H&E x100)

Resim 8: Lobüler alanda fokal nekroz, Grup 2-8 (H&E x400)

Resim 9: Periportal alanda apoptotik cisim, Grup 2-8 (H&E x1000)

Resim 10: Normal karaciğer parankimi, Grup 2-7 (Trikrom x200)

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserdir, kadınlarda kanser ölümlerinde en sık nedendir. İnsan epidermal büyüme faktörü (HER), büyüme faktör tirozin kinaz reseptör ailesi üyesidir ve birçok insan kanseri patogeneğinde tanımlanmıştır. Meme kanserinde HER1 ve HER2'nin artmış ekspresyonu ve aktivasyonu, hormonal ve sitotoksik tedaviye direnç, primer tedavi sonrası artmış rekürrens riski ve sonuç olarak kötü klinik seyir ile ilişkilidir. HER2 aşırı ekspresyonunun saptanması HER2 hedefli tedaviler için prediktif faktördür. Erken evre ve ileri evre meme kanserinde HER2 hedefli tedavilerden monoklonal antikor olan trastuzumab ile meme kanseri tedavisinde önemli sonuçlar elde edilmiştir. HER2 pozitif meme kanserinde hastaların bir kısmı trastuzumab ve kemoterapi içeren tedavilere cevap vermez. Lapatinib ditosilat (Tykerb®) HER1 ve HER2'nin ilk oral ikili inhibitörüdür. Lapatinibin kapesitabinle kombinasyonu HER2 pozitif, taksanlar, antrasiklinler ve trastuzumabı da içeren rejimler sonrası progresyon gösteren metastatik meme kanserli hastalarda onay almıştır. Lapatinib yan etkilerinin çoğu hafif derecelidir, ishal ve cilt toksisitesi başta olmak üzere bulantı, kusma, yorgunluk ve baş ağrısı sıktır ve genelde tedavinin erken döneminde izlenir.

Tirozin kinaz inhibitörleri hepatotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Lapatinib ilişkili hepatotoksisite genellikle asemptomatiktir, tedavi başlangıcından günler ya da aylar içinde ortaya çıkabilmekte ve lapatinib kesildiğinde normale dönmektedir. Onay aldığı Geyer ve arkadaşlarının pivotal çalışmasından sonra pratikte izlenen ciddi hepatik yan etkiler nedeni ile izleme alınmış ve karaciğer

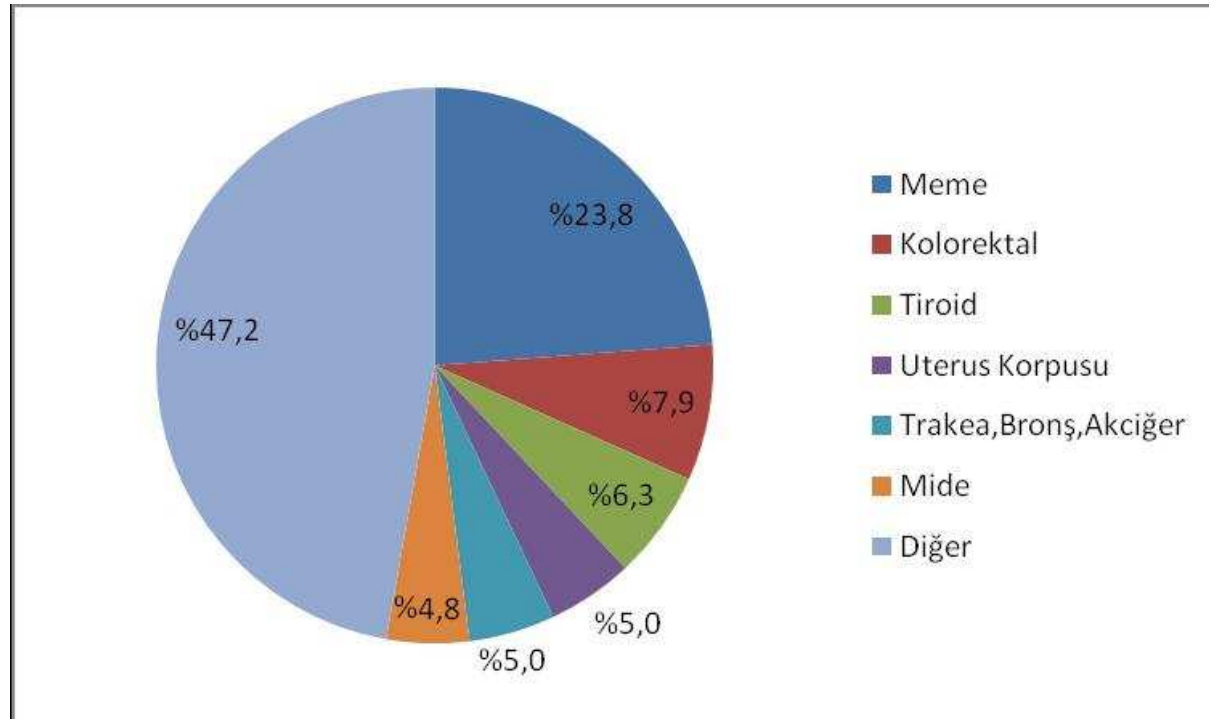
fonksiyonunun rutin izlenmesi gereğiyle ilgili ürünün reçete bilgileri değiştirilmiştir. Bu çalışmada deneysel rat modelinde lapatinib ilişkili hepatik toksisitenin biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

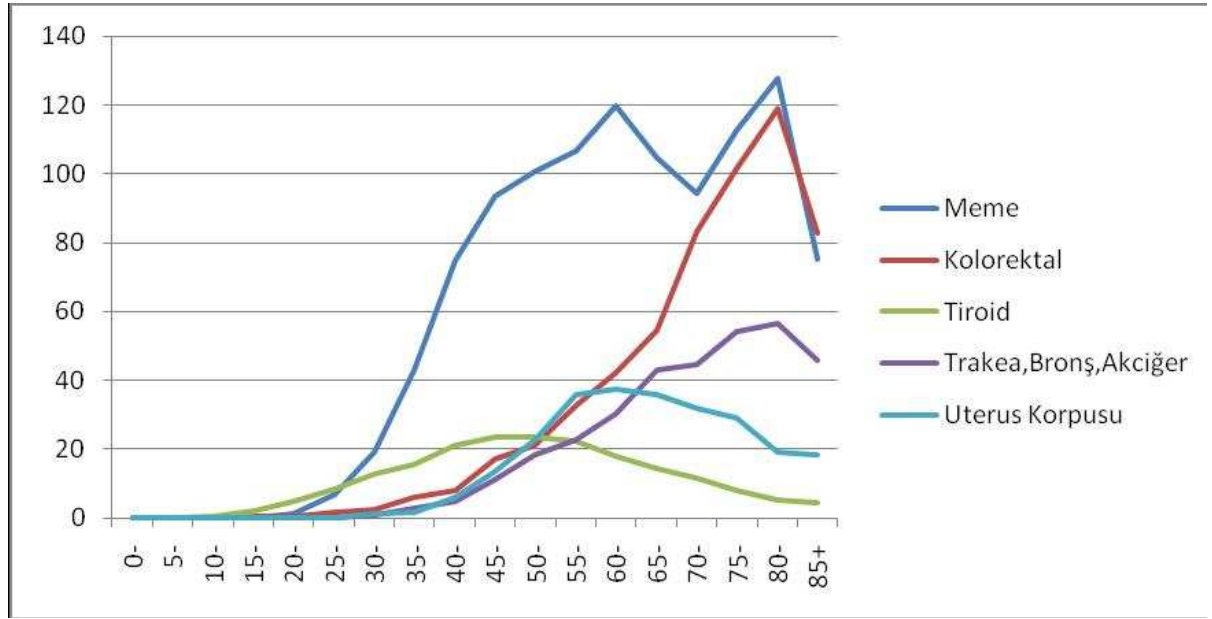
4.1. Meme Kanseri

4.1.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık kanserdir, tüm dünyada yılda 1,5 milyon üzerinde kadın meme kanseri tanısı almaktadır. Yılda 400000'den fazla ölüm ile akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır. Gelişmiş ülkelerde kadınlarda izlenen kanserlerinin %28'ini oluştururken her 8 kadından birinin meme kanseri tanısı alması beklenmektedir (1). Türkiye'de 2004–2006 yılları arasında kadınlarda tüm kanserler arasında sıklık ve ölüm hızında ilk sırada yer almaktadır (Grafik 1–2) (2).



Grafik 1. Kadınlarda en sık görülen kanserler, Türkiye, 2004–2006*



Grafik 2. Kadınlarda kansere bağlı yıllık ölüm hızları, Türkiye, 2004–2006*

*Anbarcıoğlu Z, Ergün A, Akın Ü, Yazıcı M, Özdemir R, Özgül N, Tuncer M. Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri Havuzu Sekiz İl, 2004-2006 Değerlendirmesi.

En sık beş ve altıncı dekada görülmektedir (3). Tanıda hastaların %3–6’sı metastatik hastalığa sahiptir ve tüm hastaların %50–70’inde hastalığın seyri boyunca sistemik relaps izlenir. Metastaz bölgeleri en sık kemik, karaciğer ve akciğerlerdir (4). Metastatik meme kanserinde tanıdan sonra ortalama sağkalım yaklaşık 18–24 aydır (5).

Meme kanseri erken dönemde tanı alırsa yüksek oranda kür sağlanabilen kanserdir. Hormon replasman tedavilerinin kullanımında azalma ile meme kanseri insidansında azalma olmuştur. Meme kanseri mortalitesinde mammografi ve multidisipliner sistemik tedavilerde ki ilerlemelerle dikkate değer azalmalar sağlanmıştır. Mammografi tarama programları ile hastalık daha erken tanı almaktadır. Mammografi ile 50–70 yaş arası kadınlarda meme kanseri mortalitesinde %20–40 azalma sağlanmıştır. 1990–2004 yılları arasında meme

kanseri mortalitesinde yıllık %2,5 azalma ile toplamda %25 azalma sağlanmıştır (4,6). Bilinen aile öyküsü veya herediter kanser sendromu gibi meme kanseri riski taşıyan hastalarda magnetik rezonans gibi daha duyarlı görüntüleme yöntemleri taramada kullanılmaktadır. Erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım sırasıyla %98, 84 ve 27'dir (7).

4.1.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinde bilinen en önemli risk faktörü endojen östrojene maruziyet süresidir. Erken menarş (<12 yaş) ve geç menapoz (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Otuz yaşından sonra doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2–5 kat fazladır. Oral kontraseptiflerin meme kanserini riskini düşük oranda artırmaktadır (8). Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır (9). Aile öyküsü, birinci dereceden akrabada meme kanseri varlığı riski 2 kat arttırırken, birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmaktadır (10). Meme kanserlerinin %5–10'u kalıtsaldır ve BRCA1 ve BRCA2'deki mutasyonlar tanımlanmış en iyi kalıtsal risk faktörlerindendir. Bu genler, DNA hasarının onarılması ile ilişkili tümör supresör genlerdir. Genç yaşta özellikle 35 yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür. BRCA taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40–80, over kanseri gelişme riski %20–40'dır. BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla infiltratif duktal karsinom (İDK) tipinde, hormon reseptörü (HR) ve HER2 negatif kanserlerdir. Kötü prognostik özelliklere; yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda p53 mutasyonuna sahiptirler. BRCA2

gen mutasyonu aynı zamanda endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riskinde artmıştır. Ataksia-telenjektazi, Li-Freumani, Peutz-Jeghers ve Cowden sendromlarında da meme kanseri gelişme riski artmıştır (10). Yaş (11), radyasyon maruziyeti (10), yaşam tarzı (obezite, alkol, egzersiz yapmama) (12,13), memenin benign ve premalign lezyonları (14) bilinen diğer risk faktörleridir.

4.1.3. Meme Kanserinde Patoloji ve Sınıflandırma

Meme malign tümörlerinin önemli bölümünü memenin terminal duktal lobuler ünitesinden köken alan adenokarsinomlar oluşturur. Histolojik olarak meme karsinomları in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir. İnvaziv meme kanserlerinin büyük kısmını (%80) İDK oluştururken, infiltratif lobuler karsinom tüm meme kanserlerinin %10'nunu oluşturur ve prognozu İDK'ya benzerdir. İDK'ların %80'i hiç bir alt tipe uymayan NOS (not otherwise specified) olarak isimlendirilen tipten oluşurken, tubuler, medüller, papiller ve müsinöz meme kanseri seyrek görülen iyi prognozlu tiplerdir. Skuamöz hücreli karsinom, filloides tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise %5'den az bir grubu oluşturmaktadır (15,16). Günümüzde

meme karsinomlarının histolojik sınıflamasında en çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen sınıflamadır (Tablo 1) (17).

Tablo 1. İnvaziv Meme Kanseri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2003	
İnvaziv duktal karsinom, NOS tip	İnvaziv mikropapiller karsinom
Tubular karsinom	Apokrin karsinom
İnvaziv lobuler karsinom	Lipitten zengin karsinom
Müsin oluşturan karsinom	Sekretuar karsinom
İnvaziv papiller karsinom	Adenokistik karsinom
Medüller karsinom	Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
Metaplastik karsinom	Sebase karsinom
Nöroendokrin karsinom	Asinik karsinom

İlk olarak Perou ve ark.'nın 2000 yılında yayınladıkları ve daha sonraki çalışmalarla da gösterilen meme kanseri genomik sınıflamasına göre, farklı gen ekspresyon profiline göre birbirinden farklı patolojik ve klinik özelliklere sahip 5 grup belirlenmiştir (Tablo 2). Bazaloid ve HER2 pozitif grubun kötü prognoza, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (18–20).

Tablo 2. Meme Kanseri Yeni Moleküler Sınıflama	
Luminal A	HR pozitif ve HER2 negatif
Luminal B	HR pozitif ve HER2 pozitif
HER2 pozitif	HER2 pozitif
Bazal hücre benzeri	HR negatif ve HER2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR1 pozitif
Normal epitel benzeri	

4.1.4. Meme Kanserinde Evreleme

Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür (21). Evreleme sisteminde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler, tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M) (22).

4.1.5. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntemler modifiye radikal mastektomi (MRM) ve meme koruyucu cerrahi (MKC)'dir. MRM veya MKC ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (23,24). Cerrahi ve patolojik değerlendirme sonrası uygulanan radyoterapi lokal nüksleri azaltırken, sistemik tedavide uzak metastaz sıklığını azaltmıştır. Adjuvan tedavi amacı küratif iken, metastatik hastalıkta amaç palyasyondur (25). Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (26). MKC yapılmış tüm hastalarda adjuvan radyoterapi yapılması standart bir uygulamadır (27–30).

HR pozitifliği saptanan hastalarda adjuvan ve metastatik hastalıkta hormonal ajanların etkinliği gösterilmiştir. Menopoz öncesi dönemde HR pozitif hastalarda tamoksifen ve GnRH analogları, menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri ve tamoksifen kullanılabilmektedir.

Adjuvan tedavide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Özellikle lenf nodu pozitif, HR negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (31). HER2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler daha etkili gözlenmiştir (32).

Adjuvan tedavi almayan aksilla negatif erken evre meme kanserli hastaların %30'u hastalık nedeni ile kaybedilir. Bu hasta grubunda prognostik ve prediktif belirleyicilere göre adjuvan sistemik tedavi uygulanabilir. Prognostik faktörler tanı anında tedaviden bağımsız olarak klinik seyir hakkında bilgi verirken, prediktif faktörler verilen tedaviye yanıt alınıp alınmayacağını gösterirler. İyi tanımlanmış prognostik faktörler lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, histolojik tip, HR durumu, tümör grade ve daha yakın zamanda tanımlanan HER2 durumudur. EGFR, DNA ploidi, S fazı, p53, proliferasyon belirteçleri (Ki-67), gen ekspresyon profili, katepsin D yeni tanımlanan prognostik faktörlerdendir.

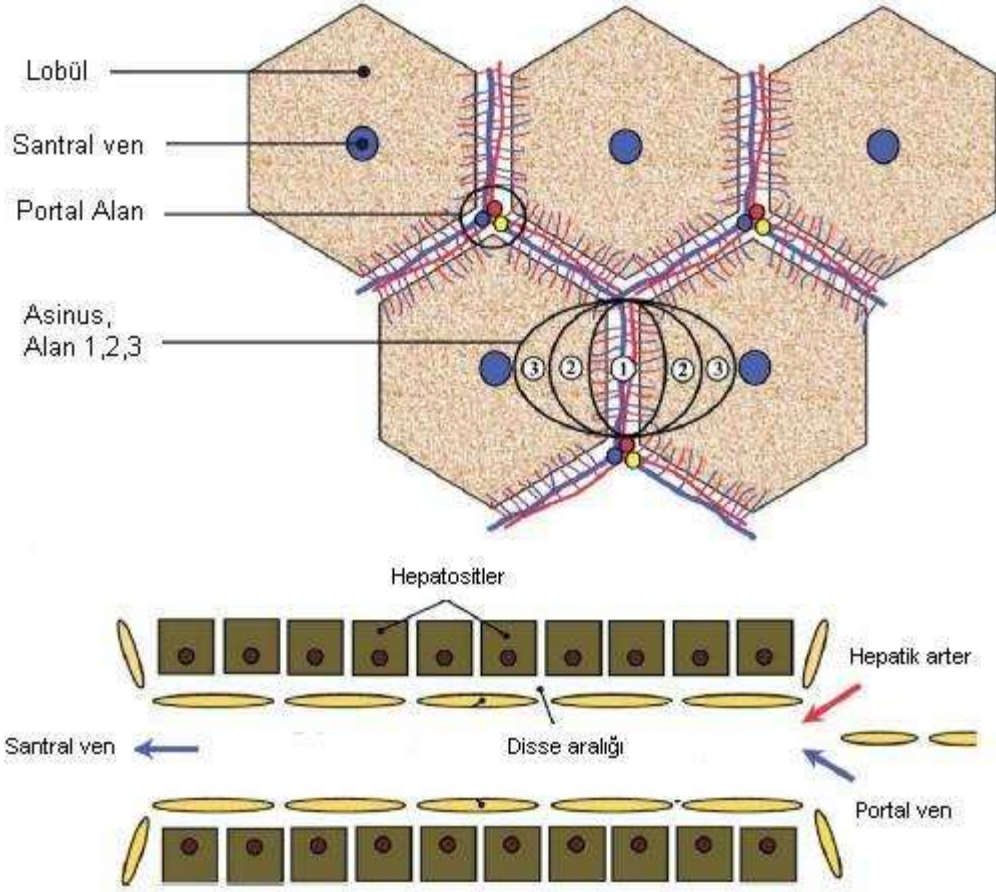
4.2. Karaciğer Anatomisi ve Histolojisi

Karaciğer vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur. Glisson kapsülü adı verilen bir bağ doku kapsülü ile örtülüdür. Kanlanması %20 oranında hepatik arter, %80 oranında portal ven aracılığı ile sağlanır (33). Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi lobüldür ve lobülün asıl yapısını oluşturan hücreler ise hepatositlerdir. Hepatositler karaciğer lobülü içerisinde ışınal olarak

dizilmişlerdir ve biri diğerrinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak, portal mesafeden santral vene doğru uzanırlar. Bu kordonlar (Remark kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene doğru kan akımı mevcuttur. Hepatositlerin bazolaterali ile sinüzoidler arasındaki potansiyel boşluğa disse aralığı denir ki bu boşlukta besinlerin, proteinlerin ve diğerr moleküllerin aktif ve pasif olarak hücreye alımı sağlanır. Hepatositlerin apikal bölgesinde safra komponentlerinin sekrete edildiğı kanikuler membran bulunmaktadır (34–36).

Karaciğerde hepatositler dışında kupfer hücreleri (retiküloendotelial sistemin üyeleridir), stellat hücreler (ito = yağ depolayan hücreler), endotelial hücreler, safra kanal hücreleri ve destek hücreler bulunmaktadır. Kupfer hücreleri genellikle sinüzoidal vasküler boşlukta yer alan makrofajlardır.

Portal alan; venül, arteriol, safra kanalı sisteminin bir parçası, lenfatik ve bu yapıları destekleyen bağ dokudan oluşur. Asinus ise portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklinde bir birimdir. Hepatik asinüs modeli; kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşır, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra terminal hepatik venüllere (lobüler modele göre santral ven olarak adlandırılırlar) dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda (zon) gruplandırır. En iyi kanlanan periportal alan "alan 1", en az kanlanan perivenüler alan "alan 3", iki alan arasında kalan alan da "alan 2" olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok üçüncü alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğer lobül zonlarının şematik görünümü (5)

4.3. Karaciğerin Başlıca Fonksiyonları

Metabolizma ile ilgili fonksiyonları; karbonhidat metabolizması ile ilgili fonksiyonları glikojenin depo edilmesi ve glikojenoliz, glukoneogenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaritlere ve yağa dönüştürülmesidir. Lipidler üzerinde, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipid, lipoprotein, keton cisimleri ve kolesterol sentezi, safra asitlerinin ve tuzlarının oluşturulmasından sorumludur. Aminoasit metabolizması ile ilgili fonksiyonları, deaminasyon, transaminasyon, endojen aminoasitlerin ve plazma proteinlerinin sentezi, üre, ürik asit, kreatinin, porfirin ve safra asidi sentezidir (37).

Bilirubin metabolizması ile ilgili fonksiyonları; bilirubinin oluşturulması, hücreye alınması, konjugasyonu ve atılması.

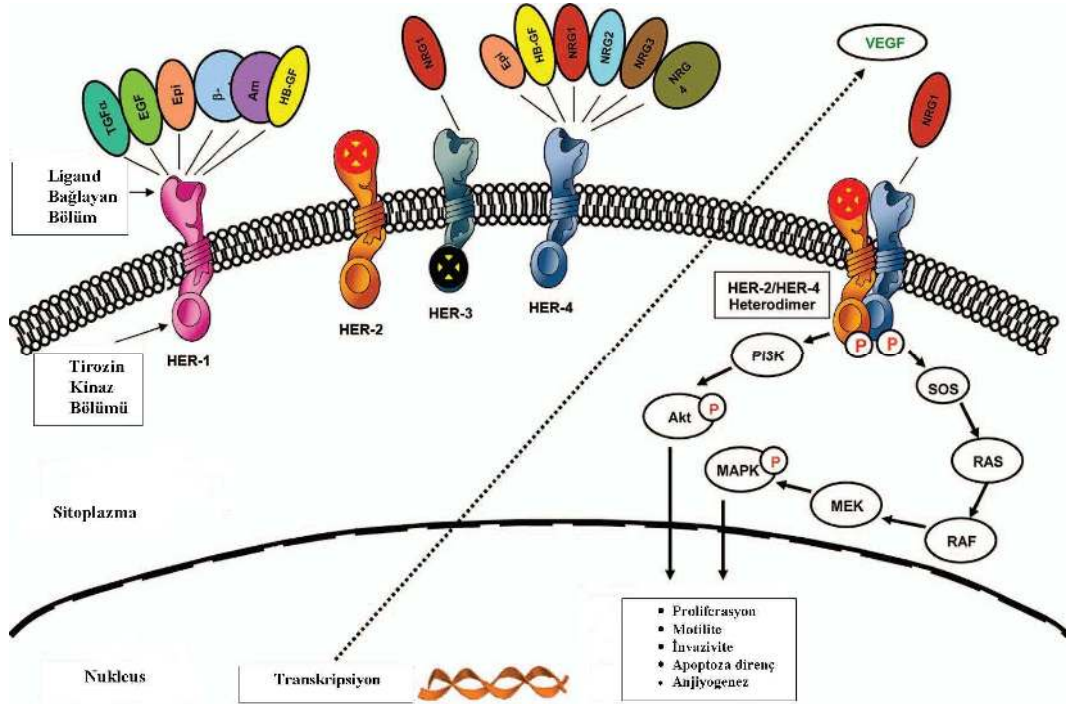
Hematolojik ve immünolojik fonksiyonları; pıhtılaşma faktörlerinden faktör I, II, VII, IX, X sentezi, hemoglobinin yıkımı, fagositoz ve antikor oluşumundan sorumludur.

Ekskresyon ve detoksifikasyon fonksiyonları; aminoasitler karaciğerde deamine edilirler, açığa çıkan amino grubu amonyakla dönüştürülür, amonyak da üreye çevrilir. Kolesterol değişmeden ya da safra asitlerine dönüştürülerek safraya atılır. Steroid hormonlar karaciğerde metabolize edilirler. Çoğu ilaçlar karaciğerde P450 enzim sistemi tarafından metabolize ve inaktive edilirler.

Depolama fonksiyonları; glikojen, demir ve bakır, vitamin D'nin ve vitamin B12'nin depolanmasından sorumludur (38).

4.4. Tirozin Kinaz Reseptörleri ve HER Onkogen Ailesi

Tirozin kinaz reseptörleri (TKR) hücre proliferasyonu, sağkalımı ve apoptozunda rol oynayan ekstrasellüler sinyalleri hücre içine iletir (39–41). Tip 1 tirozin kinazın insan epidermal büyüme faktörü (Human epidermal growth factor; HER, EGFR, ErbB) ailesi mezenkimal, epitelyal ve nöronal dokularda yaygın olarak eksprese edilir. HER onkogen ailesinin üyeleri solid tümörlerin çoğunda aşırı eksprese edilir veya düzensiz eksprese edilir (42). HER ailesi; HER1 (EGFR1, ErbB1), HER2 (HER2/c-neu, ErbB2), HER3 (EGFR3, ErbB3) ve HER4 (EGFR4, ErbB4) olmak üzere dört reseptörden oluşmaktadır (Şekil 2) (43,44).



Şekil 2. EGFR Tirozin Kinaz Ailesi; (44) Ross JS. Oncologist. 2009;14:320–368

Hücre dışı ligand bağlanma bölgesi, lipofilik transmembran bölge ve hücre içi protein fosforilasyonu için gerekli ATP bağlayan bölge (tirozin kinaz içeren) olmak üzere üç bölümden oluşur ve reseptör plazma membranında sabit değildir (44,45). Reseptörün hücre dışı bölümüne ligand bağlanması ile dimerizasyon gerçekleşir. Dimerizasyon ile hücre içi sitoplazmik tirozin kinazın fosforilasyonu ile hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu gerçekleşir. Bu yol ile hücre çekirdeğinde transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu artar, hücre bölünmesi uyarılır. Hücre membranından çekirdeğe doğru sinyal iletiminin aktarılmasında proto-onkogen ailesinden bazı üyeler (ras, src ailesi gibi) buna aracılık etmektedir.

HER ailesinin ligandları olarak, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor- α (TGF α), amfregulin (AREG), betasellülin (BTC), heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), epiregulin (EREG), nöroglinler 1–4 (NRG1–4) ve transforming growth factor- β (TGF β) tanımlanmıştır (46–48). HER2'nin ligandı tanımlanmamış olup kendiliğinden dimerize olup sinyal ileti yolunu uyarabilir (49,50).

Normal meme dokusunda olduğu gibi, meme kanseri hücrelerinde HER aktivasyonu ve aşırı ekspresyonu saptanmıştır (39). Meme kanserlerinin %17–30'unda eksprese olur ve kötü prognozla ilişkilidir (51). Meme kanserinde HER2 ve HER2'nin HER1 ve HER3 ile homodimerizasyonu ve heterodimerizasyonu kanser hücre büyümesi ve yaşamı için gereklidir. Artmış HER2 gen ekspresyonu; membranöz protein ekspresyonunu saptayan immünohistokimya (İHK) ve gen ekspresyonunu saptayan floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile tespit edilir.

Meme kanserinde HER1 ve HER2'nin artmış salınımı ve aktivasyonu, hormonal ve sitotoksik tedaviye direnç, primer tedavi sonrası artmış rekürrens riski ve sonuç olarak kötü klinik seyir ile ilişkilidir (52–55). Meme kanserlerinin %27–30'unda HER1, %20–25'inde HER2 eksprese edilir (56–58).

HER2 onkogeni; hücre içi tirozin kinaz aktivitesi olan 185 kDA ağırlığında, 17. kromozomda tanımlanan bir transmembran glikoproteini kodlar. HER2 reseptörü epitel hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden subsellüler sinyal iletim yolağının aktivasyonunda rol oynayan TKR'nin EGFR ailesindendir. HER2 onkogeni İDK, meme başının Paget hastalığı ve inflamatuvar meme kanserinde aşırı eksprese edilirken, medüller karsinom, erkek meme kanseri, lobüler karsinom ve BRCA1 ve BRCA2'de nadiren aşırı eksprese edilir. HER2 reseptörü aşırı eksprese eden kanserler sıklıkla yüksek gradeli, HR negatif, lenf nodu pozitif tümörlerdir. Daha agresif, daha kısa progresyonsuz ve hastalıksız sağkalım ile seyrederler.

HER2 aşırı ekspresyonunun saptanması HER2 hedefli tedaviler (trastuzumab ve lapatinib) için prediktif faktördür. HER2 hedeflenmiş tedaviler, monoklonal antikorlar ve TKİ'ler, meme kanseri tedavisinin köşetaşlarından biri olmuştur. Erken evre ve ileri evre meme kanserinde HER2 hedefli tedavilerden monoklonal antikor olan trastuzumab ile meme kanseri tedavisinde önemli sonuçlar elde edilmiştir (59–61). Trastuzumab TKR'ünün hücre dışı bölümüne bağlanarak HER2 heterodimerizasyonunu ve kanser hücrelerinin büyümesini ve sağkalımını inhibe eder. Trastuzumab hastalık relaps paternini ve sistemik hastalık seyrini değiştirerek sağkalımı uzatmıştır. Tek ajan olarak yanıt oranı %35 (62) olarak

saptanırken, birinci basamakta kombine tedavi ile %50–84 (54,63–65) arasında yanıt oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte HER2 pozitif meme kanserinde hastaların bir kısmı trastuzumab ve kemoterapi içeren rejimlere cevap vermez. Trastuzumab bazlı tedavi altında HER2 aşırı sentezleyen tümörlerin 1/3’ünde santral sinir sistemi metastazı hastalığın bir döneminde izlenmektedir. Trastuzumab altında progresyon gösteren hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Lapatinib TKR’ünün ATP bağlayan hücre içi sitoplazmik bölümüne geri dönüşümlü olarak bağlanır ve fosforilasyon ve aktivasyon ile reseptörü bloke eder. Böylelikle hücre içi sinyal yollarının bloke edilmesi ile aynı zamanda hücre dışı sinyal ilişkili kinaz ve fosfotidilinositol 3–kinaz/ Akt (PI3K/ AKT) aktive olur (66–69).

4.5. Lapatinib

Meme kanserinde HER1 ve HER2’nin beraber aşırı salınımı kötü prognoztiktir. HER1 ve HER2’nin birlikte hedeflenmesi daha efektif antitümöral etki sağlayabilir. Lapatinib ditosilat (Tykerb[®], GW 572016) EGFR/ErbB1 ve HER2’nin ilk oral ikili inhibitörüdür (70,71). Lapatinibin kapasitabinle kombinasyonu HER2 pozitif, taksanlar, antrasiklinler ve trastuzumabı da içeren rejimler sonrası progresyon gösteren metastatik meme kanserli hastalarda 2007 yılında Amerikada (“Food and Drug Administration”–FDA), 2008 yılında Avrupada (“European Medicines Agency”–EMA) onay almıştır. TKR’ünün hücre içi ATP bağlayan bölgesine geri dönüşümlü bağlanarak HER1 ve HER2’nin tirozin kinaz aktivitesi önlenir (53). HER1 ve HER2’nin homodimer ve heterodimerlerinin sinyal iletisini bloke eder. Böylelikle Erk 112, PI3K/AKT gibi

çeşitli hücre içi sinyal ileti yollarının blokajı ile antitümöral etki gösterir (72–75).

Trastuzumab gibi ajanlar tarafından gerçekleştirilen sadece HER2 inhibisyonuna göre ikili sinyal blokajı sayesinde daha güçlü antitümöral etki sağlanabilir. Ayrıca ikili inhibisyon ile heterodimerizasyon engellenerek dirençli klon gelişimi ve hücre büyümesi önlenir, apoptoz artar (76–78).

4.51. Lapatinib Farmakolojisi

Lapatinib (1250mg/g) oral uygulamadan 3–6 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşır. Yiyeceklerle beraber alınması emilimini azaltır, yemeklerden en az 1 saat önce ve yemekten en erken 1 saat sonra alınmalıdır (79). Efektif plazma yarı ömrü 17–24 saattir bu nedenle günde 1 kez alınır. Tekrarlayan uygulamalar ile 6–7 günde kararlı plazma düzeyine ulaşır. Kanda %99'u proteinlere; albumin ve alfa 1 asidik proteine bağlanır. Oral uygulanımı sağlıklı gönüllülerde iyi tolere edilmiştir. Metabolizması asıl olarak sitokrom P450 (CYP3A4) sistemi aracılığı ile karaciğerde olur ve dışkı ile atılır. Bu yüzden sitokrom P450 sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımında birbirlerinin metabolizmasını değiştirebilirler. Ek olarak antiasitler mide asiditesini (pH) etkileyerek lapatinib emilimini etkileyebilecekleri için lapatinib dozundan 1 saat önce ve sonra alınmasından kaçınılmalıdır (80).

Kinaz inhibisyonu etkilidir, maksimum inhibitör konsantrasyonun yarısı (IC_{50}) değeri 0,2 μ M altındadır. Ksenograft modellerde invivo olarak tümör büyümesini kuvvetli inhibe ettiği gösterilmiştir (81). Diğer EGFR inhibitörlerinden (erlotinib, gefitinib) farklı olarak inaktif EGFR'ye bağlanır ve hedef dokuda daha yavaş

olarak çözülerek daha uzun zamanda etki gösterir (82). Lapatinib mutant HER1 ve HER2 formlarında da etkin (83,84) ayrıca kan beyin bariyerini geçen ilk küçük molekülü TKİ'ü olması nedeni ile özellikle HER2 aşırı sentez eden meme kanserlerinde önemli bir problem olan beyin metastazları tedavisinde sonuçlar umut vericidir.

4.5.2. Lapatinib Çalışmalar

Birçok çalışmada HER2 pozitif meme kanserinde lapatinibin tedavisinin rasyoneli değerlendirilmiştir (84–87). Faz 1 çalışmalarda lapatinib kabul edilir yan etki profili ile hastaların çoğunda iyi tolere edilmiştir (80,89). Metastatik meme kanserinde 1. basamak tedavide monoterapi olarak orta derecede etkin olmakla beraber asıl etkisi sitotoksik ajanlarla kombinasyonu ile elde edilmiştir (90,91). Başka bir çalışmada lapatinib trastuzumab kombinasyonu ile %24,7 klinik yanıt yanıt elde edilmiştir (92).

Lokal ileri veya metastatik meme kanserli antrasiklin, taksan ve trastuzumab bazlı tedavilerden sonra progresyon gösteren hastalarda yapılan faz III pivotal çalışmada (EGF100151) lapatinib (1250mg/g, hergün) ve kapasitabin (2000mg/m²/g, 1–14 günler arası 21 günde bir) kombinasyonu değerlendirilmiştir (88). Geyer ve arkadaşlarının bu çalışmasında ara analizde kombinasyonun kolunun kapasitabin monoterapisine karşı hastalık progresyonuna neden olan olaylarda %51 risk azalması sağlaması nedeni ile bağımsız izlem komitesi tarafından erken sonlandırılmıştır (HR (hazard ratio) 0,51, 95% CI: 0,35–0,74; P<0,001). 2008 yılında yapılan değerlendirmede pozitif sonuçlar konfirme edilmiştir. Yanıt oranı kombinasyon kolunda %22 iken kapasitabin kolunda %14

olarak saptanmıştır. Ortanca progresyona kadar geçen süre (TTP) 8,4 aya karşı 4,4 ay iken, tüm sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kombinasyon kolunda daha uzun saptanmıştır (HR 0,78, 95% CI: 0,55–1,12, $P<0,177$) (93). Trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %28–43’ünde gelişen beyin metastazı önemli bir klinik problemdir. Tüm çalışma grubunda beyin metastazı az olmakla beraber kombinasyon kolunda beyin metastazı daha az sıklıkta izlenmiştir (4 vs 13, $P<0,045$) (93). Beyin metastazı olan hastalarda yapılan faz II çalışmada, daha önceden trastuzumab veya kraniyal radyoterapi gibi lokal tedaviler alan hastalarda lapatinib monoterapisinin etkinliği değerlendirilmiştir. %8 hastada parsiyel yanıt, %16 hastada stabil hastalık elde edilmiş bu orta düzeyde yanıt tedavi alternatifi çok sınırlı hasta grubunda önemli bir seçenek olarak gözükmemektedir. Bununla birlikte beyin metastazı gelişimin önleyerek sağkalımı uzatabilir (94).

Yakın zamanda yapılan, 1286 hastayı içeren bir faz III çalışmada (EGF 30008) ileri evre meme kanserinde 1. basamakta HR pozitif HER2 durumuna bakılmaksızın lapatinib ile letrozol kombinasyonu, letrozol ile karşılaştırılmıştır. Her iki kolda progresyonsuz sağkalım (PFS) 11,9 ay ve 10,8 ay ile lapatinib ile letrozol kombinasyonu lehine saptanmıştır. HER2 pozitif hastalarda tek başına letrozole göre progresyonsuz sağkalımı %29 arttırırken, yanıt oranında %15’den %28’e yükseltmiştir (95).

Lapatinibin paklitaksel ile kombinasyonu inflamatuvar meme kanserli 21 hastanın 12’sinde klinik yanıt alınmıştır (96). İnflamatuvar meme kanserli hastaları içeren başka bir çalışmada tedaviye dirençli hastalarda HER2 ekspresyonunun varlığının

lapatinib cevabını predikte ettiği gösterilmiştir (97). Bu alışmada HER2 pozitif hastalar ilk grubu, HER1 pozitif aynı zamanda HER2 negatif hastalar ikinci grubu oluşturmuştur. HER2 pozitif grupta yanıt oranı %50 iken diğer grupta yanıt oranı %7’de kalmıştır. HER2 pozitif hastalarda p53 varlığı ve HER3 pozitifliği prediktif faktörler olarak bulunmuştur. Bununla birlikte daha önceki trastuzumab tedavisi ve PTEN (Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10) kaybı lapatinib yanıtı ile ilişkili bulunmamıştır.

Lapatinib HER2’yi aşırı eksprese eden ve daha önce trastuzumab içeren tedavi almış hastaların ilerlemiş veya metastatik meme kanseri tedavisi için kapesitabin ile kombinasyon halinde endikedir. Lapatinibin antianjiyojenik ajanlar (bevasizumab, pazopanib) ile kombinasyonu faz II alışmalar da değerlendirilmiştir. Devam eden çalışmalarda kapasitabin dışı kemoterapi ajanları ile kombinasyonları ve adjuvan tedavide etkinliği araştırma konusudur (98–100).

4.5.3. Lapatinib Güvenilirlik

Lapatinibin güvenilirlik ve yan etki profili ile ilişkili yeterli veri toplanmıştır (101). Genel olarak diğer TKİ’ler gibi iyi tolere edilir, yan etkilerinin çoğu hafif (grad 1–2) derecelidir. İşhal, bulantı, kusma ve cilt olayları sıklıkla tedavinin erken döneminde izlenir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme, QT aralığında uzama, interstisyel akciğer hastalığı bildirilen ciddi toksisitelerdir. Kardiyak toksisitesi trastuzumabdan farklıdır ve az sayıda hastada izlenmiştir.

Hepatobiliyer sistem ile ilgili toksisite lapatinibin faz I ve II çalışmalarında belirgin olarak bildirilmemiştir (72,102,103). Geyer ve arkadaşlarının pivotal çalışmasından sonra pratikte izlenen ciddi hepatik yan etkiler nedeni ile

Amerika’da (FDA tarafından) izleme alınmış ve ürün karaciğer fonksiyonunun rutin izlenmesi gereğiyle ilgili reçete bilgilerini değiştirilmiştir (87,101). Hepatotoksisite tedavinin başlatılmasından günler veya aylar sonra ortaya çıkabilir. Karaciğer fonksiyon testleri tedavinin başlatılmasından önce, tedavi sırasında ise 4 veya 6 haftada bir ve klinik olarak endike olduğunda izlenmelidir.

Lapatinib monoterapsinin değerlendirildiği faz I çalışmada en sık ilaç ilişkili yan etkiler diare (%42), raş (%31), bulantı (%13), ve yorgunluk (%10) olarak bildirilmiştir (72). Tamamına yakını (135/140) hafif ve orta dereceli (grad 1–2) yan etkilerdir. Diğerleri (5/140); raş, diare, el ayak sendromu, karın ağrısı ve reflü, ciddi (grad 3) yan etkilerdi. Lapatinibin birlikte uygulandığı kemoterapi ajanının myelosupresif etkisini arttırmadığı gözlenmiştir. Yayınlanmış çalışmalarda yan etki profili benzer ve grade 4 ve 5 yan etkiler oldukça nadirdir (53,89). Lapatinib interstisyel akciğer hastalığı ve pnömonitle ilişkilendirilmiştir. Hastalar şiddetli pulmoner semptomlar yaşıyorsa lapatinib kesilmelidir. Lapatinib bazı hastalarda QT aralığını uzatır. EKG ve elektrolit izleme üzerinde durulmalıdır. Gebe bir kadına uygulandığında fetüs üzerinde zarara yol açabilir. Kadınlar lapatinib alırken gebe kalmamaları konusunda uyarılmalıdır. Bir çalışmada tedavi ilişkili toksisite nedeni ile tedaviye ara verme %43 hastada, doz redüksiyonu %42–43 hastada yapılırken %14 hastada intolerans nedeni ile tedavi bırakılmıştır.

Erlotinib ve imatinib gibi TKİ’leri hepatotoksisite ile ilişkili bulunmuştur (104). Lapatinib hepatotoksisitesinde eşlik eden karaciğer metastazları ve aynı zamanda alınan ilaçlar güçlülere neden olur. Bir çalışmada 4283 hastanın 73’ünde (%1,7) hepatobiliyer sistem ile ilgili istenmeyen olay izlenmiştir. Bunların %0,4’ü

(15/4283) lapatinib tedavisiyle ilişkili hepatotoksisite olarak tanımlanmış. Ciddi hepatotoksisite sık değildir, aynı çalışmada hepatotoksisite ilişkili 3 ölüm izlenmiştir (105). Hepatotoksisite genellikle asemptomatiktir ve rutin kan testinde tanımlanmıştır. Tedavi başlangıcından, günler ya da aylar içinde ortaya çıkabilmektedir. Lapatinib kesildiğinde karaciğer işlevlerindeki anormallikler de normale dönmüştür (105). Sirozu veya diffüz karaciğer metastazı olan ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kullanımın çok büyük dikkat gerektirmektedir. Yakın takip ve doz modifikasyonu ile uygulanabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Lapatinib İlaç Etkileşimleri	
İlaç Sınıfı	İlaç
CYP3A4 İnhibitörleri	
Antibiyotikler Antifungaller Antiretroviraller Kalsiyum kanal blokerleri Antidepresanlar Gİ ajanlar Diğer	Klaritromisin, eritromisin, trelandomisin, İtrakonazol, ketakonazol, varikonazol, flukonazol, Delaviridin, nelfanavir, ritonavir, indinavir, lopinivir, amprenavir, sakunavir, Verapamil, diltiazem, Fluvaksamin, nefazodon, Aprepitant, simetidin, Greyfurt, greyfurt suyu, amiadoron,
CYP3A4 Aktivatörleri	
Antibiyotikler Antikonvülzanlar Antiretroviraller Glukokortikoidler (oral) Diğer	Rifamisin sınıfı ajanlar Fenitoin, karbamazepin, barbituratlar Nevirapin, efaviren Kortizon (>50mg), hidrokortizon (>40mg), prednizon (>10mg), metilprednizon (>8mg), deksametazon(>1,5mg) St. John's Wart tozu, modafenil
Tartışmalı	
Antiasitler Bitkisel destekler	Kalsiyum karbonat magnezyum karbonat Gingo biloba, kava biberi, üzüm çekirdeği, kedi otu, jinseng, ekinezya, çuha çiçeği yağı
Kısaltmalar: CYP;sitokrom, GI; gastrointestinal (90. Moy B, Goss PE. Oncologist. 2007;12:756–765)	

Hepatotoksisite; ALT veya AST normalin üst sınırının (NÜS) 3 katı ve total bilirubin NÜS'ün 1,5 katı artması olarak tanımlanmıştır. Lapatinib ve kapesitabin kombinasyonunun faz III çalışmasında tedavi sırasında en yaygın istenmeyen olaylar (>%20) ishal, kusma, bulantı, bitkinlik, palmar-plantar eritrodizestezi ve döküntüdür. Bu çalışmada lapatinib ve kapesitabin kombinasyonu ile transaminazlar ve bilirubinde yükselme kapesitabin koluna göre daha düşük bulunmuştur (%1,45 ve %3,48, AST ve/veya ALT >3,0 x NÜS ve total bilirubin 1,5 x NÜS). Kombinasyon kolunda izole AST ya da total bilirubin yükselme insidansı daha yüksektir (87). Total bilirubin yükselmeleri, lapatinib tarafından bilirubin transporterlerinin inhibisyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür. ALT ve AST, alkalın fosfataz (ALP) ve total bilirubin ilk 6 ay her 6 haftada bir, daha sonra da tedavi sonuna kadar her 12 haftada bir tekrarlanması ve ALT'de NÜS'ün 3 katı ve üzerinde artış ve total bilirubinde eşzamanlı 2 kat artış olduğunda tedavi kesilmesi önerilmiştir (101).

Lapatinib erken erişim programındaki hastaları içeren İngiliz çalışmasında global erken erişim programına benzer etkinlik ve güvenlik sonuçları elde edilmiştir (106). Toplam 356 hastanın 89'unda 163 ciddi advers olay bildirilmiş. En sık bildirilen ciddi yan etkiler ishal (n=18) iken, bulantı, kusma, dehidratasyon ve palmoplantar dizestezi diğer önemli yan etkiler olarak bildirilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin değişiklik izlenmemiştir. Hepatobiliyer sistem ile ilgili 10 ciddi yan etki bildirilmiştir.

Meme kanserinde adjuvan ve metastatik hastalıkta lapatinib kullanan 8702 hastanın değerlendirildiği farmakovijilans programında %0,4 hastada

hepatotoksisite, transaminazlarda yükselme ve nadir vakalarda da karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Onüç hastada karaciğer toksisitesi ile ilişkili ölüm izlenmiştir. Hepatotoksisite lapatinib kesildiğinde genellikle normale dönmüştür. Kanseri hastalarında karaciğer metastazı ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi karışıklığa neden olan faktörler vardır. Ciddi (grad 3–4) hepatotoksisite gelişmesi durumunda lapatinib kesilmeli ve hastalar bir daha lapatinib ile tedavi edilmemelidir (106).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı (04/06/2010; 125–9368) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır. Biyokimyasal analizler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, patolojik incelemeler ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma bütçesi Gastrointestinal Onkoloji Derneği (GİOD) tarafından karşılanmıştır.

Çalışmada toplam 20 adet (literatürde benzer hepatotoksisite çalışmalarında kullanılan rat sayısına göre belirlendi), ağırlıkları 200–350 gram arasında değişen Wistar-Albino rat kullanılmıştır. İki tedavi kolunda ilaç toksisitesi nedeni ile kayıplar gözönüne alınarak gruplar 8 rattan oluşturuldu. Herhangi bir medikal tedavi uygulanmayacak 4 rattan kontrol (sham) grubu oluşturuldu. Ratlar deneyden 1 hafta öncesinde laboratuvar koşullarına alınarak, 21°C'de barındırıldı ve standart rat yemi ve su ile beslendi.

Çalışma grupları;

Kontrol grubu (sham grubu) (herhangi bir medikal tedavi uygulanmadı) (n=4)

Grup 1- Deneysel hepatik toksisite oluşturuldu, tedaviye 28 gün devam edilip ardından kan ve doku örneği alındıktan sonra sakrifiye edildi. (n=8).

Grup 2- Deneysel hepatik toksisite oluşturuldu ve tedaviye 42 gün devam edilip ardından kan ve doku örneği alındıktan sonra sakrifiye edildi. (n=8).

Lapatinib oral olarak gavaj yöntemi ile tek kullanımda 10mg/kg olarak verildi. Çalışmanın 28. gününde grup 1'deki ratlar ile beraber kontrol kolundaki 1 ve 2 numaralı rat, 42. günde ise grup 2'de bulunan ratlarla beraber kontrol kolundaki 3 ve 4 numaralı ratlardan uygun şekilde kan ve doku örneği alınarak sakrifiye edildi. Karaciğer fonksiyon testi olarak AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin ve ALP, laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerine bakıldı. Ek olarak böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin ve ürikasit), lipid profili; total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserid çalışıldı. Çalışma kollarının bitimine (deneyin 28 ve 42. günlerinde) göre gruplarda ki ratlara steril koşullar altında 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine HCl ile anestezi sağlanıp, orta hat insizyon ile laparotomi yapıldı. Deneklerin abdominal bölgeleri %10 polivinilpirolidon iyot kompleksiyle (Batticon, Adeka) sterilize edildi. Abdominal bölgeye orta hat üzerinde yaklaşık 3 cm'lik cilt kesisi yapılarak karın içi görünür hale geldikten sonra karın içi organlar kenara doğru çekildi. Böylece sol ve median loba giden tüm yapılar (hepatik arter,

portal ven ve safra yolu) ortaya çıkartıldı. Sham grubundan ve lapatinib grubundan laparotomi sonrası herhangi bir işlem uygulanmaksızın kan ve karaciğer doku örnekleri alındı. Kan ve karaciğer doku örnekleri alındıktan sonra daha önce literatürde tariflenen intrakardiyak kan alma yöntemiyle ötenazi uygulanmıştır.

5.1. Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri

Deneklerden karaciğer fonksiyon testleri olarak AST, ALT, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, GGT, LDH, böbrek fonksiyon testleri olarak kreatinin, BUN, ürik asit ve lipid profili çalışılmak üzere portal venden alınan 4 cc'lik kan örnekleri biyokimya tüpü içerisinde labaratuara ulaştırıldı. 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra serum kısmı ependorf tüplere ayrılarak analiz dönemine kadar (24 saat içinde) 80 derecede saklandı. Serum biyokimyasal incelemeler hazır kitler kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür.

5.2. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri

Çalışma sonucu alınan karaciğer doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde fiske edilip parafin bloklara alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilin eozin (HE) ile boyandıktan sonra her kesit 40X ve 100X büyütme ile incelenmiştir. Fibroz ise Trikrom boyası ile değerlendirilmiştir.

5.3. İstatistiksel Analiz

Her bir grup için seçilen denek sayısı 8 olduğu için veriler ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur. Analizde karşılaştırmaya esas olan üç grup bulunmaktadır (kontrol grubu [ilaç almayanlar], grup 1 [28 gün lapatinib alanlar], grup 2 [42 gün lapatinib alanlar]). Üç ve üçten çok grup arasında anlamlı

farklılıklara bakılırken “*İlişkisiz Örneklemeler İçin Tek Yönlü ANOVA Testi*” yapılmaktadır. Ancak bu örnekleme de denek sayısının her grupta (kontrol, grup 1 ve grup 2) 30 ve 30’un altında olması, denek sayısının azlığı nedeni ile parametrik testlerin varsayımlarının karşılanamadığı görülmektedir. Bu durumda *İlişkisiz Örneklemeler İçin Tek Yönlü ANOVA Testi* non-parametrik karşılığı olan Kruskal Wallis Testinin yapılması uygun görülmüştür. P değeri <0.05 ise gruplar arasındaki farkın hangi 2 gruptan kaynaklandığının tespiti için, gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS16 paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Biyokimyasal İnceleme Sonuçları

- Ortanca serum AST düzeyleri sham grubunda 93,5 (80–117), grup 1’de 103 (78–129), grup 2’de 106 (90–187),
- Ortanca serum ALT düzeyleri sham grubunda 42,5 (40–48), grup 1’de 62,5 (46–89), grup 2’de 46 (38–49),
- Ortanca serum albumin düzeyleri sham grubunda 3,25 (3–3,7), grup 1’de 3,75 (3,2–4), grup 2’de 3.65 (3,3–3,8),
- Ortanca serum ALT düzeyleri sham grubunda 149,5 (118–240), grup 1’de 154,5 (73–338), grup 2’de 104,5 (69–307),
- Ortanca serum GGT düzeyleri sham grubunda 4 (4–17), grup 1’de 4 (4–4), grup 2’de 4 (4–4),

- Ortanca serum total bilirubin düzeyleri sham grubunda 0,1 (0,1–0,1), grup 1’de 0,1 (0,1–0,1), grup 2’de 0,1 (0,1–0,1),
- Ortanca serum direkt bilirubin düzeyleri sham grubunda 0,1 (0,1–0,1), grup 1’de 0,1 (0,1–0,1), grup 2’de 0,1 (0,1–0,1),
- Ortanca serum LDH düzeyleri sham grubunda 654,5 (542–1093), grup 1’de 734,5 (278–1208), grup 2’de 618 (470–1140) olarak bulundu
- Ortanca doku T.Kolesterol, LDL, HDL, VLDL, Trigliserid, Ürikasit, BUN, kreatinin düzeyleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Çalışma gruplarından elde edilen tüm veriler Tablo 4 ile, bu verilerden elde edilen sonuçların gruplara göre dağılım ve yayılım ölçütleri ise Tablo 5 ve 6 ile verilmiştir.

Tablo 4. Çalışma gruplarına ait karaciğer fonksiyon test verileri								
	Denek	AST	ALT	Albumin	GGT	ALP	T.Bil.	LDH
Kontrol 28 gün	1	97	48	3,2	4	122	0,1	596
28 gün	2	80	41	3,3	4	177	0,1	542
42 gün	3	90	40	3,5	4	118	0,1	713
42 gün	4	117	44	3	17	240	0,1	1093
Grup 1 (28 gün)	1	111	56	3,9	4	120	0,1	587
	2	106	46	4	4	73	0,1	777
	3	100	57	3,8	4	112	0,1	780
	4	87	66	3,7	4	154	0,1	997
	5	78	59	3,7	4	210	0,1	692
	6	129	85	3,5	4	155	0,1	1208
	7	94	89	4	4	338	0,1	278
	8	113	72	3,2	4	203	0,1	1023
Grup 2 (42 gün)	1	97	40	3,6	4	198	0,1	681
	2	98	49	3,6	4	69	0,1	526
	3	187	39	3,7	4	116	0,1	648
	4	101	47	3,7	4	91	0,1	977
	5	111	38	3,7	4	93	0,1	470
	6	116	45	3,8	4	163	0,1	1140
	7	117	48	3,6	4	71	0,1	588
	8	90	49	3,3	4	307	0,1	575

Tablo 3. Çalışma grupları karaciğer fonksiyon test ortanca değerleri			
Ortanca (min-maks)	Kontrol	Grup 1	Grup 2
AST	93,5(80–117)	103(78–129)	106(90–187)
ALT	42,5(40–48)	62,5(46–89)	46(38–49)
Albumin	3,25(3–3,5)	3,75(3,2–4)	3,5(3,3–3,8)
T. Bil.	0,1(0,1–0,1)	0,1(0,1–0,1)	0,1(0,1–0,1)
ALP	149,5(118–240)	154,5(73–338)	104,5(69–307)
GGT	4(4–17)	4(4–4)	4(4–4)
LDH	654,5(542–1093)	734,5(278–1208)	618(470–1140)
AST (U/L), ALT (U/L), Albumin (g/dL), T. Bil. (mg/dl), GGT (U/L), ALP (U/L), LDH (U/L)			

Tablo 6. Çalışma grupları diğer biyokimyasal test ortanca değerleri								
	Ortanca (minimum-maksimum)							
	T.kol. (mg/dL)	Trig. (mg/dL)	LDL (mg/dL)	VLDL(mg/dL)	HDL (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Krea (mg/dL)	Ürikasit(mg/dL)
Kontrol (n=4)	35,5 (29-47)	40 (34-46)	13,5 (9-18)	8 (7-9)	14,5 (12-20)	25 (23-29)	0,52 (0,49-0,55)	1 (0,6-1,2)
Grup 1 (28gün) (n=8)	46 (40-57)	87 (38-120)	9 (5-24)	17,5 (8-24)	19 (14-23)	28,5 (25-40)	0,50 (0,47-0,63)	1,15 (0,9-8,3)
Grup 2 (42 gün) (n=8)	45,5 (34-51)	55 (30-84)	13,5 (7-22)	11 (6-17)	18 (15-20)	26 (23-31)	0,52 (0,49-0,54)	1,1 (0,8-1,4)

Tablo7. Gruplardaki Deneklerin Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması (Kruskal Wallis Testi)							
Biyokimyasal Değer	Gruplar	N	Sıra Ortalamaları	X²	Sd	P	Anlamlı Fark
T.bilirubin	1. Kontrol	4	10,50	0,000	2	1,000	
	2. Grup 1	8	10,50				
	3. Grup 2	8	10,50				
D.bilirubin	1. Kontrol	4	10,50	0,000	2	1,000	
	2. Grup 1	8	10,50				
	3. Grup 2	8	10,50				
Albumin	1. Kontrol	4	3,62	7,747	2	0,021	1-2, 1-3,
	2. Grup 1	8	13,56				
	3. Grup 2	8	10,88				
AST	1. Kontrol	4	7,88	1,668	2	0,434	
	2. Grup 1	8	9,94				
	3. Grup 2	8	12,8				
ALT	1. Kontrol	4	6,50	8,957	2	0,011	1-2, 2-3,
	2. Grup 1	8	15,31				
	3. Grup 2	8	7,69				
GGT	1. Kontrol	4	12,50	4,000	2	0,135	
	2. Grup 1	8	10,00				
	3. Grup 2	8	10,00				
ALP	1. Kontrol	4	12,50	1,971	2	0,373	
	2. Grup 1	8	11,75				
	3. Grup 2	8	8,25				
LDH	1. Kontrol	4	10,75	1,125	2	0,570	
	2. Grup 1	8	12,00				
	3. Grup 2	8	8,88				
Ürik asit	1. Kontrol	4	8,12	2,344	2	0,310	
	2. Grup 1	8	12,88				
	3. Grup 2	8	9,31				
T. Kolesterol	1. Kontrol	4	5,50	4,103	2	0,129	
	2. Grup 1	8	12,81				
	3. Grup 2	8	10,69				
VLDL	1. Kontrol	4	4,75	9,100	2	0,011	1-2, 2-3,
	2. Grup 1	8	15,00				
	3. Grup 2	8	8,88				
HDL	1. Kontrol	4	6,50	3,428	2	0,180	
	2. Grup 1	8	13,00				
	3. Grup 2	8	10,00				
LDL	1. Kontrol	4	12,38	3,773	2	0,152	
	2. Grup 1	8	7,38				
	3. Grup 2	8	12,69				
Trigliserid	1. Kontrol	4	4,75	9,201	2	0,010	1-2, 2-3,
	2. Grup 1	8	15,06				
	3. Grup 2	8	8,81				
BUN	1. Kontrol	4	6,88	5,196	2	0,074	
	2. Grup 1	8	14,06				
	3. Grup 2	8	8,75				
Kreatinin	1. Kontrol	4	12,00	1,964	2	0,375	
	2. Grup 1	8	8,00				
	3. Grup 2	8	12,00				

Tablo 7’de Kruskal Wallis Test sonuçları rapor edilmiştir. Tablo 7 incelendiğinde, çalışmanın her 3 grubunda bulunan deneklerin;

- Total bilirubin değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=0,000$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- Direkt bilirubin değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=0,000$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- Albumin değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($X^2_{(2)}=7,774$, $p<0,050$) bulunmuştur. Hangi grup ya da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu belirlemek amacı ile gruplar arasında ikili ikili olarak Mann Whitney U Test yapılmıştır. Yapılan karşılaştırma sonucunda kontrol grubunda yer alan deneklerin albumin değerleri (3,62) ile grup 1 grubunda yer alan deneklerin albumin (13,56) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup 1 grubundaki deneklerin albumin değerleri daha yüksek bulunmuştur. Karşılaştırma sonucunda kontrol grubunda yer alan deneklerin albumin değerleri (3,62) ile grup 2 grubunda yer alan deneklerin albumin (10,88) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 2 bir grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup 2 grubundaki deneklerin albumin değerleri daha yüksek bulunmuştur.
- AST değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=1,668$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- ALT değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($X^2_{(2)}=8,957$, $p<0,050$) bulunmuştur. Hangi grup ya da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu

belirlemek amacı ile gruplar arasında ikili ikili olarak Mann Whitney U Test yapılmıştır. Yapılan karşılaştırma sonucunda kontrol grubunda yer alan deneklerin ALT değerleri (6,50) ile grup 1 grubunda yer alan deneklerin ALT (15,31) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup 1 grubundaki deneklerin ALT değerleri daha yüksek bulunmuştur. Karşılaştırma sonucunda grup 1 grubunda yer alan deneklerin ALT değerleri (15,31) ile grup 2 grubunda yer alan deneklerin ALT (7,69) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup1 grubundaki deneklerin albumin değerleri daha yüksek bulunmuştur.

- GGT değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=4,000$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- ALP değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=1,971$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- LDH değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=1,125$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- Ürik Asit değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=2,344$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- Total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=4,103$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- VLDL değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($X^2_{(2)}=9,100$, $p<0,050$) bulunmuştur. Hangi grup ya da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu

belirlemek amacı ile gruplar arasında ikili ikili olarak Mann Whitney U Test yapılmıştır. Yapılan karşılaştırma sonucunda kontrol grubunda yer alan deneklerin VLDL değerleri (4,75) ile grup 1 grubunda yer alan deneklerin VLDL (15,06) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup 1 grubundaki deneklerin VLDL değerleri daha yüksek bulunmuştur. Karşılaştırma sonucunda grup 1 grubunda yer alan deneklerin VLDL değerleri (15,06) ile grup 2 grubunda yer alan deneklerin VLDL (8,88) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup 1 grubundaki deneklerin VLDL değerleri daha yüksek bulunmuştur.

- HDL değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=3,428$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- LDL değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=3,773$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- Trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($X^2_{(2)}=9,203$, $p<0,050$) bulunmuştur. Hangi grup ya da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu belirlemek amacı ile gruplar arasında ikili ikili olarak Mann Whitney U Test yapılmıştır. Yapılan karşılaştırma sonucunda kontrol grubunda yer alan deneklerin trigliserid değerleri (4,75) ile grup 1 grubunda yer alan deneklerin trigliserid (15,00) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup 1 grubundaki deneklerin trigliserid değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Karşılaştırma sonucunda grup 1 grubunda yer alan deneklerin trigliserid değerleri (15,00) ile grup 2 grubunda yer alan deneklerin trigliserid (8,81) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın grup 1 grubundaki deneklerin lehine olduğu görülmüştür. Çünkü grup1 grubundaki deneklerin trigliserid değerleri daha yüksek bulunmuştur.

- Kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=5,196$, $p>0,050$) bulunmuştur.
- BUN değerleri arasında anlamlı farklılık oluşmadığı ($X^2_{(2)}=1,964$, $p>0,050$) bulunmuştur.

6.2. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

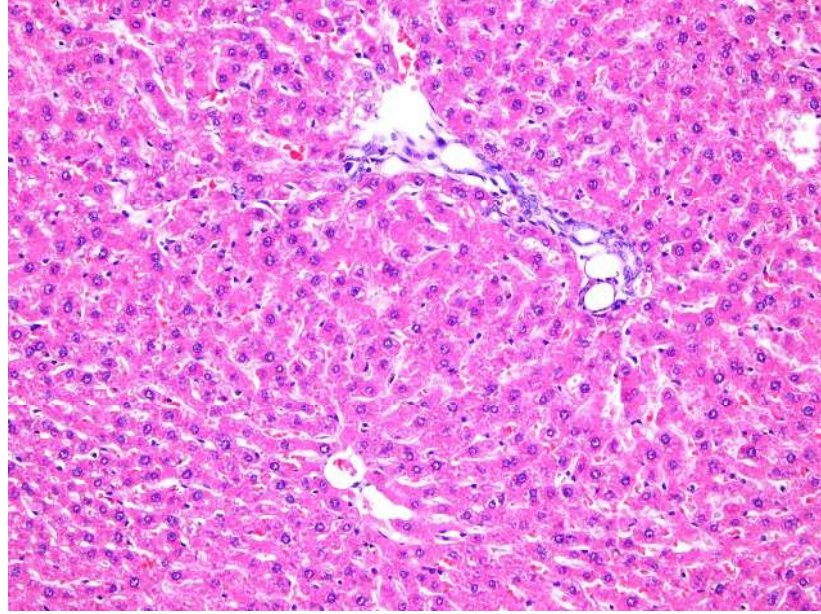
Histopatolojik incelemelerde tüm gruplarda karaciğer parankimi asiner transformasyon, sinüzoidal dilatasyon, hepatosit değişiklikleri, portal inflamasyon, lobüler inflamasyon (fokal nekroz), apoptoz ve mitotik aktivite yönünden incelendi (Tablo 8). Çalışmamızda toksisiteye bağlı kayıp izlenmemiştir. Grup 2’de bir ratta mediastinal kist izlenmiştir.

Sham grubunda normal histolojik görünüm elde edilirken (Resim 1), çalışma grubunda bulunan ratların hiçbirinde normal histoloji izlenmedi. Çalışma grubunda grup 2’de daha belirgin olmak üzere parankimde fokal asiner transformasyon alanları, sinüzoidal dilatasyon, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, portal alanların çevresindeki hepatositlerde vakuolizasyon ve portal alanlarda nötrofil ve eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği mononükleer hakim hafif inflamasyon izlendi (Resim 2-9). Tüm çalışma gruplarında histokimyasal olarak Trikrom boyası ile yapılan değerlendirmede fibrozis izlenmedi (Resim 10).

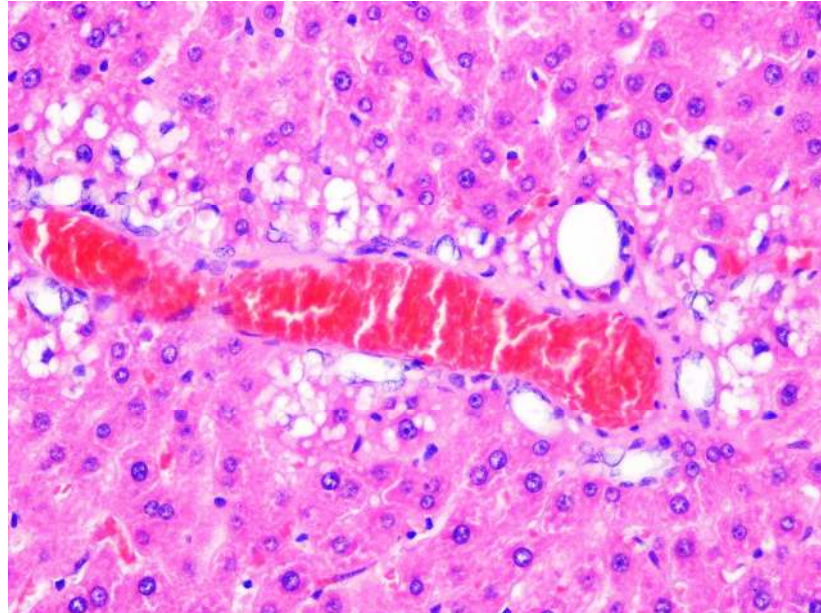
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Histopatolojik Özellikleri								
	VH	HD	SD	AT	PAİ	FN	AH	M
28.k.1								
28.k.2								
28.1				+ (f)				
28.2		+	+					
28.3	+							
28.4		+	+					
28.5	+	+	+					+
28.6			+					
28.7			+					
28.8	+				+			
42.k.1								
42.k.2								
42.1			+	+ (f)				
42.2		+	+					
42.3		+	+					
42.4		+	+	+ (f)				
42.5		+	+	+ (f)	+			
42.6			+++		+			
42.7		+	+					
42.8		+	+	+ (y)	+	+	+	
VH: Portal alan çevresinde vakuolize hepatositler, HD: Hepatositlerde hidropik dejenerasyon, SD: Sinüzoidal dilatasyon, AT: Parankimde asiner transformasyon (f: fokal) (y: yaygın) PAİ: Portal alanda nötrofil ve eozinofil lökositlerin oluşturduğu hafif inflamasyon FN: Lobüler alanda fokal nekroz, AH: Apoptotik hücre, M: Mitotik aktivite								

Grup 1’de portal alanların çevresindeki hepatositlerde vakuolizasyon izlenirken (Resim 2), grup 2’de bir ratta (42/8) apoptotik hücrelerin de bulunduğu fokal lobüler nekroz izlendi (Resim 8).

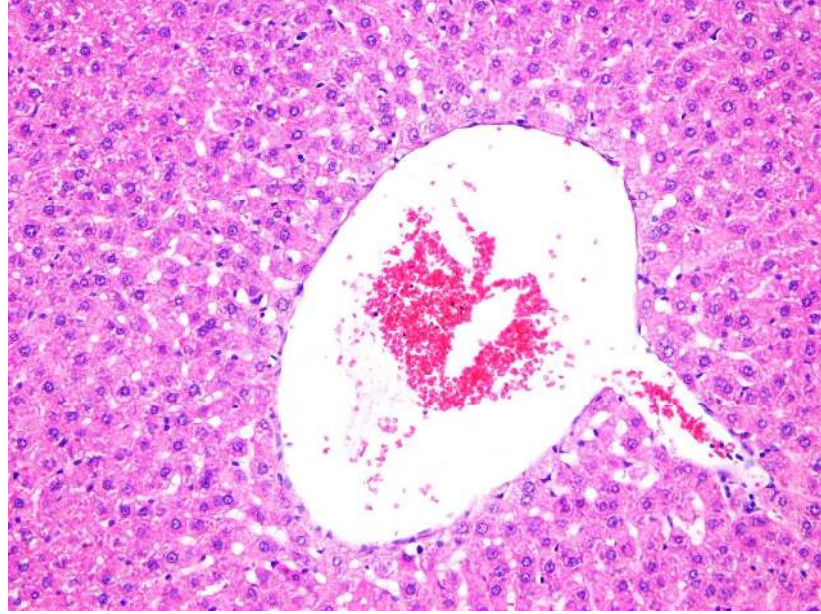
Grup 1’de sinüzoidal dilatasyon yanı sıra, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, portal alanların çevresindeki hepatositlerde yer yer vakuolizasyon izlenirken (Resim 3-5), grup 2’de bu bulguların artışı ile birlikte farklı olarak portal alanlarda nötrofil ve eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği mononükleer hakim hafif inflamasyon ve bir ratta da ek olarak apoptotik hücreler ve lobüler alanda fokal nekroz izlendi (Resim 5-9)



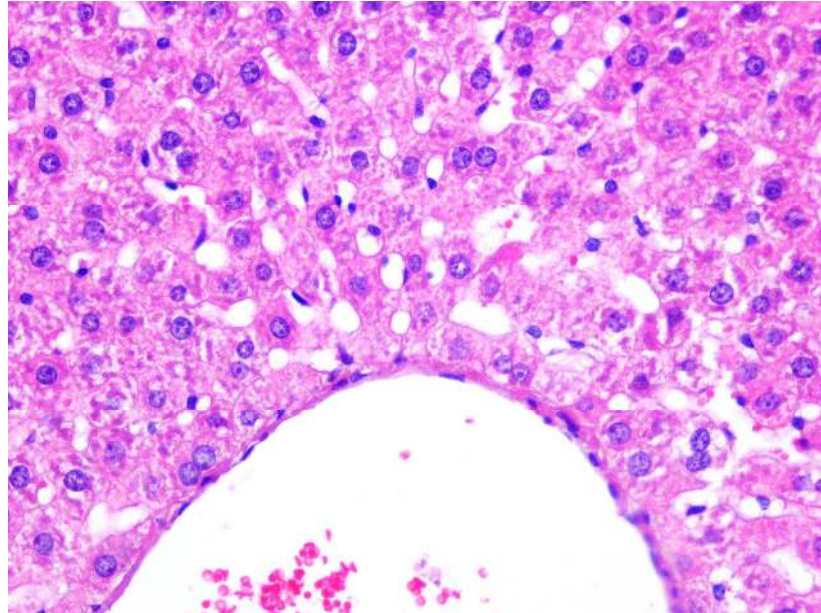
Resim 1: Normal karaciğer parankimi, 28K-1, (H&E x200)



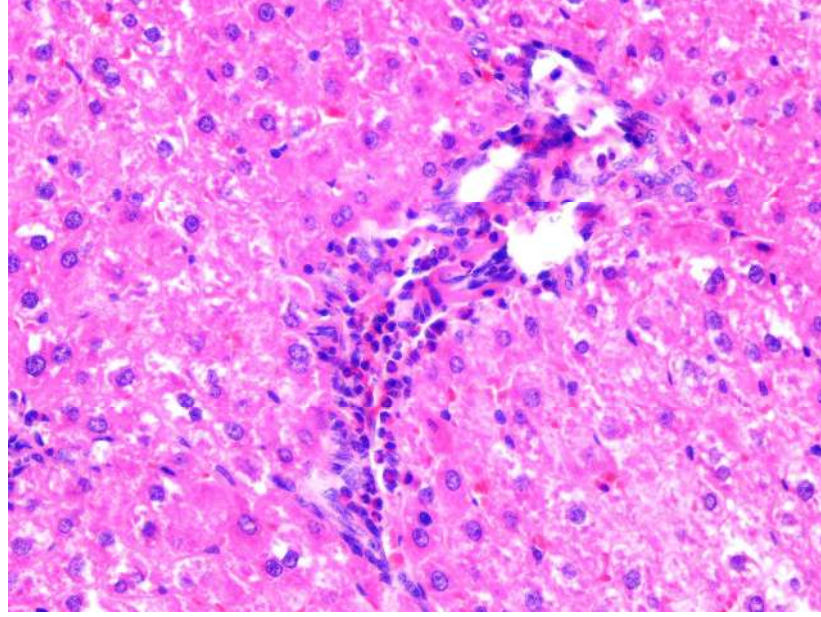
Resim 2: Portal alan çevresinde vakuolize hepatositler, Grup1-3 (H&E x400)



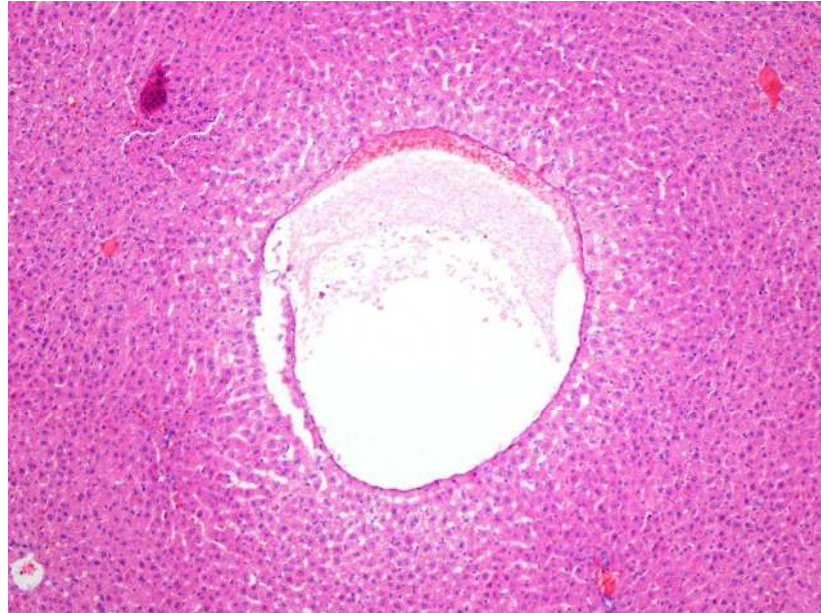
Resim 3: Santral ven çevresinde sinüzoidal dilatasyon, Grup 1-5 (H&E x200)



Resim 4: Santral ven çevresinde sinüzoidal dilatasyon ve hidropik dejenerasyon gösteren hepatositler, Grup 1-5 (H&E x400)



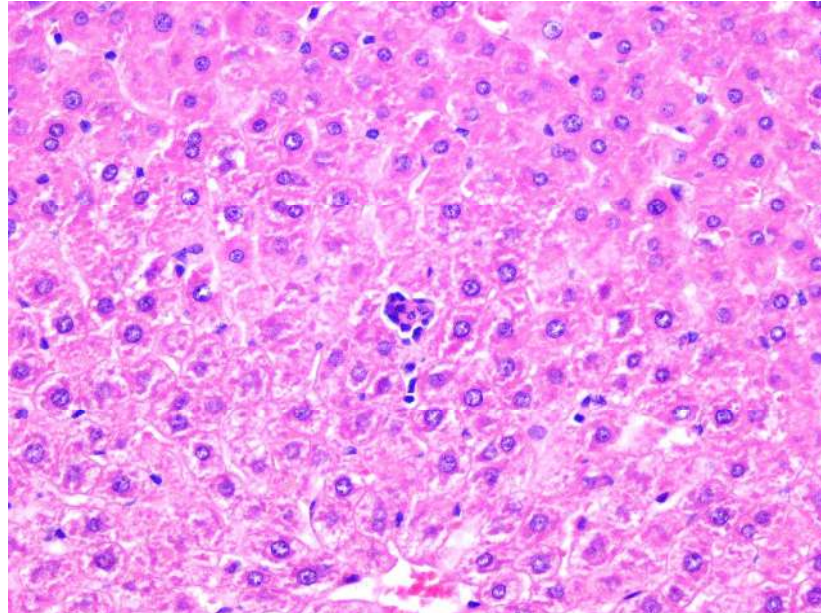
Resim 5: Portal alanda nötrofil ve seyrek eozinofil lökositlerin oluşturduğu inflamasyon, Grup 1-8 (H&E x400)



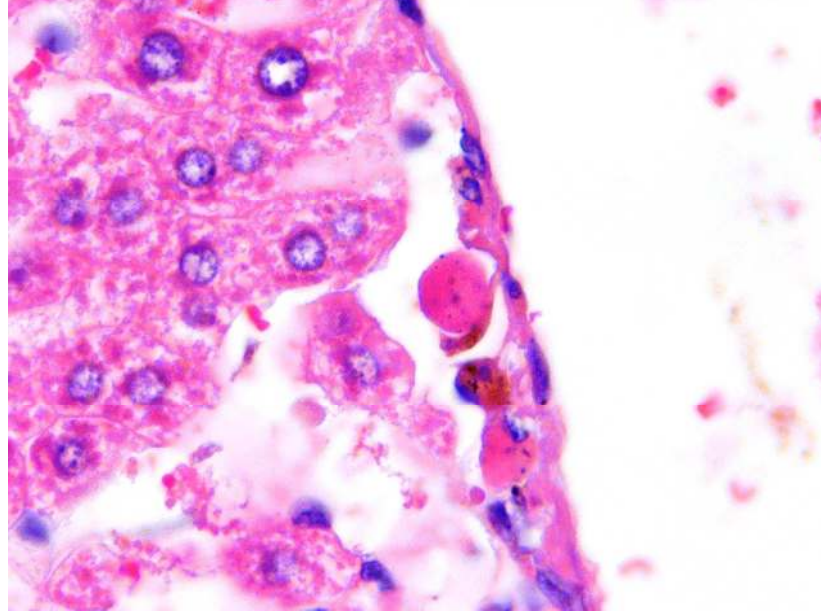
Resim 6: Santral ven çevresinde sinüzoidal dilatasyon, Grup 2-3 (H&E x100)



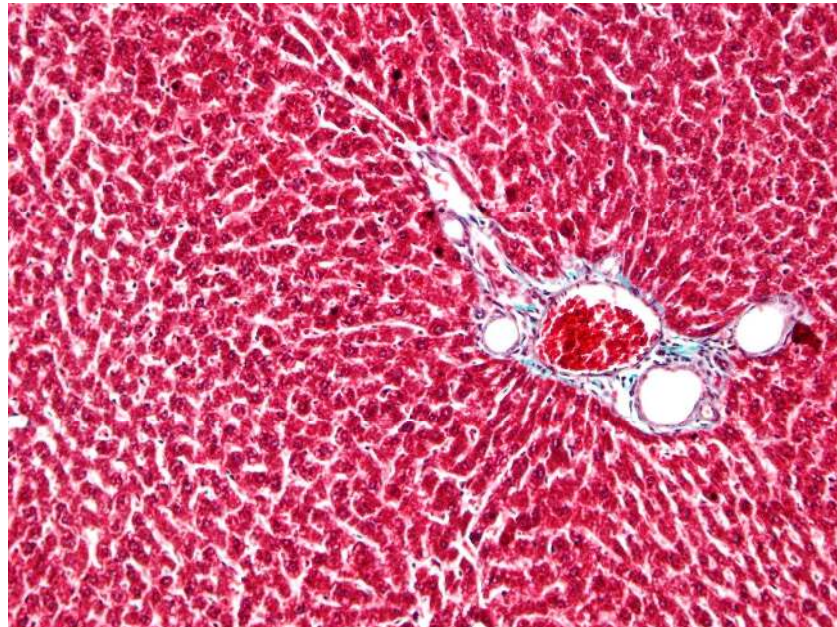
Resim 7: Portal alanda nötrofil ve seyrek eozinofil lökositlerin oluşturduğu inflamasyon, Grup 2-8 (H&E x100)



Resim 8: Lobüler alanda fokal nekroz, Grup 2-8 (H&E x400)



Resim 9: Periportal alanda apoptotik cisim, Grup 2-8 (H&E x1000)



Resim 10: Normal karaciğer parankimi, Grup 2-7 (Trikrom x200)

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Klasik kemoterapi ajanlarının karaciğer toksisitesine ilişkin yeterli veri mevcuttur. Bu veri büyük oranda kolorektal kanser tedavisinde preoperatif tedavinin hepatotoksitesinin değerlendirildiği çalışmalardan elde edilmiştir ve steatoz, steatohepatit ve sinüzoidal hasar başlıca patolojilerdir (107,108). Yakın zamanda kanser tedavisinde kullanıma giren monoklonal antikorlar ve oral küçük moleküllü kinaz inhibitörleri spesifik sinyal yollarının anlaşılması ile geliştirilmiş moleküler ajanlardır. Hedefe yönelik moleküler ajanlar ile tedavi edilen hasta popülasyonu arttıkça bu ajanların toksisite profili dikkat çekmektedir. Bu ajanların başta ciddi Gİ olmak üzere çeşitli yan etkileri mevcuttur. TKİ'ler hepatotoksisite ile ilişkili bulunmuştur ancak yeterli veri toplanmamıştır (104). Bu çalışma lapatinib ilişkili hepatik toksisitenin biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Lapatinib gibi hedefe yönelik oral tedavilerde Gİ ve hepatik yan etkiler hasta uyumunu bozabilmekte, tedavi kesilmesine ve tedavi yanıtının azalmasına neden olabilmektedir. Hepatotoksisite imatinib tedavisinin kesilmesinde en sık nedenlerdendir. Karaciğer ve Gİ sistem yan etkileri, bazı EGFR inhibitörlerinin cilt toksisitesinde olduğu gibi tedavi yanıtını predikte eden faktörler olarak kabul edilmektedir.

EGFR normal hepatositlerde aşırı eksprese edilirken, bu inhibisyon ile hücre dışı sinyal kinaz ve p38 mitojen aktive protein kinaz (MAPK) aracılıklı EGFR aktivasyonunda inhibe edilmiş olmaktadır (109). EGFR inhibisyonunun hepatik

rejenerasyonu üzerine preklinik verileri çelişkilidir. Bir çalışmada setuksimab ile hepatik rejenerasyon arasında güçlü ilişki bildirilmişken (110), başka bir çalışmada setuksimab uygulanmasının hepatektomize ratlarda etkisi gösterilmemiştir (111). Yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında hepatositlerde PTEN kaybının steatohepatit ile sonuçlanması PTEN geninin hepatosit metabolizmasında anahtar rol oynadığını işaret etmektedir (112).

TKİ'lerden farklı olarak hedefe yönelik ajanlardan monoklonal antikor olan bevasizumabın sinüzoidal hasara karşı koruyucu olduğunu gösteren veriler mevcuttur (113,114). İlk olarak Ribero ve ark.'nın çalışmasında FOLFOX ile bevasizumab kombinasyonu ile tek başına FOLFOX karşılaştırılmıştır. Bevasizumab kombinasyon kolunda sinüzoidal hasar daha düşük olarak izlenmiştir (113). Benzer şekilde aynı kombinasyon ile başka bir çalışmada daha düşük sinüzoidal dilatasyon izlenmiştir (114).

Asemptomatik transaminaz yükselmesi gibi hepatik yan etkiler hedefe yönelik tedavilerde izlenmektedir. Safra asitlerinin kanaliküllere sekresyonu pompa aracılığı ile gerçekleşmekte ve bazı TKİ bileşikleri de golgiden kanaliküle taşımada safra asit pompasını inhibe etmektedir. Bazı TKİ'ler (lapatinib, erlotinib, imatinib) enzim indüksiyonu veya bilirubin taşıyıcıları ile GGT ve bilirubin yükselmelerine neden olabilmektedir (115–117).

Bu çalışmada klinikte karaciğer toksisitesinin izlendiği ve takibin önerildiği periyot olması nedeni ile tedavi grupları 4. ve 6. hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda her iki lapatinib kolunda (28 gün ve 42 gün) kontrol grubuna göre daha yüksek transaminaz değerleri saptanmış olup ALT değerleri istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur. Lapatinib ile bilirubin düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğu, kolestaz enzimlerinden GGT ve ALP düzeylerinin değişmediği saptanmıştır. Hepatobiliyer sistem ile ilgili toksisite lapatinibin faz I ve II çalışmalarında belirgin olarak bildirilmemiştir (72,102,103). Lapatinib monoterapisinin değerlendirildiği Japonların faz II çalışmasında 122 hastanın %17,2'sinde ALT yükselmesi (22 hasta) izlenirken 3 hastada grad 3–4 ALT yükselmesi izlenmiştir. AST yükselmesi hastaların % 23'ünde (28 hasta), grad 3–4 AST yükselmesi ise 5 hastada izlenmiştir. ALP yükselmesi hastaların %16,4'ünde (20 hasta) izlenirken grad 3–4 ALP yükselmesi 4 hastada izlenmiştir (103). Geyer ve ark.'nın pivotal çalışmasından sonra pratikte izlenen ciddi hepatik yan etkiler nedeni ile izleme alınmış ve ürün karaciğer fonksiyonunun rutin izlenmesi gereğiyle ilgili reçete bilgileri değiştirilmiştir (88,101). Yakın zamanda bildirilen çalışmada kadınlarda sınıf II MHC HLA DQA1*201 taşıyıcılığı ile lapatinibin karaciğer toksisitesi riski arasında ilişkili bulunmuştur. ALT yükselmelerinin %70'i HLA DQA1*201 taşıyıcılarında izlenmiştir (118).

Histopatolojik incelemede bu sonuçla uyumlu olarak uzayan maruziyet ile birlikte hidropik dejenerasyon, vakuolize hepatositler ile başlayan ve grup 2'de (lapatinib 42 gün) bu bulguların artışı ile birlikte portal alanda inflamasyon ve ek olarak apoptotik hücreler ve lobüler alanda fokal nekroz izlenmiştir. Lapatinib ilişkili hasarın asıl olarak sinüzoidler üzerine olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda lapatinib ile hepatik yetmezlik izlenmemiş olup, moleküler ajanlardan imatinib ve gemtuzumab ozogamisın kullanımı ile ciddi hepatitler bildirilmiştir (119–120). İmatinib ilişkili hepatotoksisite histopatolojisinde; nekroz

ile beraber sitolitik hepatit ve bazen portal ve lobular inflamasyonun eşlik ettiği orta dereceli kolestaz izlenmiştir (121). Viral hepatitlere benzer şekilde nekrotik lezyonların çevresinde lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir (122). Gefitinib ile benzer sitolitik hepatit bildirilmiştir (123). Akut myeloid lösemili (AML) hastalarda hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile gemtuzumab ozogamisine kullanan hastaların %0,09'unda portal hipertansiyon izlenmiştir. Karaciğer biyopsisi sinüzoidal fibrozis ve hepatosit nekrozunu göstermiştir (124). CP-724,714 HER2'ye karşı geliştirilmiş selektif oral TKİ'dir. Sarılık ile seyreden ciddi karaciğer yetmezliği nedeni ile klinik ilaç araştırmalarından çekilmiştir. Ratlarda hepatosit nekrozuna, Kupfer hücre hipertrofisine, serum transaminazlarında ve total bilirubinde yükselmeye neden olmuştur (125). Çalışmamızda lapatinib ilişkili toksisite de erken dönemde hepatositlerde vakuolize hepatositler, hidropik dejenerasyon, sinüzoidal dilatasyon izlenmiştir. Geç dönemde grup 2'de sinüzoidal dilatasyonda belirginleşme ve parankimde asiner transformasyona, portal alanda nötrofil ve eozinofil lökositlerin oluşturduğu hafif inflamasyon ve lobuler alanda fokal nekroz izlenmiştir.

Çalışmamızda lapatinib ile erken dönemde sinüzoidal dilatasyon olarak izlediğimiz sinüzoid hasarı sitotoksik kemoterapiler ile iyi tanımlanmış patolojidir. Irinotekan, 5-florourasil (5-FU) gibi kemoterapötik ajanlar ile sinüzoidal hasar daha düşük oranda izlenmekle birlikte oksaliplatin içeren kemoterapilerin karaciğer toksisitesi başlıca sinüzoidal dilatasyondur (116,126–133). Sinüzoidal obstruksiyon sendromu (SOS) ise kemoterapötik ajanlar (oksaliplatin, gemtuzumab ozogamisine) ile ilişkili tanımlanan toksisitedir (134).

Bu sendrom ilk olarak yüksek doz kemoterapi sonrası uygulanan kök hücre nakilleri sonrası hepatik veno-oklüzif hastalık olarak isimlendirilmiştir (135). Sinüzoidal endotel yapısının bozulması ile perisinüzoidal boşlukta kollajen depolanması ve sinüzoidal endotel hücrelerin ayrışması nedeni ile bu patolojik değişiklikler ile sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon, nodüler rejeneratif hiperplazi ile karakterize histopatolojik özellikler meydana gelir. Bu çalışmada SOS ile ilişkili olabilecek patolojik değişiklikler izlenmemiş olup bu sendrom ile ilişkisini değerlendirecek çalışmalara gereksinim vardır.

Moleküler hedefe yönelik ajanların çoğu karaciğerde sitokrom sistemi ile metabolize olmaktadır. Karaciğerde ilaç ilişkili toksisite ile ısı şok proteinleri artmakta, bu yükselmede transaminazların normale dönmesini sağlamaktadır. Bir çalışmada ısı şok protein 90'ı hedefleyen 17-demetoksigeldanamisin hastaların %30'unda esas olarak transaminaz yüksekliğinin eşlik ettiği karaciğer toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir (136). İmatinib örneğinde olduğu gibi hepatotoksisite ile serum ilaç (TKI) konsantrasyonu arasında ilişki mevcuttur (137). Üstelik bu toksik etki TKİ ile sitokrom inhibitörleri ile beraber kullanımında ciddileşmektedir (138). Otoimmün hepatit gibi immün aracılı ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında hepatik yan etkilere neden olabilmektedir (139).

Hepatositlerde lipid depolanması ile karakterize steatoz nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının erken dönem özelliklerdendir. Daha ileri dönemlerde steatoza inflamatuvar yanıt eklenmektedir. İnflamasyon fibroza neden olur ve steatohepatit (NASH) olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde karaciğer fonksiyonları belirgin olarak bozulmaktadır. NASH'nin klinik sonuçları değişkendir, 10 yıllık dönemde

hastaların %9-20'sinde siroz gelişir (140–143). Steatoz ve steatohepatitin sık izlenen patoloji olması nedeni ile değerlendirilmesi zordur (135,144–150). Steatoz ve steatohepatit direkt olarak hepatosit fonksiyonlarını bozarken, SOS endotel hücre hasarına neden olmaktadır (131,151–153). Çalışmamızda portal alanda inflamasyon izlenmekle birlikte trikrom boyası ile fibrozis hiçbir denekte izlenmemiştir. Ancak deney süresinin nispeten kısa olması (42 gün) nedeni ile fibrozis gelişmemiş olabilir. Çalışmamızda lipid profilinin her iki lapatinib kolunda bozulduğu izlenmiştir. Çalışmamızda trigliserid ve VLDL düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmakla beraber bilirubin, kolestatik enzimlerinden ALP ve GGT'nin, kontrol grubundan farklı olmaması ve histopatolojik olarak steatoz izlenmemesi nedeni ile lapatinibin kolestatik tipte hepatik toksisiteye neden olmadığı düşünülmüştür.

Lapatinib hepatotoksitesi genellikle asemptomatiktir ve rutin kan testinde tanımlanmıştır. Tedavi başlangıcından günler ya da aylar içinde de ortaya çıkabilmektedir. Toksikite her hastada ciddiyetine ve hastaya etkisine göre yönetilmelidir. Toksikite mekanizması genelde bilinmemesine rağmen dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi sıklıkla ampirik olarak yapılır. Olası diğer toksisite nedenleri viral belirleyiciler, serum ferritin ve alfa 1 antitripsin düzeyleri ve görüntüleme yöntemleri ile (ultrason, bilgisayarlı tomografi) değerlendirilmeli, endikasyonu olan olgularda biyopsi yapılmalıdır. Tedavi başlangıcında ve tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri uygun sıklıkla izlenmelidir (154,155). Grad 3–4 hepatotoksitede TKİ'ler kesilmelidir. Özellikle CYP3A4 ve CYP3A5 aktivasyonu yapan ilaçlarla etkileşimine dikkat edilmelidir (156,157). Bu ilaçlar

TKİ'lerinin plazma düzeyinin artışı ile hepatotoksisitenin gelişmesine neden olabilirler. Toksisite grad 1'e döndüğü zaman azaltılmış dozda tekrar başlanması önerilmektedir. Toksisite 6–12 hafta içinde tekrar gelişmezse yakın izlem ile başlangıç dozuna dönülebilir. Tekrarlayan grad 2 toksisitede doz azaltılması ile devam önerilirken, grad 3 toksisitede ilaç kesilmesi önerilmektedir. Gefitinib veya erlotinib bilirubin düzeylerini patolojik durum olmadan yükseltmesi nedeni ile bu durumda tedaviye devam edilmektedir. Yüksek erlotinib konsantrasyonları paralel olarak yüksek bilirubin değerlerine neden olmaktadır (113). Sorafenib CYP3A4 sisteminde metabolize olan ajanlarla beraber kullanılabilir (157). TKİ kullanan hastalar alkol ve parasetamol gibi diğer hepatotoksik maddelerin kullanımı konusunda uyarılmalıdır (158). TKİ'lerin hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Child C hastalar gibi ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılması nedeni ile bu hasta grubunda TKİ güvenliği ile veri bulunmamaktadır. Hepatik toksisitede sıklıkla farmakokinetik etkileşimle rol oynar. Hafif veya orta karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hepatoselüler kanserli (HCC) hastalarda sorafenib düzeylerinin hafif ve orta şiddetli yetmezlikte farklı olmadığı gösterilmiştir. Benzer veri bozulmuş hepatik fonksiyonu olan hastalarda 4 aya varan imatinib tedavisi güvenilir bulunmuştur (159). Bununla birlikte lapatinib gibi moleküler ajanların progresyona kadar kullanılması, beraberinde eşlik edebilen karaciğer metastazları nedeni ile özellikle önceden bilinen karaciğer fonksiyon testi bozuk hastalarda yakın takibi gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma lapatinib ilişkili hepatik toksisitenin biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Lapatinibin karaciğerde başlıca sinüzoidal hasar yaptığı özellikle ALT yüksekliği anlamlı olmak üzere transaminaz yüksekliğine neden olduğu saptanmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277–300.
2. Anbarcıoğlu Z, Ergün A, Akın Ü, Yazıcı M, Özdemir R, Özgül N, Tuncer M. Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri Havuzu Sekiz İl, 2004–2006 Değerlendirmesi.
3. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001;40:133–40.
5. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the single technology appraisal (STA) process. September 2006. URL: www.nice.org.uk/page.aspx?o=STAprcessguide.
6. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1784–92.

7. Cancer Statistics Review 1975-2005. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2005. URL: seer.cancer.gov/csr/1975_2005/accessible_contents.
8. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713–27.
9. De P, Neutel CI, Olivotto I, Morrison H. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1489-95.
10. Garber J. Breast cancer. In: Silva EO, Zumda S (eds.). *Risk Factors*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26–53.
11. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (eds.). *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233–53.
12. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian Cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer*. 2008;112:2475–82.
13. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, Baron J, MacMahon B, Willet WC. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:923–9.

14. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258–65.
15. Stenberg SS. Diagnostic Surgical Pathology, 3rd ed. Vol I Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins,1999. p319–79.
16. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, Abdulkarim B. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:187-94.
17. Tavasolli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. In: World Health Organization Classification of Tumours. Tavasolli FA, Devilee P (eds). Lyon; IARC Press, 2003. p9–113.
18. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747–52.
19. Calza S, Hall P, Auer G, Bjöhle J, Klaar S, Kronenwett U, Liu ET, Miller L, Ploner A, Smeds J, Bergh J, Pawitan Y. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R34.

20. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:10393–8.
21. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, Singletary SE, Theriault RL, Hortobagyi GN, Hunt KK, Buchholz TA. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast Cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21:3244–8.
22. Green FL. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*, 6th ed. Green FL, Page DL, Fleming ID et al., (eds.) New York: Springer-Verlag, 2002. Appendix 1
23. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–61.
24. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. In: Bland KI, Copeland EM (eds.) *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p1191–6.
25. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998;339:974–84.

26. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, Lythgoe J, Ribeiro G, Scheurle H. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1994;12:447–53.
27. Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (eds.). *Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management.* St Louis: Mosby Yearbook; 1991. p404–8
28. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Perez CA, Brady LW (eds.). *Principles and practice of radiation oncology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p877–947.
29. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. *Milan Cancer Institute Trials. World J Surg* 1994;18:70–5.
30. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:277-82.
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
32. Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, Levine NM; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials

- Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354:2103–11.
33. Bissel DM, Maher JJ. Hepatik fibrosis and cirrhosis: Zakim D, Boyer TD, (eds.). *A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B.Sounders Company. 1996; p506.
 34. Tulunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S editorler. *Viral Hepatit 2001*. İstanbul 2001; p317.
 35. Bissell DM, Roll J. Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis. Zakim D, Boyer TD. (eds.) *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1990. p454.
 36. Sherlock S, Dooley J. Anatomy and Function. In: Sherlock S, Dooley J, (eds.). *Diseases of the Liver and Biliary System* 10th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997. p1–15.
 37. Coppel JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Reviews* 2003;17:63–70.
 38. Mitra V, Metcalf J. Metabolic functions of the liver. *Anaesth. Intensive Care Med*. 2009;10:334–5.
 39. Atalay G, Cardoso F, Awada A, Piccart MJ. Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Annals of Oncology* 2003;14:1346–63.
 40. Danielsen AJ, Maihle NJ. The EGF/ErbB receptor family and apoptosis. *Growth Factors*. 2002;20:1–15.

41. Stern DF. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res.* 2000;2:176–83.
42. Demonty G, Bernard-Marty C, Puglisi F, Mancini I, Piccart M. Progress and new standards of care in the management of HER-2 positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2007;43:497–509
43. Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:505–16.
44. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14:320–68.
45. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127–37.
46. Revillion F, Lhotellier V, Hornez L, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB/HER ligands in human breast cancer, and relationships with their receptors, the bio-pathological features and prognosis. *Ann Oncol* 2008;19:73–80.
47. Valabrega G, Montemurro F, Sarotto I, Petrelli A, Rubini P, Tacchetti C, Aglietta M, Comoglio PM, Giordano S. TGFalpha expression impairs Trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene* 2005;24:3002–10.
48. Menendez JA, Mehni I, Lupu R. Trastuzumab in combination with heregulinactivated HER-2/neu (erbB2) triggers a receptor-enhanced

chemosensitivity effect in the absence of HER2/neu overexpression. *J Clin Oncol* 2006;24:3735–46.

49. Lupu R, Dickson RB, Lippmann ME. The role of erbB-2 and its ligands in growth control of malignant breast epithelium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:229–36.
50. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/Neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene* 2000;19:6093–101.
51. Klijn JGM, Berns PMJJ, Schmits PLM, Foekens JA. The Clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992;13:3–17.
52. Nahta R, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Growth factor receptors in breast cancer: Potential for therapeutic intervention. *The Oncologist* 2003;8:5–17.
53. Moy B, Goss PE. Lapatinib: Current status and future directions in breast cancer. *The Oncologist* 2006;11:1047–57.
54. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
55. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*. 2001;37 Suppl 4:S9–15.
56. Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB2 oncogene. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer*. 1998;34:791-808.

57. Meric F, Hung MC, Hortobagyi GN, Hunt KK. HER2/neu in the management of invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2002;194:488–501.
58. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol*. 2003;200:290–7
59. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
60. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Giatromanolis S, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
61. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.

62. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719–26.
63. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, Roche H, Martin M, Crown J, Mackey JR, Fumoleau P, Rolski J, Mrcic-Krmpotic Z, Jagiello-Grusfeld A, Riva A, Buyse M, Taupin H, Sauter G, Press MF, Slamon DJ. Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 29. [Epub ahead of print]
64. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
65. Burris H III, Yardley D, Jones S, Houston G, Broome C, Thompson D, Greco FA, White M, Hainsworth J. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1621–9.

66. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
67. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, Keith BR, Murray DM, Knight WB, Mullin RJ, Gilmer TM. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW572016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1:85–94.
68. Riese DJ 2nd, Stern DF. Specificity within the EGF family/ErbB receptor family signaling network. *Bioessays* 1998;20:41–8.
69. Okano J, Gaslightwala I, Birnbaum MJ, Rustgi AK, Nakagawa H. Akt/protein kinase B isoforms are differentially regulated by epidermal growth factor stimulation. *J Biol Chem* 2000;275:30934–42.
70. Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, Stubberfield C, Harris R, Page M, Smith KJ, Guntrip SB, Carter MC, Shaw RJ, Jowett A, Stables J, Topley P, Wood ER, Brignola PS, Kadwell SH, Reep BR, Mullin RJ, Alligood KJ, Keith BR, Crosby RM, Murray DM, Knight WB, Gilmer TM, Lackey K. The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: Potential therapy for cancer. *Cancer Res* 2001;61:7196–203.

71. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 6:vi26–30.
72. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther.* 2008;30:1426–47.
73. Burris HA 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist.* 2004;9 Suppl 3:10–15
74. Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5078–84.
75. Okano J, Gaslightwala I, Birnbaum MJ, Rustgi AK, Nakagawa H. Akt/protein kinase B isoforms are differentially regulated by epidermal growth factor stimulation. *J Biol Chem.* 2000;275:30934–42.
76. Xia W, Mullin RJ, Keith BR, Liu LH, Ma H, Rusnak DW, Owens G, Alligood KJ, Spector NL. Anti-tumor activity of GW572016: A dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002;21:6255–63.
77. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res.* 2006;8:215.
78. Hutchinson L. Targeted therapies: Activated PI3K/AKT confers resistance to trastuzumab but not lapatinib. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:424.
79. Rahman A, Pazdur R, Wang Y, Huang SM, Lesko L. The value meal: effect of food on lapatinib bioavailability. *J Clin Oncol.* 2007;25:5333-5334; author reply 5334–35

80. Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, Doukas MA, DeSimone PA, Davis GA, Smith DA, Koch KM, Stead AG, Mangum S, Bowen CJ, Spector NL, Hsieh S, Adams VR. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs*. 2005;23:39–49.
81. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, Keith BR, Murray DM, Knight WB, Mullin RJ, Gilmer TM. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2001;1:85–94.
82. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, Yuan D, Hassell A, Dickerson SH, Ellis B, Pennisi C, Horne E, Lackey K, Alligood KJ, Rusnak DW, Gilmer TM, Shewchuk L. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res*. 2004;64:6652–59.
83. Xia W, Liu LH, Ho P, Spector NL. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene*. 2004;23:646–53.
84. Xia W, Gerard CM, Liu L, Baudson NM, Ory TL, Spector NL. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances

- apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*. 2005;24:6213–21.
85. Chu I, Blackwell K, Chen S, Slingerland J. The dual ErbB1/ErbB2 inhibitor, lapatinib (GW572016), cooperates with tamoxifen to inhibit both cell proliferation- and estrogen-dependent gene expression in antiestrogen-resistant breast cancer. *Cancer Res*. 2005;65:18–25.
 86. Nelson MH, Dolder CR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann Pharmacother*. 2006;40:261–269.
 87. Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Lapatinib: a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase activity. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:257–68.
 88. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733–43.
 89. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*. 2008;30:1426–47.
 90. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist*. 2007;12:756–65.
 91. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, Ng C, Franco SX, Chow LW, Arbushites MC, Casey MA, Berger MS, Stein SH, Sledge GW. Ang PC, Aziz Z, Nag S, Ng C, Franco SX, Chow LW,

- Arbushites MC, Casey MA, Berger MS, Stein SH, Sledge GW. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2999–3005.
92. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1124-30.
 93. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, Chan S, Jagiello-Gruszczyk A, Kaufman B, Crown J, Chan A, Campone M, Viens P, Davidson N, Gorbounova V, Raats JL, Skarlos D, Newstat B, Roychowdhury D, Paoletti P, Oliva C, Rubin S, Stein S, Geyer CE. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112:533–43.
 94. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler H-J, Roché H, Liu MC, Greil R, Ciruelos E, Loibl S, Gori S, Wardley A, Yardley D, Brufsky A, Blum JL, Rubin SD, Dharan B, Steplewski K, Zembryki D, Oliva C, Roychowdhury D, Paoletti P, Winer EP. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452–9.

95. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2010;15:122-9.
96. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, Guerrero SF, Koehler M, Oliva C, Stein SH, Williams LS, Dering J, Finn RS, Press MF. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5544–52.
97. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, Boussen H, Blackwell K, LoRusso P, Lombardi DP, Ben Ahmed S, Citrin DL, DeSilvio ML, Harris J, Westlund RE, Salazar V, Zaks TZ, Spector NL. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:1066–72.
98. Rugo HS, Franco S, Munster P, Stopeck A, Ma W, Lyandres J, Lahiri S, Arbushites M, Koehler M, Dickler MN. A phase II evaluation of lapatinib (L) and bevacizumab (B) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1042)
99. Slamon D, Gomez HL, Kabbinavar FF, Amit O, Richie M, Pandite L, Goodman V. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2- positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1016)

100. Janni W, von Minckwitz G, Möbus V, Nitz U. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy with Lapatinib in ErbB2-Overexpressing Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(s1):17-20.
101. GlaxoSmithKline: Tykerb (lapatinib) prescribing information. <http://www.tykerb.com/>
102. Burris HA 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, Dowlati A, Blackwell KL, O'Neil B, Marcom PK, Ellis MJ, Overmoyer B, Jones SF, Harris JL, Smith DA, Koch KM, Stead A, Mangum S, Spector NL. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol*. 2005;23:5305–13.
103. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, Ito Y, Nakamura S, Tokuda Y, Taguchi T, Rai Y, Aogi K, Arai T, Watanabe J, Wakamatsu T, Katsura K, Ellis CE, Gagnon RC, Allen KE, Sasaki Y, Takashima S. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies. *Br J Cancer*. 2009;10:1676–82.
104. Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Llorca F, Boige V, Deutsch E, Massard C, Armand JP, Soria JC. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nature Clinical Practice Oncology* 2008;5:268–78.

105. Capri G, Chang J, Chen SC, Conte P, Cwiertka K, Jerusalem G, Jiang Z, Johnston S, Kaufman B, Link J, Ro J, Schütte J, Oliva C, Parikh R, Preston A, Rosenlund J, Selzer M, Zembryki D, De Placido S. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:474–80.
106. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, Bhatti R, Shehata M, Nouras H, Camburn T, Johnston SR. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded Access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *British Journal of Cancer* 2010;102:995–1002.
107. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy- associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:274–86
108. Schouten van der Velden AP, Punt CJ, Van Krieken JH, Derleyn VA, Ruers TJ. Hepatic veno-occlusive disease after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with oxaliplatin: A lesson of the month. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:353–5.
109. Kubitz R, Sütffels G, Köhlkamp T, Kölling R, Häussinger D. Trafficking of the bile salt export pump from the Golgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase. *Gastroenterology* 2004;126:541–53.

110. Van Buren G 2nd, Yang AD, Dallas NA, Gray MJ, Lim SJ, Xia L, Fan F, Somcio R, Wu Y, Hicklin DJ, Ellis LM. Effect of molecular therapeutics on liver regeneration in a murine model. *J Clin Oncol* 2008;26:1836–42.
111. Natarajan A, Wagner B, Sibilio M. The EGF receptor is required for efficient liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17081–6.
112. Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, Sasaki T, Hamada K, Sasaki J, Mizuno K, Hasegawa G, Kishimoto H, Iizuka M, Naito M, Enomoto K, Watanabe S, Mak TW, Nakano T. Hepatocyte-specific *Pten* deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 2004;113:1774–83.
113. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin- based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761–7.
114. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:515–20.
115. Lu JF, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, Lum BL. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:136–45.

116. Jager W, Gehring E, Hagenauer B, Aust S, Senderowicz A, Thalhammer T. Biliary excretion of flavopiridol and its glucuronides in the isolated perfused rat liver: role of the multidrug resistance protein 2 (Mrp2). *Life Sci* 2003;73:2841–54.
117. Burger H, van Tol H, Brok M, Wiemer EA, de Bruijn EA, Guetens G, de Boeck G, Sparreboom A, Verweij J, Nooter K. Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps. *Cancer Biol Ther* 2005;4:747–52.
118. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, Bing N, Preston AJ, Mooser VE, Cardon LR, Stein SH; GlaxoSmithKline, Harlow, United Kingdom; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC; GlaxoSmithKline, Collegeville, PA; GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA; Oncology Research and Development, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA Relationship of HLA-DQA1*0201 and lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3100)
119. Pariente A, Etcharry F, Cales V, Laborde Y, Ferrari S, Biour M. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:785–7.
120. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy. *Blood* 2002;99:2310–4.

121. Lin NU, Sarantopoulos S, Stone JR, Galinsky I, Stone RM, Deangelo DJ, Soiffer RJ. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102:3455–6.
122. Ohyashiki K, Kuriyama Y, Nakajima A, Tauchi T, Ito Y, Miyazawa H, Kimura Y, Serizawa H, Ebihara Y. Imatinib mesylate-induced hepatotoxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia* 2002;16:2160–1.
123. Ho C, Davis J, Anderson F, Bebb G, Murray N. Side effects related to cancer treatment: CASE 1. Hepatitis following treatment with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:8531–3.
124. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy. *Blood* 2002;99:2310–4.
125. Jani JP, Finn RS, Campbell M, Coleman KG, Connell RD, Currier N, Emerson EO, Floyd E, Harriman S, Kath JC, Morris J, Moyer JD, Pustilnik LR, Rafidi K, Ralston S, Rossi AM, Steyn SJ, Wagner L, Winter SM, Bhattacharya SK. Discovery and pharmacologic characterization of CP-724,714, a selective ErbB2 tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res.* 2007 ;67:9887-93.
126. Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashtare T, Wilding GE, Fakih MG. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology* 2009;76:363–8.

127. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, Nordlinger B, Rougier P, Rosen LS. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: A cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073–8.
128. Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4954–5.
129. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460–6.
130. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983–90.
131. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, Wigmore SJ, Mayer AD, Mirza DF. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:782–6.
132. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118–24.

133. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065–72.
134. McKoy JM, Angelotta C, Bennett CL, Tallman MS, Wadleigh M, Evens AM, Kuzel TM, Trifilio SM, Raisch DW, Kell J, DeAngelo DJ, Giles FJ. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res* 2007;31:599–604.
135. DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: The role of glutathione and relevance to hepatic venoocclusive disease. *Hepatology* 1996;23:589–99.
136. Ramanathan RK, Trump DL, Eiseman JL, Belani CP, Agarwala SS, Zuhowski EG, Lan J, Potter DM, Ivy SP, Ramalingam S, Brufsky AM, Wong MK, Tutchko S, Egorin MJ. Phase I pharmacokinetic-pharmacodynamic study of 17-(Allylamino)-17-demethoxygeldanamycin (17AAG, NSC 330507), a novel inhibitor of heat shock protein 90, in patients with refractory advanced cancers. *Clin Cancer Res* 2005;11:3385–91.
137. Kikuchi S, Muroi K, Takahashi S, Kawano-Yamamoto C, Takatoku M, Miyazato A, Nagai T, Mori M, Komatsu N, Ozawa K. Severe hepatitis and

complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes Leuk Lymphoma 2004;45:2349–51.

138. James C, Trouette H, Marit G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. Leukemia 2003;14:978–9.
139. Dhalluin-Venier V, Besson C, Dimet S, Thirot-Bibault A, Tchernia G, Buffet C. Imatinib mesylate induced acute hepatitis with autoimmune features. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:1235–7.
140. Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Histopathology 2006;49:450–65.
141. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006;43(suppl 1):S99 –S112.
142. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis 2007;11:1–16.
143. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000;132:112–7.
144. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. Hepatology 2004;40:1387–95.

145. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:292–8.
146. Belghiti J, Hiramatsu K, Benosit S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38–46.
147. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg.* 2007;94:1395–402.
148. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg.* 2007;245:923–30.
149. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin on respectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2005;200:845–53.
150. Helmy A. Review article: Updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:11–25.
151. Valla DC. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Gut* 2008;57:1469–78.

152. Julie C, Lutz MP, Aust D, Kandutsch S, Collette L, Praet M, Gruenberger T, Van Cutsem E, Nordlinger B. Pathological analysis of hepatic injury after oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer liver metastases: results of the EORTC intergroup phase III study 40983. *J Clin Oncol* 2007;25 [Abstract 241].
153. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860–8.
154. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637–47.
155. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:879–94.
156. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, Wild MJ. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1067–81.
157. Lathia C, Lettieri J, Cihon F, Gallentine M, Radtke M, Sundaresan P. Lack of effect of ketaconazole mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:685–92.
158. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Schiffer CA, Fischer T, Deininger MW, Lennard AL, Hochhaus A, Ottmann OG, Gratwohl A, Baccarani M, Stone R, Tura S, Mahon FX,

Fernandes-Reese S, Gathmann I, Capdeville R, Kantarjian HM, Sawyers CL. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928–37.

159. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293–300.

9. ÖZET

Deneyisel Rat Modelinde Lapatinib İlişkili Hepatik Toksisite

Meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserdir, kadınlarda kanser ölümlerinde en sık nedendir. Tip 1 tirozin kinaz reseptörü olarak da adlandırılan epidermal büyüme faktör reseptörleri (HER) hücre proliferasyonu, sağkalımı ve apoptozunda rol oynar. Meme kanserinde HER1 ve HER2'nin artmış salınımı ve aktivasyonu, hormonal ve sitotoksik tedaviye direnç, primer tedavi sonrası artmış rekürrens riski ile kötü klinik seyir ile ilişkilidir. HER2 hedeflenmiş tedaviler meme kanseri tedavisinin köşetaşlarından biri olmuştur. Lapatinib ditosilat HER1 ve HER2'nin ilk oral ikili inhibitörüdür. Lapatinibin kapasitabinle kombinasyonu HER2 pozitif, taksanlar, antrasiklinler ve trastuzumabı da içeren rejimler sonrası progresyon gösteren metastatik meme kanserli hastalarda onay almıştır. Lapatinib ilişkili hepatotoksisite genellikle asemptomatiktir, tedavi başlangıcından günler ya da aylar içinde ortaya çıkabilmekte ve lapatinib kesildiğinde normale dönmektedir. Lapatinib, klinik olarak izlenen ciddi hepatik yan etkiler nedeni ile izleme alınmış ve karaciğer fonksiyonunun rutin izlenmesi gereğiyle ilgili ürünün reçete bilgileri değiştirilmiştir.

Bu çalışma lapatinib ilişkili hepatik toksisitenin biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda kontrol grubuna göre, grup1 ve grup 2'de ALT, albumin, trigliserid ve VLDL değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunda normal histolojik görünüm elde edilirken çalışma grubunda bulunan ratların hiçbirinde normal histoloji izlenmedi. Çalışma grubunda grup 2'de daha belirgin olmak üzere parankimde fokal asiner

transformasyon alanları, sinüzoidal dilatasyon, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, portal alanların çevresindeki hepatositlerde vakuolizasyon ve portal alanlarda nötrofil ve eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği mononükleer hakim hafif inflamasyon izlenirken, hiçbir denekte fibrozis izlenmedi.

Bu çalışmada lapatinibin karaciğerde özellikle ALT olmak üzere transaminaz yüksekliği ile birlikte başlıca sinüzoidal hasara neden olduğu saptanmıştır.

10. SUMMARY

Hepatotoxicity associated with lapatinib in an experimental rat model

Breast cancer is the second most common cancer after lung cancer, and the leading cause of cancer death in women. The epidermal growth factor receptors (HER), also called type I tyrosine kinases receptors, have been acted a role for increased cell proliferation, cell survival and apoptosis. In breast cancer, overexpression and activation of HER1 and HER2 have been associated with the resistance of hormonal treatment and cytotoxic chemotherapy, enhanced risk of recurrence after primary treatment, consequently worsening of clinical progress. HER2 targeted therapies are cornerstone for the treatment of breast cancer. Lapatinib ditosylate is the first oral, dual-targeted inhibitor of HER1 and HER2. Lapatinib is approved for the use in combination with capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer whom progressed after prior treatment with taxanes, anthracyclines, and trastuzumab.

Lapatinib associated toxicity is generally asymptomatic, may develop days to several months after initiation of treatment and liver function abnormalities returned to normal when lapatinib is stopped. Lapatinib was followed because of serious hepatic toxic events and its prescription information was changed to follow up for liver function tests.

Current study is the first study that evaluates the biochemical and histopathologic features of hepatic toxicity of lapatinib. In our study, the subjects of group 1 and group 2 had significant higher levels of ALT, albumin, triglyceride and VLDL when compared with control group. Although normal histology was achieved in

control group, none of the subjects in study group did not show normal histology. There were parenchymal asinar transformation zones, sinusoidal dilatation, hydropic degeneration in hepatocyte, vacuolization of hepatocyte around the portal areas, and mild inflammation with dominance of mononuclear cells besides neutrophil and eosinophil leukocytes in portal areas marked in especially group 2 in study groups. However fibrosis was not detected in any subjects.

This study showed lapatinib triggers hepatic toxicity mainly as sinuzoidal injury with elevation in transaminase levels, especially ALT.

11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

GA/RE/2010

SAYI : B.30.2.GÜN.C.05.06.00/12-5-43368
KONU:

Sayın

Prof.Dr.Mustafa BENEKLİ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Prof.Dr.Mustafa BENEKLİ, Arş.Gör.Dr.Umut DEMİRCİ, Doç.Dr.Mustafa KEREM, Prof.Dr.Hatice PAŞAOĞLU, Yrd.Doç.Dr.Güldal YILMAZ, Prof.Dr.Uğur COŞKUN ve Prof.Dr.Stilayman BÜYÜKBERBER'den oluşan, G.Ü.ET-10.065 kod numaralı ve "*Deneyisel Rat Modelinde Lapatinib İlişkili Hepatik Toksisite*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygı arzıyla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-10.065 and entitled "*Hepatotoxicity associated with lapatinib in an experimental rat model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards,

EK : 1 Liste

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Umut DEMİRCİ

Doğum Yeri ve Tarihi: Edirne, 06.07.1978

e-mail: drumutdemirci@gmail.com

Eğitim Bilgileri:

2008-2011: Yan Dal Araştırma Görevlisi, Gazi ÜTF, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı.

2006-2007: Askerlik, Şırnak Asker Hastanesi

2002-2006: İç Hastalıkları İhtisası, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1995-2001: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne (İkincilik derecesi ile)

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Üye Olduğu Kuruluşlar: Anadolu Tıbbi Onkoloji Derneği,

Tıbbi Onkoloji Derneği

Sınavlar ve Kurslar:

4. İç Hastalıkları Yeterlilik Sınavı: Başarılı (2005)

2008 Akademia- Klinik araştırmalarda doğru uygulama esasları paylaşım programı

Ödüller:

7. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, Yılın yan dal araştırma görevlisi, Antalya, Eylül 2010

3. Tıbbi Onkoloji Kongresi, En iyi 3. Sözel Bildiri, ‘Beyin tümörlerinde radyoterapi eş zamanlı temozolomid ve konsolidasyon temozolomid uygulamaları: Tek merkez deneyimi’, Antalya Mart 2010

3. Tıbbi Onkoloji Kongresi, Sunum Becerisi Ödülü, ‘Beyin tümörlerinde radyoterapi eş zamanlı temozolomid ve konsolidasyon temozolomid uygulamaları: Tek merkez deneyimi’ Antalya Mart 2010

Yayınlar:

1. Demirci U, Büyükberber S, Yılmaz G, Oztürk B, Akyürek N, Yıldız R, Tonyalı O, Coşkun U, Benekli M. Coexistence Hodgkin's lymphoma and colonic adenocarcinoma: a case report. Med Oncol. 2009;27:62-4
2. Demirci U, Buğdaycı F, Cakır A, Gürlek B, Gönül II, Büyükberber S, Benekli M, Coşkun U. Bilateral breast cancer in a survivor of acute lymphoblastic leukemia: a case report. Med Oncol. 2009
3. Tonyali O, Coskun U, Yildiz R, Karakan T, Demirci U, Akyurek N, Benekli M, Buyukberber S. Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors. Med Oncol. 2009
4. Baykara M, Coskun U, Demirci U, Yildiz R, Benekli M, Cakir A, Buyukberber S. Intracystic papillary carcinoma of the breast: one of the youngest patient in the literature. Med Oncol. 2009
5. Demirci U, Coşkun U, Göçün PU, Gurlek B, Saka B, Oztürk B, Benekli M, Büyükberber S. Four different malignancies in one patient: a case report. Cases J. 2010;8;3:53.
6. Ozturk B, Coskun U, Yaman E, Cakir A, Akdemir UO, Yildiz R, Akyol G, Demirci U, Buyukberber S, Tezel E, Benekli M. Adult hepatic epitheloid haemangioendothelioma presenting with Kasabach-Merrit syndrome: a case report. J Clin Pathol. 2009;62:1053-5.

7. Demirci U, Buyukberber S, Cakir A, Ozturk B, Akyurek N, Unver B, Baykara M, Benekli M, Coskun U. Synchronous testicular liposarcoma and prostate adenocarcinoma: a case report. Cases J. 2010;14;3:27.
8. Demirci U, Coskun U, Sancak B, Ozturk B, Bahar B, Benekli M, Buyukberber S. Serum granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a tumor marker in colorectal carcinoma? Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10:1021-4.
9. Ozturk B, Coskun U, Yaman E, Akdemir O, Cakir A, Memis L, Sezer K, Kaya AO, Yildiz R, Demirci U, Benekli M, Oguz M, Buyukberber S. A case of extra-adrenal paraganglioma localized in retroperitoneum diagnosed with FDG-PET: Case report and review of the literature. The Endocrinologist. (Baskıda.)

Ulusal kongre ve dergilerde poster ve olgu sunumları mevcuttur.