

KANSER TEDAVİSİNDE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNE YÖNELİK YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dilek Dinçol*

Yüzyıl kadar önce streptokokkal enfeksiyonların ardından mevcut tümör kitlesinde beklenmeyen bir gerileme saptanması, neoplastik hastalıklarda bağışıklık sisteminin bir etkisi olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Daha sonraları ampiyemle birlikte olan akciğer kanserlerinde enfeksiyonsuz olgulara göre daha uzun yaşam sürelerinin gözlenmesi bu görüşü desteklemiştir. Bağışıklık sistemine yönelik tedavi yaklaşımları (immünoterapi), 1960'lı yıllarda akut lenfoblastik lösemili olgularda tekrarlanan BCG enjeksiyonları ile yanıt süresi ve survival'da iyileşmenin gösterilmesiyle başlamıştır. Son yıllarda rekombinan DNA ve hibridoma tekniklerinin geliştirilmesi, bu konuda çok önemli ve hızlı ilerlemelere yol açmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen uygulamaların pek çoğu halen araştırma seviyesindedir.

İmmünoterapi, sınırlı bir antitümöral etki gösterebilmektedir. Bugünkü görüşlere göre, immünoterapi ile ancak 10^6 veya daha az sayıda tümör hücresinin ortadan kaldırılması mümkün olabilmektedir.

İmmünoterapide pek çok yaklaşım denenmiştir. Biyolojik yanıt değiştiriciler (Biological Response Modifier) olarak isimlendirilen bu maddelerin çoğu nonspesifik immünstimülan etki yapmaktadır (Tablo 1). Örneğin; *Corynebacterium parvum* retiküloendotelyal sistem aktivitesini artırmakta, levamisol bazı hastalarda timusa bağlı bağışıklık sistemindeki baskılanmayı ortadan kaldırmakta, BCG ise genel bağışıklık yanıtını güçlendirmektedir. Bu günkü çalışmaların çoğu

* A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Tablo 1 : Biyolojik Yanıt Değiştiriciler (Biologic Response Modifiers)

İMMÜNMODÜLATÖR AJANLAR :

- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| — BCG | — Endotoksin |
| — Corynebacterium parvum | — Glucan |
| — Levamisole | — Lentinan |
| — Cimetidine | — Krestin |
| — Prostaglandin inhibitörleri | — Mikst bakteriyel aşılar |

INTERFERONLAR :

- İnterferon alfa (IFN α)
- İnterferon beta (IFN β)
- İnterferon gama (IFN γ)

TİMOZİNLER :

- Timozin alfa-1
- Timozin fraksiyon V
- Diğer timik faktörler

DİĞER LENFOKİN VE SİTOKİNLER**EFEKTÖR HÜCRELER :**

- Sitotoksik T hücreleri
- NK hücreleri (Natural Killer)
- LAK hücreleri (Lymphokine-Activated Killer)
- Yardımcı T hücreleri (T-helper)
- TİL (Tumor Infiltrating Lymphocyte)
- Makrofajlar

bağışıklık sistemine ait hücreler (özellikle lenfositler) ile bu hücrelerden salınan çeşitli maddeler (sitokin/lenfokin) üzerinde yoğunlaşmaktadır.

SİTOKİNLER / LENFOKİNLER :

Sitokinler çeşitli hücrelerin uyarılara yanıt olarak salgıladıkları maddelerdir. Lenfokinler de birer sitokindirler (Tablo 2). Lenfosit stimülasyonu ile ortaya çıkan ve selüler bağışık yanıtın gelişmesine aracılık eden nondializabl maddeleri tanımlamak için ilk kez 1969'da bu terim kullanılmaya başlamıştır.

Tablo 2 : Lenfokinler

Migrasyonu İnhibe Eden Faktör (MİF)
Lökosit İnhibitör Faktör
Makrofajı Aktive Eden Faktör (MAF)
Gama İnterferon (IFN γ)
Fibroblast Aktive Eden Faktör
Koloni Stimüle Eden Faktör (CSF)
İnterlökin-2 (IL-2)
İnterlökin-3 (IL-3)
İnterlökin-4,5 ve 6 (IL-4, IL-5, IL-6)
Tümör Nekrozis Faktör β (TNF β)

İnterferonlar :

İnterferonlar, çeşitli ajanların uyarıcı etkisi ile farklı hücrelerden salgılanan üç ayrı proteinden oluşurlar. Alfa ve beta interferon, viral stimülasyonları takibeden 4-6 saat içinde sırasıyla lökosit ve fibroblastlardan salgılanır. Gama interferon ise antijenik stimülasyonlardan 2-3 gün sonra aktive edilmiş lenfositlerden salgılanır. Her üç interferonun da viral replikasyonunun baskılanması, çeşitli immün fonksiyonların değiştirilmesi ve selüler proliferasyonun baskılanması gibi önemli etkilerinin olduğu belirlenmiştir. İnterferon alfa, rekombinan DNA tekniği ile çoğaltılan ilk sitokindir. Bu teknik çeşitli sitokinlerin Klinik Onkoloji'de kullanılması açısından büyük kolaylık sağlamıştır.

İnterferonun Klinik Onkoloji'deki ilk uygulamaları 1970'li yıllarda İskandinav Ülkeleri ile ABD'de başlamış ve multiple myeloma, Non-Hodgkin lenfoma (low grade), renal cell karsinoma ve meme kanserinde antitümöral etki gösterdiği saptanmıştır (13). Bugünkü verilere göre, interferonun antitümöral etkisinin doğrudan sitotoksiste ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hematolojik malignite ve lenfomalarından hairy-cell lösemi, kronik myelositer lösemi (erken dönemde), düşük dereceli Non-Hodgkin lenfomalar ve T hücreli cilt lenfomaları ile daha önce tedavi edilmemiş multiple myeloma'da interferon tedavisi etkili olmakta ve % 40 ile % 90 civarında yanıt elde edilmektedir (4) (Tablo 3). AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu, metastatik renal cell kar-

Tablo 3 : Hematolojik Maligniteler ve Lenfomalarda Interferon Aktivitesi

Tümör Tipi	Total Yanıt Oranı (%)
Hairy-Cell Lösemi	>70
Kronik Myelositer Lösemi	
Erken Dönem	>70
Geç Dönem	25
Akselere/Blastik Faz	10-15
Non-Hodgkin Lenfomalar	
Düşük Dereceli	40-50
Intermediate/Yüksek Dereceli	10-15
T Hücreli Lenfomalar	
Tedavi Almamış	>90
Dirençli	45-70
Multiple Myeloma	
Tedavi Almamış	50
Dirençli	15

sinoma ve malign melanoma da sistemik interferon uygulaması ile, over kanserlerinde intraperitoneal, süperfisiyal mesane kanserinde ise intravesikal uygulamayla elde edilen yanıt oranları da % 20 ile % 50 arasında değişmektedir (4) (Tablo 4). İnterferon uygulamasındaki

Tablo 4 : Solid Tümörlerde İnterferon Aktivitesi

Tümör Tipi	Total Yanıt Oranı (%)
AIDS ile İlişkili Kaposi Sarkomu	30-40
Over Ca	18
Minimal Rezidüel Hast.	50
Renal Cell Ca	15-20
Malign Melanoma	10-15
Yüzeysel Mesane Ca	>50
Malign Karsinoid Tümör	47

önemli problemlerden birisi molekülün protein yapısı nedeniyle anti-kor yapımının uyarılmasıdır. Anti-interferon antikörlerin klinik uygulamadaki önemi ve tedaviye yanıtı ne şekilde etkilediği halen araştırılmaktadır.

İnterlökinler (IL) :

IL-1, makrofajlardan salgılanır ve T lenfositleri aktive etmesinin yanı sıra kronik inflamasyonda rol alan çeşitli hücrelerin (fibroblast, B lenfosit, monosit prekürsörleri ve stromal hücreler) proliferasyonuna yol açar (Tablo 5).

Tablo 5 : İnterlökin - 1'in Biyolojik Etkileri

-
- | | | |
|---|---|--|
| 1 | — | T hücre aktivasyonu |
| 2 | — | B hücrelerinin klonal ekspresyon ve matürasyonu |
| 3 | — | Hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması |
| 4 | — | Kondrositlerden enzim salgılanması |
| 5 | — | Osteoklastik kemik resorpsiyonu |
| 6 | — | Endotel hücre proliferasyonu |
| 7 | — | Ateş |
| 8 | — | Somnolens |
-

IL-2, aktive edilmiş T lenfositlerden salgılanır. T hücre proliferasyonunu ve aktivitesini artırır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler (Natural Killer : NK) ile lenfokinle aktive olan öldürücü hücrelerin (Lymphokine-activated killer cell : LAK) proliferasyonuna yol açar; makrofaj sitotoksitesini ve B hücre olgunlaşmasını artırır (Tablo 6).

Tablo 6 : İnterlökin - 2'nin Biyolojik Etkileri

-
- | | | |
|---|---|---------------------------------|
| 1 | — | T hücre proliferasyonu |
| 2 | — | B hücre çoğalması |
| 3 | — | NK proliferasyonu |
| 4 | — | LAK proliferasyonu |
| 5 | — | Makrofaj sitotoksitesinde artış |
| 6 | — | Oligodendrosit proliferasyonu |
-

IL-3, T lenfositlerden salgılanır ve pluripotent hemopoetik hücreleri etkileyerek hemopoetik aktiviteyi artırır.

IL-4, anti-IgG'ye yanıt olarak istirahat halindeki B hücrelerinin S fazına geçişinde ve lipopolisakkaritlerin oluşturduğu IgG₁ ve IgE sekresyonunun artırılmasında kostimulan olarak etki eder. Ayrıca uzun süreli T hücre serilerinin proliferasyonuna yol açar ve IL-3'ün proliferatif etkisini artırır.

IL-5, T lenfositlerden salgılanır ve aktive edilmiş B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını güçlendirir, IgM sentezini artırır. Ayrıca in vitro koşullarda eozinofil oluşumunu ve olgunlaşmasını güçlendirir.

IL-6, fibroblast ve T lenfositler tarafından oluşturulur. Myeloma hücreleri ve EBV ile transforme olmuş B hücrelerinin proliferasyonunu etkiler. Normal B hücrelerinin proliferasyonunu etkilemez ama immünglobülin sekresyonunu artırır. Myeloid lösemik blast hücrelerinin proliferasyonunda da sinerjistik bir faktördür. Ayrıca bir T aktivasyon faktörü, sitolitik T hücre differansiasyon faktörü ve timosit proliferasyonunun kostimulatörüdür.

İnterlökin fonksiyonları ile ilgili bu özetlemeden de anlaşıldığı gibi çoğu hemopoetik büyüme faktörü olarak etki göstermektedir. Bu nedenle isimlendirmede bazı farklılıklar vardır. İnterlökinlerin en çok bilinen diğer isimler Tablo 7'de belirtilmiştir. Kanser tedavisinde sık kullanılan interlökin, IL-2'dir ve bu konudaki çalışmalar artarak devam etmektedir.

Tablo 7 : İnterlökinler (IL)

İnterlökinler	Bilinen Diğer İsimleri
IL-1	Lymphocyte-Activating Factor (LAF)
IL-2	T-Cell Growth Factor (TCGF)
IL-3	Multi-Colony-Stimulating Factor (Multi-CSF)
IL-4	B-Cell Growth Factor 1 (BCGF-1)
IL-5	B-Cell Growth Factor 2 (BCGF-2)
	Eosinophil-Differentiation Factor (EDF)
IL-6	İnterferon- β_2 (IFN- β_2)
	B-Cell Differentiation Factor (BCDF)

İnterlökin - 2 : IL-2, on yıl kadar önce tanımlanmış olup gerçek bir biyolojik yanıt değiştiricisidir. Tümör dokusu üzerinde direk bir antitümöral etki gösteren interferonun aksine IL-2'nin antitümöral etkisi bağışıklık sistemindeki son derece karmaşık rolü aracılığıyla dolaylı olarak ortaya çıkmaktadır. IL-2'nin saptanan ilk etkisi, aktive edilmiş T lenfositler ile bazı malign T lenfositler (iyi diferansiye T hücreli lösemiler ve bazı non-Hodgkin lenfomalar) üzerindeki proliferatif etkisidir. İnterlökin-2 bu hücrelerin dışında LAK hücreleri ile NK hücrelerini de etkileyerek proliferasyonlarına yol açar.

Tümör immünolojisinde Major Histocompatibility Complex (MHC) ile sınırlı ve MHC ile sınırlı olmayan sitotoksitenin büyük önemi vardır. MHC ile sınırlı sitotoksik etki aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler tarafından ortaya çıkartılır. Bu hücrelerin uyarılabilmesi için tümör hücresinin assosiye antijenin yanısıra Class I MHC molekülünü de taşıması gerekir. Dolayısıyla bu hücrelerin sitotoksitesi sadece konağın kendi tümör hücrelerine özgül otolog bir sitotoksitedir. NK ve LAK hücrelerinin sitotoksik etkisi MHC ile sınırlı değildir. NK hücreleri bazı uzun ömürlü tümör hücrelerine karşı nonspesifik bir sitotoksite gösterirler. LAK hücre aktivitesi, yüksek konsantrasyonda IL-2 içeren in vitro kültürlerde, hem otolog hem de allogeneik tümör hücrelerinde 3-5 gün içinde ortaya çıkan lizis ile belirlenmektedir ki bu tümöral hücreler genellikle NK hücrelerine dirençlidirler. LAK hücre popülasyonu heterojen bir grup olarak düşünülmektedir. Bu gruptaki bazı hücrelerin fenotipi T hücrelerine (CD3 +, CD19 —) benzerken bazılarının fenotipi de aktive edilmiş NK hücrelerine (CD3 —, CD19 +) benzemektedir. Bu farklılığın önemi, farklı hücre gruplarının hedef özgüllükleri ve çeşitli sitokinlere verdikleri yanıtların cinsi henüz tam bir aydınlığa kavuşturulamamıştır.

IL-2'nin hedef hücre ile etkileşimi özgül bir hücre yüzey reseptörü aracılığıyla olmaktadır. Aktive edilmiş T lenfositler, bazı malign lenfositler, NK hücreleri ve LAK hücreleri IL-2 reseptörü taşırlar. Bu reseptörün yüksek ve düşük afiniteli iki komponenti vardır. Aktive edilmiş T lenfositler ile bazı malign lenfositler yüksek afiniteli IL-2 reseptörü taşıırken, kemik iliğindeki bazı lenfositler ile NK ve LAK hücreleri düşük afiniteli IL-2 reseptörü taşırlar. Reseptör afinitele- rindeki bu farklılık nedeniyle NK hücreleri ile LAK hücrelerinin aktive edilebilmesi için yüksek konsantrasyonda IL-2'ye ihtiyaç vardır. Aktive T lenfositler ise yüksek afiniteli reseptör taşıdıklarından dolayı düşük konsantrasyonlardaki IL-2'ye proliferatif yanıt verebilirler. İstirahat halindeki T lenfositlerde IL-2 reseptörü bulunmadığı için IL-2'ye herhangi bir yanıt alınmaz.

Sistemik IL-2 kullanımı ile pek çok biyolojik etki ortaya çıkar. Örneğin, NK ve diğer «pre-LAK» hücreleri aktive olur, aktive edilmiş T lenfositler proliferate olur ve T lenfosit ile monosit ve makrofajlardan sitokinler salgılanır. Bu biyolojik etkiler reseptör afinitesindeki farklılık nedeniyle doz ile ilişkilidir. Düşük doz IL-2 uygulaması ile önceden aktive edilmiş T lenfosit proliferasyonu desteklenir ve bu

hücreler MHC ile sınırlı sitotoksik etkiden sorumludurlar. Eğer hastada aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler varsa düşük doz IL-2 ile bunların sayısı önemli oranda artar. Ancak bu sitotoksik etkinin yanısıra bazı süpresör T lenfositler de artabilir, otoimmün T hücre kolonları aktive olabilir. IL-2 uygulanan bazı hastalarda hipotiroidizm gelişmesi sözüedilen bu son etki ile ilişkili olabilir. Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi IL-2 tedavisinin özgül immünolojik etkisi dar sınırlar için kahrken özgül olmayan yan etkileri geniş bir spektrum gösterebilir.

IL-2'nin hastada gözlenen immün etkisi, selüler aktivasyonların, proliferasyon ile ilgili olayların ve diğer sitokinlerin aktivasyonunun toplam sonucudur. Bu etkiler arasındaki relatif denge konağın immün sistemi ve efektör hücre popülasyonlarının durumu, IL-2 dozu ve IL-2 ile birlikte kullanılan diğer tedavilerle (örneğin, diğer sitokinler, siklofosamid gibi kemoterapötik ilaçlar, ex vivo çoğaltılmış efektör hücreler ve monoklonal antikorlar) değişebilir. Bu karmaşık mekanizmalar ve araya giren diğer faktörler IL-2'nin antitümöral etkisinin yorumunu güçleştirmektedir.

IL-2 ile yapılan çeşitli hayvan çalışmaları, IL-2'nin antitümör etkisi olduğunu kesin olarak ortaya koymaktadır (14). Bu antitümöral etki immün sistemi bozuk olan hastalarda daha azdır. Tedavi etkinliğinde tümör immünojenisitesi de önemlidir. İmmünojenik tümörlerde T hücresi aracılığıyla MHC ile sınırlı sitotoksik etki gelişirken, immünojenitesi zayıf ya da non-immünojenik tümörlerdeki bağışık yanıt MHC ile sınırlı olmayan sitotoksik hücreler (NK ve LAK) aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. O halde tümörlerin IL-2 tedavisine yanıtlarındaki önemli faktörlerden biri tümör hücresinin Class I MHC molekülü taşıyıp taşımadığıdır. Tedavinin etkinliğini değiştiren diğer bir faktör tümör yüküdür. Bazı çalışmalarda, Class I MHC molekülü taşımayan ve immünojenitesi zayıf tümörlerde, tümör yükü az olduğunda IL-2 + LAK tedavisinin başarılı olduğu ama tümör yükü makrometastatik boyutlara eriştiğinde bu tedavinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (12,19). Bu gözlemler tümör yükünün IL-2 tedavisindeki önemini açık olarak göstermektedir. Klinik çalışmalarda genel olarak 10⁹'u aşan bir tümör sözkonusudur ki bu tümör yükü IL-2'ye dayalı immünobiyolojik tedavilerin çoğunun etki kapasitesini aşmaktadır.

Tümör immünojenitesi, tümör yükü ve konağın bağışıklık sisteminin yönlenmesinin yanı sıra IL-2'nin doz ve kullanım şeması da tedavinin etkinliğini değiştirmektedir. IL-2'nin sürekli infüzyonla verilmesi en etkili yol olarak görülmekle birlikte iv bolus uygulamalarına göre toksik etki de artmaktadır.

IL-2'nin efektör hücreler veya diğer sitokinlerle kombine edilerek uygulanması tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla başvuru alan yöntemlerdir. Örneğin, IL-2 ile birlikte İnterferon alfa (IFN α) verilmesi antitümöral etkiyi artırmaktadır (1,8,7). Bu etki artışı iki mekanizmayla gelişebilir. Birincisi, IFN α 'nın antiproliferatif etkisinin IL-2'nin sitolitik etkisinin üzerine eklenmesidir. İkinci mekanizma IFN α 'nın tümör hücre yüzeyinde Class I MHC molekülünü belirginleştirerek sitolitik etkiyi artırması olabilir. Yine Tümör Nekrozis Faktör (TNF) + IL-2 tedavisi ile de antitümöral etki artmaktadır. Bu kombinasyonun etkileşme mekanizması tam açıklanamamıştır.

Teorik olarak, IL-2 ile birlikte monoklonal antikörlerin kullanılması da antitümöral etkiyi artırabilir. Bu teoriyi destekleyen bazı pre-klinik çalışmalar da vardır. IL-2 ile aktive olan hücrelerin bir kısmı Fc reseptörü taşımaktadır ve bu nedenle antikora bağımlı hücre aracılığıyla gelişen sitotoksitede (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity = ADCC) rol alabilirler. Tümör hücre yüzeyi ile reaksiyon veren antikörlerin LAK hücre sitotoksitesini in vitro olarak artırdığı gösterilmiştir. Yine melanomalı hayvan modellerinde melanoma hücrelerine karşı reaksiyon gösteren monoklonal antikörlerin tedaviye eklenmesi antitümör etkinliği artırmaktadır (16).

IL-2'nin kemoterapi ile kombine edilerek uygulanması da düşünülmüştür. Bu konudaki pre-klinik çalışmalar daha az olmakla birlikte en çok siklofosfamid + IL-2 etkileşimi incelenmiştir. Bu kombinasyonda siklofosfamidin supresor T lenfositlerinin baskılayıcı etkisini azaltarak IL-2'nin antitümöral etkisini artırdığı düşünülmektedir.

IL-2'nin klinik uygulamalardaki sonuçları da şu şekilde özetlenebilir :

Mitchell ve arkadaşları 24 malign melanomalı hastaya IL-2 + Siklofosfamid vermişler ve % 25 objektif yanıt elde etmişlerdir (10), NCI'dan Rosenberg ve arkadaşlarının bir çalışmasında da tekbaşına IL-2 ile renal cell karsinomalı 21 hastanın sadece birinden yanıt alınabilmiştir (15). Kanser tedavisinde amaç uzun süreli tam remisyon el-

de edilebilmektedir. Ancak IL-2 tedavisi ile bugüne kadar elde edilen sonuçlar kısa süreli parsiyel remisyon ya da minör yanıt şeklindedir. Yanıt oranını ve süresini artırıcı tedavi uygulamalarının arayışı halen yoğun bir şekilde devam etmektedir.

IL-2'nin tek başına uygulanmasının klinik olarak iyi sonuç vermemesi üzerine IL-2 ile birlikte efektör hücrelerin verilmesi yoluna gidilmiştir :

IL-2 + LAK Uygulaması : IL-2, ex vivo aktive edilerek çoğaltılmış LAK hücreleri ile birlikte verildiğinde klinikte gözlenen yanıt oranları artmaktadır. Yine Rosenberg ve arkadaşlarının çalışmasında, 36 renal cell karsinomalı hastada IL-2 + LAK ile elde edilen yanıt oranı % 33'dür (15). NCI'nın bir başka çalışmasında ise yanıt oranı % 16'dır (2). Fisher ve arkadaşları bu iki çalışmadaki yanıt oranları farklılığının sebeplerini incelemişlerdir. Bu incelemeye göre tedaviye yanıtı etkileyen faktörler metastazların lokalizasyonu, tümör yükü ve IL-2 + LAK tedavisinden önce primer tümör kalıntısının olup olmadığıdır. Metastatik renal cell karsinomada en iyi yanıt akciğer, cilt ve yumuşak doku metastazlarında görülmektedir. Büyük kitleler özellikle abdominal yerleşimli olanlar ve primer tümör kalıntıları da kötü yanıt sebepleridir.

Yine NCI'dan Fisher ve arkadaşlarının yayınında yüksek doz IL-2 + LAK tedavisi ile melanomada % 23 yanıt elde edilmiştir (2). Topalian ve Rosenberg 175 ilerlemiş kanser olgusunda IL-2 + LAK tedavisi ile elde edilen en az % 50 gerileme şeklindeki yanıt oranını renal cell karsinomada % 35, melanomada % 21 ve kolon kanserinde % 17 olarak bildirmektedirler (17).

IL-2 tedavisinde LAK hücre kullanımında pratik önemi olan bir problem, periferik kandan elde edilerek IL-2 ile ex vivo çoğaltılan LAK hücrelerinin metastatik tümör bölgesi seçiciliğinin yeterli olmasıdır. Bu problem tümör infiltre eden lenfositler (Tumor Infiltrating Lymphocyte = TIL) için geçerli değildir. ¹¹¹In ile işaretli TIL'lerin melanoma tümör nodüllerinde lokalize olduğu kesin olarak gösterilmiştir (3).

TIL'ler tümör dokusundan yeni izole edildiklerinde minimal bir antitümör etki gösterirler. Ancak in vitro olarak IL-2 ile kültür yapıldığında sitotoksiste önemli oranda artmaktadır. Bu durum melanoma, renal cell karsinoma, baş-boyun yassı hücreli tümörleri ile akciğer kanserlerinde gösterilmiştir.

IL-2 + TIL Uygulamaları : IL-2 + TIL ile yapılan klinik çalışmalar bu uygulamanın umutverici olduğunu göstermektedir. NCI'dan yapılan bir yayında IL-2 + Siklofosfamid + TIL uygulanan 4 renal cell karsinomalı hastanın birinde, 6 melanomalı hastanın da yine birinde yanıt alındığı bildirilmektedir (18). Topalian ve arkadaşlarının pilot çalışma olarak yayınladıkları bu ilk bulguları geliştirerek devam etmekte olup TIL'lerin metastatik hastalık eradikasyonunda LAK hücrelerine göre 50-100 kez daha potent olduğu bildirilmektedir (17). Bu etkinlik muhtemelen TIL'lerin metastatik bölgelerde selektif olarak toplanma özelliği ile ilgilidir.

Melanomalardan izole edilen TIL'ler genellikle CD3 (+) T lenfositler ile hem CD8 (+) hem de CD4 (+) alt gruplardan oluşmaktadır. Metastatik melanomalardan elde edilen sitotoksik TIL'ler otolog tümör özgülüğü göstermektedir (yani MHC ile sınırlı lenfositlerdir). Renal cell karsinomalarda ise CD3 (—) (MHC ile sınırlı olmayan) sitotoksik lenfositler çoğunluktadır ve CD3 (+) klasik T lenfositler melanomanın aksine çok azdır. Bu durum gelecekteki çalışmaların planlanması ve yorumlanması açısından çok önemlidir. Çünkü TIL fenotipinin farklılığı yanıt tipini de önemli oranda etkileyecektir .

IL-2 uygulamalarında gözlenen yan etkiler Tablo 8'de özetlenmiştir. Kardiyovasküler toksisite uygulamayı etkileyen en önemli toksik bulgudur. Sistemik vasküler direncin azalması, kardiyak debinin artması, arteriyel kan basıncının düşmesi ve kapiller geçirgenliğin artmasıyla doku aralığına sıvı kaçışının olması, atriyal takiaritmiler ve myokard enfarktüsü kardiyovasküler toksisitenin en önemli komponentleridir. Bu tablo gram negatif sepsislerde gözlenen septik şok tablosuna çok benzemektedir ve muhtemelen TNF ile IFN gama salgısının artması ve bu sitokinlerin özellikle de TNF'nin endotel hücreleri üzerindeki direk toksik etkisi ile ilişkilidir.

İmmünoterapide çok yeni olan bir diğer yaklaşım IL-2 reseptörlerini hedef alan sitotoksik tedavidir. İnsan IL-2 geni ile psödomonas exotoksini veya truncated difteri toksininin genetik füzyonu ile elde edilen bir protein molekülü IL-2 komponenti aracılığıyla reseptöre bağlanmakta ve endositozla hücre içine geçmektedir. Hücre içinde de protein sentezini inhibe ederek hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Bu protein yüksek afiniteli IL-2 reseptörü taşıyan T hücre lösemileri ile bazı non-Hodgkin lenfomalarda kullanılmaktadır (14). Aynı protein organ transplantasyonlarında immünsüpresyon, allogeneik kemik ili-

Tablo 8 : Interlökin - 2 Tedavisinin Yan Etkileri

-
- 1 — **Sistemik** : Ateş, üşüme-titreme
 - 2 — **Dermatolojik** : Diffüz maküler eritem
 - 3 — **Kardiyopulmoner** : Sistemik vasküler direnç azalması, kardiyak debi artışı, arteriyel basınç düşüşü, kapiller geçirgenliğin artması ve doku arasına sıvı geçişinde artış, atriyal takiaritmi, myokardiyal enfarktüs
 - 4 — **Renal** : Oligüri
 - 5 — **Gastrointestinal** : İştahsızlık, bulantı-kusma
 - 6 — **Nöropsikiyatrik** : Hallüsinasyon, desoriyantasyon, stupor, koma
 - 7 — **Hematolojik** : Anemi, trombositopeni, lenfopeni (IL-2 verilmesi sırasında), rebound lenfositoz (IL-2 tedavisinden sonra), eozinofili
 - 8 — **Endokrinolojik** : Kortizol, prolaktin ve growth hormon düzeylerinde artış, hipotiroidizm
-

gi transplantasyonunda ise graft-v-host hastalığının tedavisi amacıyla uygulanabilir. Her iki durum da yüksek afiniteli IL-2 reseptörleri taşıyan aktive edilmiş lenfositlerle gelişmektedir ve anti-IL-2 reseptör antikorları (monoklonal) ile uygulanan bu tedavi etkili olmaktadır.

MONOKLONAL ANTİKORLAR VE KANSER TEDAVİSİNDE KULLANIMLAR

Hibridoma tekniği ile monoklonal antikor teknolojisinin geliştirilmesi son yıllarda tıbbın kaydettiği önemli aşamalardan birisidir. Bu teknik ile tümör hücreleri üzerinde yer alan antijenlere karşı monoklonal antikörler geliştirilmesi mümkün olmaktadır. Hayvan çalışmalarında bu monoklonal antikörler sistemik uygulamayla verilmiş ve tümör dokusunda lokalize oldukları gösterilmiştir (5,13). Ancak bu yöntemin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için çözülmesi gereken birçok problem vardır. Öncelikle küçük bir tümör kitlesinin ortadan kaldırılabilmesi için çok fazla miktarda antikora gereksinim vardır. Ayrıca büyük tümör kitlelerine antikor penetrasyonu da yeterli olmamaktadır. Öte yandan tümör hücre yüzeyindeki antijenin yapısının değişmesi hücrenin monoklonal antikorun etki alanı dışına çıkmasına neden olmaktadır. Yine kolaylıkla tahmin edilebilir ki ancak immünojenitesi fazla olan tümör hücrelerinde monoklonal antikor uy-

gulamasının bir değeri olabilir. Monoklonal antitümöral antikorlarla tümör hücre antijeninin etkileşimi ve tümör lizisi, kompleman aracılığıyla gelişen sitotoksik etkiden çok ADCC aracılığıyla olmaktadır.

Monoklonal antikorların tedavi etkinliğini artırmak için çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. En umutverici olanlar monoklonal antitümöral antikorların sitotoksik ilaçlar, toksinler veya radyoizotopik maddelerle birleştirilerek uygulanmasıdır. Özellikle melanoma modellerinde yapılan çalışmalar monoklonal antikorun yol göstermesi ile bu toksik maddelerin tümör dokusunda lokalize olduğunu göstermiştir. Ancak bu durum her zaman geçerli değildir. Çünkü monoklonal antikorlar tümöre özgü (tumor-specific) antijenlerden çok tümörle birlikte olan (tumor-associated) antijenlere özgüdür. Dolayısıyla normal hücrelerin bir bölümüyle de reaksiyon verebilir.

Miller ve arkadaşları monoklonal antikor kullanımında daha spesifik yaklaşım geliştirmişlerdir (9). Lenfoma hücrelerinin yüzey immünglobülinlerinin neoplastik klonla özgü (idiotipik) olduğu bilinmektedir. Bu araştırmacıların tarafından neoplastik klon idiotipine özgü bir monoklonal antikor geliştirilerek sistemik olarak verilmiştir. Tedaviden önce dolaşımda saptanan IgM idiotipleri tedaviden sonra kaybolmuştur. Dolaşımdaki idiotiplerin kaybolması ve antidiotipik antikorların ortaya çıkışını takiben hasta tam remisyona girmiş ve en az iki yıl remisyonda kalmıştır. Bu uygulamanın yapıldığı diğer hastalarda da yanıt alınmış olmakla birlikte tam remisyon sağlanamamıştır. Yine de anti-idiotipik antikorların, B hücre neoplazmlarında araştırma seviyesinde uygulaması devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bergmann L Weidmann E Burgent B et al : Influence of various cytokines on the induction and lytic activity of lymphokine activated killer (LAK) cells, 2nd BICON Abstract Book (266), 1989.
2. Fisher RI Coltman CA Doroshow SH et al : Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells : Ann Int. Med. 108 : 518-523, 1989.
3. Fisher B Fackard B Carrasqrulo J et al : Traffic of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) to metastatic tumor deposits; Human studies. Proc Am Soc. Clin Oncol 7 : 247, 1988 (abstr).
4. Figlin RA : Biotherapy With Interferon - 1988, Semin In Oncol 15(6) : 3-9, 1988.

5. Greenberg PD : Tumor Immunology In Basic and Clinical Immunology pp. 186-196, 1987.
6. Hamblin AS : Lymphokines and Interleukins. Immunology (Supp D). 39-41, 1988.
7. Iigo M Sakurai M Tamura T et al : In vivo activity of multiple injections of recombinant interleukin-2, alone and in combination with three different types of recombinant interferon, on various syngeneic murine tumors. Cancer Res 48 : 260-264, 1988.
8. McIntosh JK Mule JJ Merino MJ et al : Synergistic antitumor effects of immunotherapy with recombinant interleukin-2 and recombinant tumor necrosis factor-Cancer Res 48 : 4011-4017, 1988.
9. Miller RA Maloney DG Warnk R et al : Treatment of B cell lymphoma with monoklonal anti-idiotypic antibody. N. Engl J Med 306 : 517-522, 1982.
10. Mitchell MS Kempf RA Harel N et al : Effectiveness and tolerability of low dose cyclophosphamide and low dose intravenous interleukin-2 in disseminated melanoma. J Clin Oncol 3 : 409-424, 1988.
11. Morgan PA Ruscetti FW Gallo R : Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrows. Science 193 : 1007-1008, 1978.
12. Mule JJ Yang JC Lafreniere RL et al : Identification of cellular mechanisms operational in vivo during the repression of established pulmonary metastases by the systemic administration of high dose recombinant interleukin-2. J Immunol 139 : 285-294, 1987.
13. Oldham RK Smalley RV : Newer Methods of Cancer Treatment. In CANCER Principles and Practice of Oncology (Ed. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA) pp. 2223-2245, 1985.
14. Parkinson DR : Interleukin-2 in Cancer Therapy, Semin in Oncol 15 (6) : 10-26, 1988.
15. Rosenberg SA Lotze MT Muul LM et al : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin 2 or high dose interleukin-2 alone. N Engl J Med 316 : 889-897, 1987.
16. Shiloni E Eisenthal A Sacks D et al : Antibody dependent cellular cytotoxicity mediated by murine lymphocytes activated in recombinant interleukin. J Immunol 138 : 1992-1998, 1987.
17. Topalian S and Rosenberg S : Tumor Infiltrating Lymphocytes in Cancer Therapy. 2nd BICON Abstracts Book, 268, 1989.
18. Topalian SL Solomon D Aus FP et al : Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2. A pilot study. J Clin Oncol 16 : 839-853, 1988.
19. Weber JS Jay G Tamaka K et al : Immunotherapy of a murine tumor with interleukin-2 : Increased sensitivity after MHC Class I gene transfection. J Exp Med 166 : 1716-1733, 1987.