Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2013; 53 (3)

Derleme

AKCİĞER KANSER İMMÜNOTERAPİSİNDE YENİ STRATEJİLER

Gülbu Aydınoğlu IŞITMANGİL[1]

ÖZET: Akciğer kanseri, kanser mortalitesinin başlıca sebebidir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile agresif tedavi yapılsa bile uzun sürvi elde etme şansı az olduğu için tümör karşıtı immünoterapi gibi yeni terapötik stratejiler geliştirme ihtiyacı doğmuştur.

Anahtar kelimeler. Akciğer kanseri, immünoterapi

NEW STRATEGIES IN LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

SUMMARY: Lung cancer is the leading cause of cancer mortality. Despite aggressive treatment with surgery, radiation and chemotherapy, the long-term survival for lung cancer patients remains low which underscored the need to develop new therapeutic strategies like anti-tumor immunotherapy.

Key words: Lung cancer, immunotherapy

BÖLÜM 1

"Akciğer Kanserinde İmmünoterapi" başlıklı 2000 yılında yayınlanan derlemede; immünoterapi yöntemleri aktif nonspesifik, aktif spesifik, adoptif ve pasif immünoterapi olarak gruplandırılmış olup; sitokinlerle ve monoklonal antikorlarla uygulanan tedavi modelleri bildirilmiştir. Bu tedavilerin kombinasyonları ile immün cevabın gücü daha etkin bir şekilde arttırılabilir ve genel olarak immünoterapi ile en başarılı sonuçlar, tümör yükü minimal olan immünkompetan kişilerde elde edilmektedir[1].

Uzun zaman önce akciğer kanserinin immüniteye duyarlı bir malinite olmadığı düşünülürdü. Gerek bu nedenle ve gerekse ilişkili tümör antijenleri hakkındaki bilgilerin yetersiz olması nedeniyle akciğer kanser immünoterapisi; melanoma, renal hücre ve prostat kanserindeki benzer çabaların gerisinde kalmıştır. Ancak küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), spesifik humoral ve hücresel antitümör immün cevapları uyarabilir. Akciğer kanseri hala dünyadaki en ölümcül kanserlerden birisidir; Amerika Birleşik Devletlerinde 2007 yılında tahminen 163,390 kişi bu nedenle ölmüştür ki bunların içinde 15,000 ila 20,000 kişi "asla sigara içmeyen" gruptaydı. Bu rakamların açıkça gösterdiği gibi geçen 2 dekad boyunca bu hastalığın tedavisindeki ilerlemelere rağmen hala uzun süreli yaşamlar çok azdır. Bütün akciğer kanser hastalarının yaklaşık sadece %10'u bu kötü hastalıktan tamamen kurtulabilir. Günümüzdeki en uygun kemoterapi protokolleri (paclitaxel, docetaxel, gemcitabine veya vinorelbine içeren platinum-temelli protokoller) ile medyan sürvi zamanları 11 aydan daha az ve 1 yıllık sürvi oranları %31 ila %36 arasında seyretmektedir. Akciğer kanserinde sistemik

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 05.03.2013 - 27.03.2013

kemoterapiyi değerlendiren geniş randomize çalışmaların çoğu "KHDAK metastatik hastalığı" olanları da içermektedir. Adjuvan kullanıldığında bile sistemik kemoterapi önemli toksisiteye yol açmakla birlikte tek etkili tedavi olarak gözükmektedir. Özetle; akciğer kanserinin bütün evrelerinde sistemik kemoterapinin sürvi üzerindeki etkisi sınırlı olup, metastatik hastalıkta palyatif etkilidir[2].

Bu bölümde erken klinik denemelerde olumlu sonuç alınmış veya halen klinik kullanımda olan humoral ve hücresel immün sisteme dayalı stratejiler derlenmiştir. İmmün cevabın başlaması (Şekil 1) ve sonuçta oluşan konak cevabı arasındaki bağlantı hakkında bilgilerimiz arttıkça, tümör hücre antijenlerine karşı immün yöntemlerle birlikte cerrahi, kemoterapi ve radyasyon gibi diğer tedavi kombinasyonları umut vermektedir.(3)

Bu gerçeklere dayanarak, günümüzde akciğer kanserinde çok çeşitli immünoterapötik ajanlar denenmektedir. Etki mekanizmaları sıklıkla çakışan immünoterapötik yaklaşımların sınıflandırılması güç olmakla birlikte, Şekil 2'de gösterildiği gibi akciğer kanserinde immünoterapi 4 ana başlık halinde incelenmektedir: Antikor temelli immünoterapi; Tirozin kinaz inhibitörleri (anti-EGFR ve anti-VEGF stratejiler); Terapötik akciğer kanser aşıları; Adoptif hücre transferi[2].

KHDAK'ler, bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturduğu için bu yazının odak noktası; KHDAK immünoterapisidir. Uzun bir süre sadece tek bir monoklonal antikor (mAb) "muromonabCD3 (Orthoclone, OKT3)", Amerika FDA (Food and Drug Administration) tarafından lisans almıştı.

Kansere karşı savaşta monoklonal antikorların terapötik etkisinin düşük olmasının genel nedenleri; sıçan orijinli olmaları nedeniyle insanlarda immün cevabı yeterince uyaramamaları ve kısa sürviye sahip olmalarıdır. Diğer taraftan kompleman bağlayamadıkları ve antikora bağımlı hücresel sitotoksisite (ABHS) özelliği olmadığı için hedef hücreyi öldüremezler ve çoğu büyüme faktör reseptörleri gibi hücre yüzey yapılarına yönelik üretilmezler. İnsan kaynaklı antikorların geliştirilmesi ve hücre yüzeyinde antijenik hedeflerin keşfi sayesinde büyük ölçüde bu problemlerin üstesinden gelinmiştir. Günümüzde en az 9 mAb, kanser tedavisi için FDA onayı almıştır ve 400'den fazla antikor çeşitli klinik çalışmalarda denenmektedir. Akciğer kanserinde kullanılan monoklonal antikorların başlıca hedefleri; "epidermal growth factor receptor (EGFR) ve vascular endothelial growth factor (VEGF)" dir. Bu konuda en büyük gelişme şunlarda olmuştur: anti-EGFR mAb: Cetuximab (Erbitux) ve anti-VEGF mAb: Bevacizumab (Avastin)[2].

Büyüme faktörleri ve reseptörleri; tümör hücre proliferasyonu ve invazyonunu arttırmanın yanısıra birçok solid malinitede fazla ekspresse olarak daha agressif bir seyir ve kötü sürvi göstergesi olduğundan dolayı bunların bloke edilmeleri kanserle savaşta önemli bir stratejidir. C-erb B-1 ve c-erb B-2 en fazla çalışılan iki büyüme faktör reseptör aileleridir. C-erb B-1 daha çok HER1 adıyla; c-erb B-2 ise daha çok HER2 adıyla kullanılır[2].

Cetuximab (Erbitux), kimerik (human:murine) monoklonal antikordur ve erken faz klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir fakat hasta sayısının az olması nedeniyle günümüzde akciğer kanserindeki terapötik etkisi değerlendirilememiştir. Bir faz II çalışmasında cetuximab ve docetaxel kombinasyonu uygulandığında; hastalarda %28 kısmi cevap ile %17 stabil dönem birlikte gözlenmiştir. Bu oranlar genellikle docetaxel tek başına kullanıldığına göre daha fazladır. Başka bir faz II çalışmasında, rekürran veya progressif KHDAK hastalar, en az bir öncü kemoterapi aldıktan sonra cetuximab ile tedavi edilmiştir. Tüm hastalardaki (n=66) cevap oranı %4.5 ve stabil hastalık oranı %30.3 idi. Tüm hastalardaki medyan ilerleme zamanı 2.3 ay ve medyan sürvi zamanı 8.9 ay olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın yazarlarına göre; ileri KHDAK olgulardaki % 4.5 cevap oranı, hastalık kontrol oranları ve toplam sürvi yönünden pemetrexed, docetaxel ve erlotinib kullanan gruplardaki hastalarla benzerdi. Cetuximab ile sistemik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisinin kombinasyonu üzerine yapılan faz I/II klinik çalışmaları düşük toksisite yanısıra kısıtlı klinik yarar olduğunu doğrulamaktadır. Cetuximab kullanımına bağlı yan etkiler, yorgunluk, infeksiyon ve papulopüstülar döküntüdür[2].

Günümüzde geliştirilen diğer anti-EGFR

monoklonal antikorlar; panitumumab (ABX-EGF), matuzumab (EMD 72000), pertuzumab (2C4) ve MDX214'dır. Bir faz I çalışmada, "matuzumab ile kombinasyon halindeki paclitaxel"; EGFR-pozitif ilerlemiş KHDAK 18 olguda çalışılmıştır. Bu çalışmada %23 hastada objektif cevap görülmüştür. Bu ajanlarla başka klinik çalışmalar günümüzde erken faz akciğer kanserli hastalarda yürütülmektedir[2].

BÖLÜM 2

Bu bölümde denenmekte olan immün sisteme dayalı stratejiler derlenmiştir.

1. Monoklonal Antikorlarla Aktif Bağışıklık Kazandırma

Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK), "gangliosid GD3 (BEC2)" antijenini hedefleyen bir tip aşı BCG ilave edilerek kemoterapiye önemli cevap veren sınırlı ve yaygın 15 KHAK'li hastada denenmiştir. Geçmiş verilerle karşılaştırıldığında ortalama sağkalım süresi ümit verici bulunmuştur. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği, KHAK sınırlı evredeyken BEC2'nin kemoradyoterapiyle kombine edilerek kullanıldığı bir faz 3 deneme çalışması daha yayınladı. Toplam 515 hasta BEC2 (2.5mg)/BCG aşısıyla 5 kez aşılanmak ve takip edilmek üzere rastgele seçildi. Aşılamanın temel toksisiteleri olan geçici deri ülserasyonları ve hafif grip benzeri bulgular tespit edildi. Aşılanan hastalar arasında humoral yanıt gelişmiş olanlarda uzun süreli sağkalım yönünde bir eğilim gözlendi. "1E10" gibi diğer kendine özgü zıt etkili monoklonal antikorlar da erken fazlarda klinik denemelerde değerlendirilmektedir[2].

2. Sitotoksik Ajanlara Bağımlı Antikorlar

Monoklonal antikorlar, sitosidal potansiyellerini artırmak için birtakım toksinler, kemoterapötik ajanlar veya radyonüklidler gibi ajanlarla da birleştirilmektedir. Örneğin miyelojen löseminin tedavisinde kullanılan calicheamicin toksinini CD33 spesifik antikora bağlayan "gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)" ve 90Y'ı CD20 spesifik monoklonal antikora bağlayan "ibritumomab tiuxetan (Zevalin)" klinik kullanım için onaylanmıştır[2].

Bugüne kadar akciğer kanseri tedavisinde denenen benzer antikorlarla ilgili veriler çok sınırlıdır. Yakın zamanda ilerlemiş mezotelin ekspresyon malinitesi olan hastalarda; klinik etkinliği kanıtlanmış olan "immünotoksin SS1(dsFv)-PE38" ile faz 1 çalışması yayınlanmıştır. Diğer faz 1 çalışmalarında KHDAK IIIB ve IV. fazdaki hastalarda "metotraksat bağımlı fare monoklonal antikoru KS1/4" değerlendirilmiştir. Burada 6 hastaya yalnız "KS1/4" ve 5 hastaya "KS1/4-metotreksat" bileşimi verilmiştir. İki grupta da ateş, titreme, iştahsızlık, bulantı, ishal ve anemi gibi hafif yan etkiler görülmüştür. Yalnız antikor alan bir hastada; akut immün kompleks aracılı reaksiyon oluşmuş; diğer birinde ise klinik yanıt tespit edilmiştir. Başka bir faz 1 çalışmasında, KHAK olan 21 hastada (18 nüksetmiş, 3 primer refrakter) KHAK hücrelerinde bulunan nöral hücre adhezyon molekülünü (NSAM, CD56) bağlayan fare monoklonal antikoru N901 incelenmiştir. İmmünotoksinlerin kemik iliği, karaciğer ve akciğer tümör hücrelerine spesifik olarak bağlandığı gözlenmiştir. Hiçbir hastada klinik olarak anlamlı nöropati gelişmemiştir. Refrakter KHAK'li bir hastada kısmi yanıt oluşmuştur. Ross ve çalışma arkadaşları, 59 nüksetmiş veya metastatik KHDAK hasta üzerinde faz 2 çalışması yaparak "doksorubisinle konjuge SGN-15 antijeni" tanıyan kimerik fare monokolonal antikor ile tedaviyi sağkalım, güvenlik, etkinlik ve yaşam kalitesi yönünden değerlendirmişlerdir. Bu tedavi iyi tolere edilmiştir ve tek başına dosetaksel ile karşılaştırıldığında hayatta kalma ve yaşam kalitesi yönünden üstünlük göstermiştir. KHDAK hastalarında diğer tedavi stratejileri sistemik veya tümör içine verilmek üzere iyot 131-işaretli kimerik tümör nekroz faktör tedavisidir. İlaç öncesi direkt antikor enzim tedavisi (ADEPT) veya bispesifik antikorlar gibi diğer immünolojik yaklaşımlar bu günlerde inceleme altındadır. Örneğin bispesifik antikor "catumaxumab (anti-EpCAM x anti-CD3)" kullanımı halen klinik olarak araştırılmaktadır[2].

3. Akciğer Kanser Tedavisinde Kullanılan Diğer Antikor Temelli Stratejiler

Radyoaktif monoklonal antikorların

tümörsüz kısımları tespit etmek için kullanılması, ilginç bir radyoimmün teknik olabilir. Son zamanlarda faz 2 denemelerde ilerlemiş KHDAK hastalarda "mapatumumab" kullanımının incelendiği veriler yayınlanmıştır. İlaç iyi tolere edilmiş ancak 32 hastadan hiçbirinde objektif bir klinik yanıt gözlenmemiştir[2].

4. Tirozin Kinaz Reseptör İnhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri, humoral/ hücresel immün sistem bileşenleri olmadığı halde günümüzde KHDAK için anti-EGFR ve anti-VEGF stratejilerinin parçasıdırlar[2].

5. Adaptif Hücre Transferi

İmmün sistemin hücresel bileşenlerinin transferi ile metastatik melanomda etkileyici klinik yanıt oranları elde edilmiştir. Ancak bu yaklaşım akciğer kanser hastalarında erken deneysel aşamalardan öteye gitmemiştir. Ratto ve arkadaşları, kemoradyoterapi veya derialtı rIL-2 kombinasyonuyla tümör infiltratif lenfosit (TIL) transferi yapmak için II, IIIA ve IIIB evrelerindeki KHDAK hastalardan rastgele 113 olgu seçmişlerdir. IIIB fazındaki hastalar için 3 yıllık sağkalımla anlamlı üstünlük gözlenmiştir. Diğer hücre transfer rejimleri; ex-vivo oluşturulan lenfokinle aktifleştirilmiş katil hücreler (LAK) veya lenf düğümü/ lenfokinle aktifleştirilmiş katil hücrelerin (LN-LAK) damar içine verilmesi yöntemine dayanmaktadır. In vitro hücre transfer uygulaması, mali ve teknik imkanlar nedeniyle sınırlıdır. Elimizdeki veriler düşük hasta sayısı nedeniyle bu yöntemin klinik yararlarını kanıtlamakta yetersiz kalmıştır[2].

6. Terapötik Akciğer Kanser Aşıları

Viral enfeksiyon (rahim ağzı kanseri, hepatosellüler karsinom) ile ilişkili kanser türlerine karşı yapılan koruyucu aşılama dışında; tedavi amacıyla da uygulanabilen kanser hastalarına özgü aşılama stratejileri olmalıdır. Genel anlamda tümör antijenleri ile bazı yardımcı maddeleri kombine ederek oluşturulan kanser aşıları (Şekil 3); tümör hücre antijenlerini bağışıklık sistemi tarafından görünür hale getirmelidir. Tümör ilişkili antijenler, tüm otolog veya allojenik tümör hücrelerini, spesifik protein veya peptid epitoplarını içerir. Akciğer kanserlerinin heterojen özelliği nedeniyle ilişkili immünolojik antijenler tam olarak bilinememektedir. Bu nedenle otolog tümör hücrelerinin kullanımı akciğer kanserinde özellikle aşılama stratejileri için uygun olabilir. İnsanda akciğer kanser aşısı denemeleri Tablo 1 ile verilmektedir[2].

6.1. Spesifik Olmayan Aşı Yaklaşımları

KHDAK için en gelişmiş spesifik olmayan aşı yaklaşımı, ölmüş "Mycobacterium vaccae (SRL172)" ile sistemik kemoterapi kombinasyonu hazırlanarak kullanılandır. Kemoterapi etkisiyle serbest kalan tümör antijenlerinin, spesifik olmayan bağışıklık sistemi tarafından tanınması amaçlanmıştır. Önceden tedavi edilmemiş 20 KHADK hastasıyla yapılan faz 2 çalışmasından sonra hastalarda umut verici sonuçlar gözlenmiş ve faz 3 denemesi başlatılmıştır. Bu deneme, kemoterapi (mitomisin-C, vinblastin ve cisplantin veya karboplantin) kombinasyonuyla karşılaştırıldığında sağkalım daha yüksek bulunmamıştır. Fazladan 2 tane SRL172 enjekte edilen adenokarsinomlu hastalarda ise aşı ve kemoterapiyi birlikte alanların sağkalımlarında, geçmiş analizlere göre anlamlı yükselme görülmüştür[2].

6.2. GM-CSF salgılayan otolog tümör hücreleri (GVAX)

Birçok klinik öncesi modelde immün düzenleyici sitokinlerin salınımı ile otolog tümör hücrelerinin genetik modifikasyonu sonucu antitümör bağışıklık güçlenmektedir. Bu sitokinlerden granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) antitümör bağışıklıkta etkilidir. GM-CSF salgılayan otolog tümör hücreleri (GVAX) kullanılarak KHDAK hastalarında yapılan 2 erken faz klinik denemede elde edilen ilk sonuçlar cesaret vericidir. Salgia ve arkadaşları, 33 ilerlemiş KHDAK hastada, lokal enjeksiyonlarla bu uygulamanın koruyuculuğunu bildirmişlerdir. GVAX kullanarak erken safhada (n=10) ve ilerlemiş safhada (n=33) KHDAK hastalarıyla yapılan faz I/II denemede, otolog tümör hücreleri bir adenoviral vektör (Ad-

GM) vasıtasıyla aktarılmış ve aşı olarak uygulanmıştır. Bu denemede hastaların %78'inde allojenik KHDAK hücre dizilerine karşı antikor reaktivasyonu gelişmiştir ve 3 cevap alınmıştır. İlginç biçimde, bu cevaplardan ikisi bronşalveolar karsinomlu hastalarda görülmüştür. İleri analizlerde, aşılandıktan sonra salgılanan GM-CSF miktarı ile sağkalım oranı arasında korelasyon olduğu kanıtlamıştır[2].

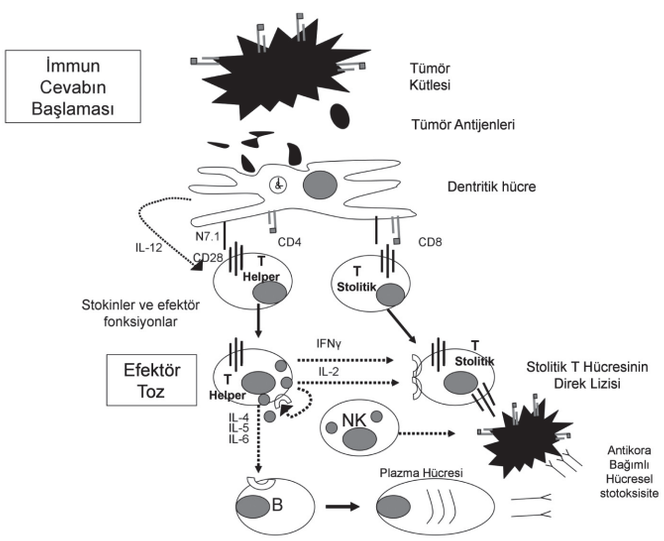
6.3. Mucin-1 (MUC1) Aşıları

Mucin-1 (MUC1), akciğer kanseri dahil birçok adenokarsinom hücrelerinin yüzeyinde eksprese olmaktadır. Tümör ve endotelyal hücreler arasındaki hücre-hücre etkileşim ilişkisinden dolayı, anti-MUC1 stratejileri direkt anti-tümör etkilerinin yanısıra tümör hücrelerinin metastatik yayılmalarının önüne geçilmesinde de kullanılabilir. Bir faz 1 çalışması, insan MUC1'i eksprese edecek şekilde modifiye edilmiş ve aynı zamanda "insan IL-2 (TG4010)" için kodlama sekansı içeren Vaccina virüsü kullanarak güvenli bir toksisite profilini ve bazı klinik aktiviteleri gözler önüne sermektedir[2].

MUC1 ayrıca KHDAK hastalarında "L-BLP25 (Stimuvax)" aşısını kullanarak yapılan bir denemede de hedeflenmiştir. Çok merkezli bir faz IIB çalışması KHDAK IIIB ve IV. fazdaki hastalarında aşıyı incelemektedir ve ilk yayınlarında güvenli ve klinik geçerliliği olan sonuçlar vaat ederek yakın zamanda güncel veriler sunmuşlardır. Bütün hastalar, standart ilk kemoterapiyi takiben aldıkları "L-BLP25" ile aşılamadan ve iyi destek tedavisinden sonra istikrarlı bir şekilde hastalık veya klinik yanıt göstermişlerdir. Tüm sağkalım istatistiksel bir öneme erişemese de IIIB safhasındaki hastalarda sağkalım habis plevral effüzyonlu IIIB safhasındaki hastalara göre 3 yıl kadar artmıştır[2].

6.4. MAGE-A3 Protein Aşısı

Diğer protein aşılama stratejisinde, akciğer kanserlerinde %30- %50 civarında eksprese olan, evre ve histolojik alt tipe bağlı olan ve kötü prognozla ilişkili olabilen

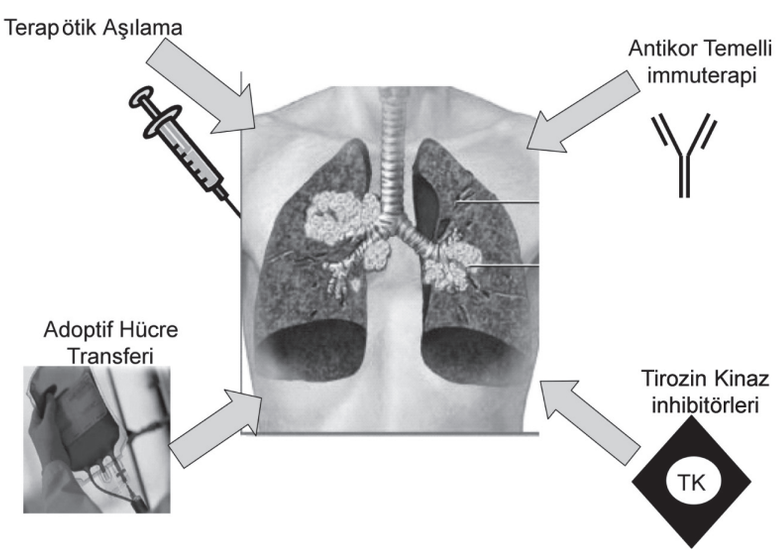


Şekil 1. Tümöre karşı immün cevabın başlaması. Sitokinler, helper ve sitolitik T lenfositler, natural killer hücreler ile antikora bağımlı hücresel sitotoksisite rol almaktadır.

"melanomla ilişkili antijen E-3 (MAGE-3)" hedef alınmaktadır. Adjuvan kemoterapi olmadan MAGE-3 ile aşılama yapılan KHDAK hastalarının hormonal ve immün yanıtların ilk sonuçları 2004'te yayınlanmıştır. 17 hastanın tamamında cerrahi parça alındıktan sonra hiçbir hastalık kanıtı olmadığı kaydedilmiştir; 9 hastaya yalnızca 300µg MAGE-3 proteini verilirken, 8 hastaya adjuvan AS02B ile kombine edilmiş MAGE-3 verilmiştir. İlk grupta (adjuvansız) sadece 1 hasta CD4+ T- hücre cevabı göstermiştir. Buna karşılık ikinci gruptaki 4 hastada MAGE-3. DP4-peptide karşı CD4+ T-hücre yanıtı gelişmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, IB/II safhasındaki parça alınmış MAGE-3–pozitif olan KHDAK hastalarda MAGE-3 aşısının terapötik etkisini araştırmak için çok uluslu bir faz 2 denemesi başlatılmış ve yakın zamanda tamamlanmıştır. Bu plasebo kontrollü çalışmada, 122 erken aşamadaki hasta (MAGE-3–pozitif KHDAK) 3 hafta arayla 5 kez aşılanmıştır. ASCO toplantısında sunulan ilk analizler, parça alınmış ve aşılanmış hastalar için, hastalıksız sağkalımda %33 oranında düzelme olduğunu gözler önüne sermiştir. Anlamlı toksisite gözlenmemiştir. Başka bir geniş çaplı uluslararası çok merkezli faz 3 çalışması (MAGRIT) ise devam etmektedir[2].

6.5. KHDAK Dendritik Hücre Aşıları

Bu aşı uygulaması için, dendritik hücreler (DH), antijen sunan hücreler gibi farklı antijenlerle karşılaştırılarak derialtı veya deri içine verilir. Bir faz I/II klinik denemesinde, IB ve IIIB aşamalarındaki 16 hasta önce cerrahi, kemoradyasyon veya değişik yöntemlerle tedavi edildikten sonra incelemeye alınmıştır. Bu 16 hastanın 6'sı aşılamayı takiben antijen spesifik yanıt göstermiş, fakat klinik sonuçlar indüklenmiş immün yanıtla bağlantılı bir korelasyon göstermemiştir. Başka bir DH temelli aşılama uygulamasında, karsinoembryonik antijen (CEA) kodlayan rekombinat fowlpox vektörü ve üçlü kostimülatör moleküller "(rF-CEA[6D]-TRICOM)" ile modifiye edilen ex vivo üretilen dendtirik hücrelerin derialtı/ deri içi enjeksiyonları kullanılmıştır. Çok



az sayıda akciğer kanser hastası bu aşıyla tedavi edilmiştir, fakat etkili anti-CEA immün yanıtları gözlenmiştir. KHDAK'de DH temelli aşıları kullanan başka çalışmalar devam etmektedir[2].

6.6. B7.1 Aşısı

Polivalen bir immün yanıt başlatmak için Raez ve arkadaşları, "kostimülatör molekül B7.1 (CD80)" eksprese eden allojenik hücre bazlı bir aşı kullandılar. Bu hipotezi test etmek için 3 siklus boyunca her 2 haftada bir kez deri içine aşılanan 18 hastada ilerlemiş aşamadaki (Evre IIIB/IV) KHDAK için faz 1 denemesi başlattılar. Biri dışında tüm hastalarda 3.aşılamadan sonra CD8+ T-hücre cevabı vardı; 1 hastada kısmi cevap gözlendi fakat 5 hastada değişiklik olmadı. Mart 2006'da istikrarlı hastalığı olan 5 hastadan 3'ü ve kısmi cevap veren 1 hasta, 36 ila 60 ay arasında hayatta kaldılar. Bu çalışma aşının bazı hastalar için uzun yaşam süresi sağlayabileceğini kanıtlamıştır fakat ilave araştırmalar gereklidir. Miami Üniversitesi'nde faz 2 denemeleri başlatılmıştır[2].

6.7. Diğer Aşılama Stratejileri

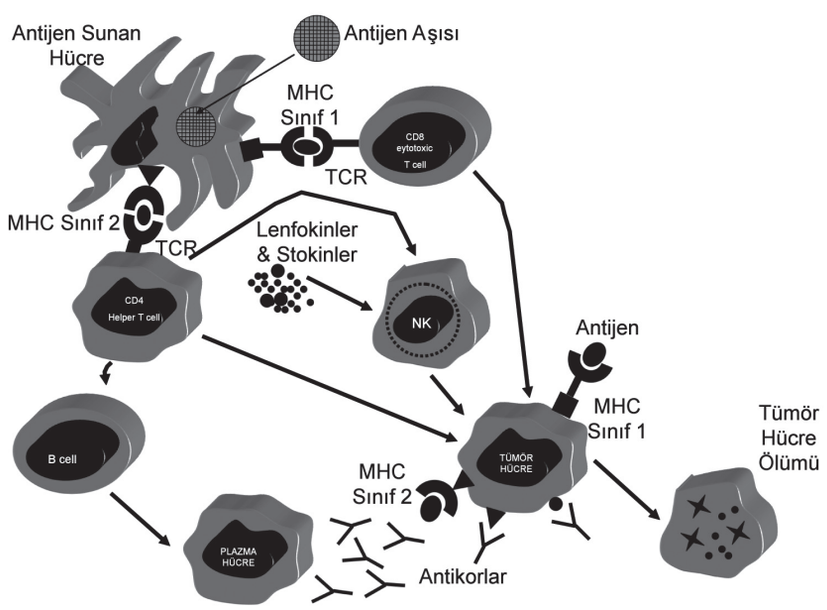
Daha fazla akciğer kanser aşısı şu günlerde test edilmektedir. Antijen aşısı ile tümör hücre ölümü Şekil 4 ile verilmiştir. Bazı yaklaşımlardan umut verici erken klinik sonuçların olması nedeniyle kısaca bahsedilebilir[3].

a. Viral olmayan gen bazlı allojenik bir aşı olan Belagenpumatucel (Lucanix), TGF-β2 antisens genini taşır.

b. EP2101 aşısı, 10 tane akciğer kanseri epitopu (p53, CEA, HER2/neu, MAGE-2/3) içeren multipeptid bir aşıdır.

c. Epidermal büyüme faktörü aşısı, Neisseria menenjitinden rekombinant bir taşıyıcı proteine bağımlı insan rekombinant EGF 'nden oluşur.

d.α(1,3)-Galaktosiltransferaz(agal), fare α-gal geni ile retroviral transdüksiyonla yabancı transplantasyon antijenlerini eksprese etmek için ışınla modifiye edilmiş 3 akciğer kanseri hücre dizisinin genlerini



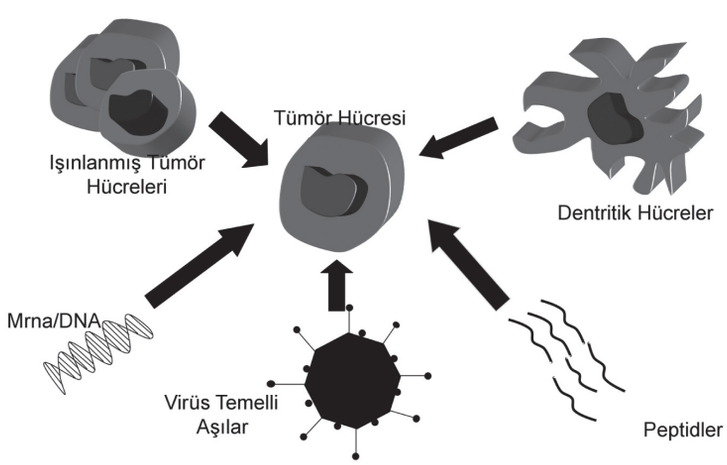
Şekil 3. Kanser aşısı ile tümör hücre antijenlerinin immün sisteme tanıtılması.

içeren bir aşıdır.

Diğer stratejiler aşılamadan önce konakçıyı manipüle etmeyi hedeflemektedir. İmmünoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun immün yanıtı artırdığı hem klinik öncesi hem de insandaki çalışmalarda gösterilmiştir. Dudley ve arkadaşları kemoterapi idareli metastatik melanomlu hastalarda, hem CD4+ hem de CD8+ tümör infiltre edici lenfositlerin adoptive transferini kombine etmişler ve etkileyici klinik yanıt oranları gözlemlemişlerdir. Son verilere göre 32 hastadan 16'sında objektif klinik yanıtla karşılaşılmıştır. Şu anda, akciğer kanseri gibi diğer solid tümörlerin tedavisi için hazırlayıcı kemoterapiyle birlikte periferal kanın T hücrelerinin adoptive transferi ve aşılamayla birleştirilmesi için bu strateji ile ilgili klinik denemeler başlatılmıştır. IB-IIIA evresindeki ameliyatla çıkarılabilir KHDAK hastalarıyla yapılan bir faz 1 çalışması, Almanya'da Münih Ludwig Maximilian Üniversitesi'nde devam etmektedir. Bu hastalara sürekli GM-CSF infüzyonuyla birlikte siklofosfamid ve fludarabin ve otolog mononükleer hücreler (PBMCs) immünmodülatör dozlarda verilmektedir[2].

Tam hücre aşılarının avantajı, konak immün sistemini bütün tümör hücre antijenleri ile karşılaştırabilmesidir. Akciğer kanserinde otolog ve allogeneik tümör hücre aşıları değerlendirilmiştir. Otolog aşılar hastaya spesifiktir fakat onları geliştirmek için bireye ait dokuya gerek vardır ve aşının hazırlanması haftalar aylar alabilir. Allogeneik aşılarda buna gerek yoktur ama bu tümör antijenleri konak tümörüne spesifik değildir. En uygun immün stimülasyonu sağlamak için genetik olarak manüple edilmiş tümör hücre aşıları geliştirilmiştir ki bunlar aşılama bölgesinde immün sistemi aktive eden sitokinler veya baskılayan proteinler salgılarlar. Granulosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) ile yapılan allogeneik kanser hücre immünoterapisi (GVAX) ve belagenpumatucel-L bu gruptaki iki aşıdır[4].

KHAK de geleneksel tedavi ile kötü gidişat oluştuğu için birkaç alternatif yaklaşım araştırılmıştır. İmmünoterapinin geniş



Şekil 4. Terapötik akciğer kanser aşıları.

Tablo 1. İnsanda akciğer kanser aşısı denemeleri.[2]

İmmünoterapötik Ajan	Araştırıcı	Çalışma tipi
Antijene-spesifik aşılar		
Fucosyl GM-1-KLH	Krug	Faz I
BEC2-BCG	Giaccone	Faz III
BLP25 (MUC1)	Palmer, Murray	Faz II
EGF (conjugated with P64K)	Gonzales, Neninger	Faz II
WT1 peptide	Oka	Faz I
MAGE-3	Atanackovic	Faz II
P53/dendritic cells	Gabrilovich	Faz II
Sitokin veya kostimülatör molekülleri kapsayan stratejiler		
GVAX (GM-CSF)	Nemunaitis	Faz I/II
ALVAC-CEA/B7.1	Ertl	Faz II
Allojenik tümör hücresi (B7.1)	Raez	Faz I
Dendritik hücre	Hirschowitz	Faz I

Tablo 2. Akciğer kanser tedavisinde umut veren aşılar.[6]

Hedef	Aşı
A- Antijene-spesifik aşılar	
Musin 1 (MUC1)	L-BLP25
Fucosyl GM-1-KLH	TG4010 (MAV-MUC-IL2)
	Giaccone (18)
N-glycolyl-GM3 gangliosid	1E10
Toll-like reseptör-9	PF-3512676 (CpG 7909)
Epidermal growth faktör reseptör (EGFR)	EGFR aşısı
Melanom ilişkili antijen (MAGE)-A3	MAGE-A3 aşısı
B- Tümör hücre aşıları	Otolog tümör hücre-BCG
	Isıyla öldürülmüş Mycobacterium vaccae süspansiyon
	GVAX (GM-CSF)
	Belagenpumatucel-L
C- Dendritik hücreler	Dendritik hücre aşıları

ölçüde araştırılmasının nedeni postoperatif ampiyemli hastalarda sürvi, infeksiyon olmayanlara göre daha iyiydi. Interferon (IFN) kemoterapi'ye ilk cevaptan sonra adjuvan terapi olarak en az 5 randomize deneme yapılmıştır. IFN ilavesiyle hiçbir yarar görülmediği gibi tedavinin toksik etkisi ortaya çıkmıştır. Aşılar, KHAK dahil olmak üzere kanserde yeniden ortaya çıkan bir konudur. Gangliosidler (CM2, GD2, GD3) , Bec2 aşısı dışında diğer gangliosid aşıları (BMS-248967), GM2, GD2 klinik olarak denenmektedir.(5) Akciğer kanser tedavisinde umut veren aşılar Tablo 2 ile gösterilmiştir[6].

Sonuç

Tarihsel olarak, akciğer kanseri genellikle nonimmünojenik bir kanser olarak kabul edilmiştir. KHDAK için uygulanan immünterapötik yaklaşımların neden başarısız olduğuna dair hipotezler, tümör spesifik T lenfositlerinin etkisiz çalışması ve daha önceki monoklonal antikorların in vivo sağ kalımlarının kısalığından, immün efektör hücrelerin primer konakçı veya tümör bağlantılı mekanizmalar tarafından fiziksel veya fonksiyonel olarak zarar görmesine kadar çok çeşitlilik göstermektedir. Ancak, KHDAK ve KHAK'de spesifik humoral ve hücresel antitümör immün yanıtlara yol açabilecek yönde kanıtlar vardır. Bu hastalıkta, akciğer kanserinde karakterize edilen antijen profilleri için kolaylaştırılmış metadoloji özelleştirilmiş immün terapiye olanak sağlayabilir. Ayrıca bir kez moleküler analiz yaparak hangi bireylerin cerrahi rezeksiyon sonrasında en yüksek nüks riskinin olduğunun daha doğru tespit edilmesini sağlar. İmmünoterapi çalışmaları en az hastalık kalmış bir populasyonda yönetildiğinde daha etkili olabilir. Son olarak, akciğer kanserinin tedavisinde immünterapötik yaklaşımlar, standart tedavi yöntemleri yerine veya tek ajan stratejileri yerine çoklu immünterapötik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır.

TEŞEKKÜR:

Bu derlemenin şekillerinin dijital ortamda çizimlerini gerçekleştiren bilgisayar programcısı Hasan Özgür Güneri'ye teşekkür ederim.

KAYNAKLAR:

1. Işıtmangil G, Işıtmangil T. Akciğer kanserinde immünoterapi. Aktüel Tıp Dergisi, Cilt 5(11): 7-10, 2000.

2. Rüttinger D, Hatz R, Jauch KW, Fox BA. Novel Strategies for Lung Cancer Immunotherapy. In (Eds: Shields, MD, Thomas W.; LoCicero, Joseph; Reed, Carolyn E.; Feins, Richard H.). General Thoracic Surgery, 7th Ed; 2009 Lippincott Williams & Wilkins.

3. Raez LE, MD; Fein S, Podack ER: Lung Cancer Immunotherapy. Clinical Medicine & Research. Volume 3, Number 4: 221-228, 2005.

4. Bradbury PA, Shepherd FA. Immunotherapy for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 3(6):164-170. (Suppl. 2), 2008.

5. Leighl NB, Shepherd FA. Small Cell Lung Cancer. In Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J et al. (Eds): Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery, 3rd Ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA, 2008, p: 825-840.

6. Gridelli C, Rossi A, Maione P, Ferrara L, Castaldo V, Sacco PC. Vaccines for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: A Renewed Anticancer Strategy. The Oncologist 2009; 14:909-920.