

## Kanser Tedavisinde İmmünoterapinin Güncel Sınırlılıkları

Mustafa Cengiz<sup>1\*</sup>, Canan Vejselova Sezer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü/Siirt Üniversitesi, Türkiye

<sup>2</sup>Biyoloji Bölümü/Eskişehir Teknik Üniversitesi, Türkiye

\*m.cengiz@siirt.edu.tr

**Özet** – Bu derleme, günümüzde mevcut kanser tedavi sürecinde karşılaşılan sınırlılıkları ve muhtemel çözüm önerilerini tartışmayı amaçlamaktadır. Derleme kapsamında immünonkoloji temelli klinik olgu sunumu ve temel araştırmaları içeren literatür bilgileri, detaylı olarak değerlendirilerek sunulmuştur. Kanser tedavisinde son zamanlarda onkojen nedenli oluşmuş kanserlerde hücre içi değişikliklerin hedef alınması ve immünonkolojik tedavi uygulamaları sıklıkla yer almaktadır. Bu uygulamalarda önemli sınırlılıklar nedeniyle üstesinden gelinmesi gereken birçok zorluk bulunmaktadır. Kanser tedavi sürecinde ilaç uygulaması ile oluşturulabilen gen değişiklikleri birçok farklı türde meydana gelmektedir. Bu gen değişiklikleri yalnızca bazı tümör türlerini taşıyan hastaları çok sınırlı olarak temsil etmektedir. Bu durum kanser tedavisinde biyobelirteç odaklı klinik araştırmalarda kritik sınırlılıklara neden olmaktadır. Kanser tedavisinde klinikte karşılaşılan sınırlılıklar kapsamında tümör heterojenitesi, kullanılan tedavi ajanına karşı kazanılmış direnç ve bağışıklık kontrol kısıtlılığı yer almaktadır. Tedavi sürecinde bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin kullanılmasıyla sağ kalım süresinin uzatılması güncel tedavi stratejileri arasında yer almakta olup yalnızca sınırlı sayıda hastada sonuç vermiştir. Bu tedavi ile fayda sağlanan hastalarda tanı ve terapi için seçim ve optimizasyonu öngörme özelliğine sahip herhangi bir belirteç henüz rapor edilmemiştir. Kanser terapisinde hücre içi kanser yolaklarını hedeflemek gibi yeni yaklaşımlar, birçok kanser türünde sağ kalımı iyi yönde etkilese de klinikte etkili tedavi sonucu alınabilmesi için aşılması gereken sınırlılıklar ve zorluklar bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler** – Kanser Terapisi, İlaç Geliştirme, İmmünoterapi, Akciğer Kanseri, İmmünonkoloji

### I. GİRİŞ

Dünyada ciddi sağlık sorunları arasında en yüksek sıralarda olan kanser hastalığının insidansı her geçen gün daha da çok artmaktadır. Global demografik özellikler değerlendirildiğinde önümüzdeki yıllarda da dünya genelinde kanser insidansının artacağı öngörülmektedir. İki yıl içerisinde kanser vakalarının yılda 20 milyon üzerine çıkması beklenmektedir. Daha eski kanser vakası verileri değerlendirildiğinde 2012 yılında 14.1 milyon yeni kanser vakasının kaydedilmiş olduğu ve 8.2 milyon kanser nedeni mortalite olduğu rapor edilmiştir [1]. Dünya geneline kıyasla Avrupa'da en sık teşhis edilen kanser türleri kolorektal, akciğer, meme ve prostat kanserleridir [2]. Dünya genelinde de akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite bakımından ölüm

nedenlerinin en ön sırasında olmaya devam etmektedir [1]. Daha önceki yıllara kıyasla son yıllarda gerçekleşen moleküler ve tümör biyolojisinde kaydedilen ilerleme ve bilgi artışı meydana geldiğinden bu durum günümüzdeki kanser terapisi paradigmalarında ciddi değişikliklere yol açmıştır.

Kanser terapisinde ilk zamanlarda histomorfolojik özellikler ve köken aldığı organlar baz alınarak sınıflandırma ve tedavi aşamaları gerçekleştirilmekteydi. Daha yeni dönemlere bakıldığında ise kanser tedavisinde yeni nesil ilaçlar ve metal bazlı kemoterapötiklerin kullanımı yer almaya başlamıştır. Schiller ve ark. (2002) ileri seviye küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı konulmuş hastalara yeni 3. Nesil ilaçlar ile kombine olarak 4 farklı platin bazlı

kemoterapötik kullanımının hastalarda sağ kalımı iyileştirdiğini raporlamışlardır [3].

Bu sonuç yalnızca akciğer kanserini ele almış olsa da hasta seçimi yapılmadan uygulanmış olan kemoterapi nedenli sitotoksitenin daha genel çapta bir terapötik plato sergilediğini ortaya koymuştur. Buna ilaveten, bu çalışmalar sonucunda yeni tedavi seçeneği olarak moleküler hedefli tedavilerin geliştirilmesi ve molekül bazındaki değişikliklerin ele alınarak terapi seçeneğinin belirlenmesine ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir. Bu gereksinim baz alınarak günümüze dek kanser terapisi için tümör moleküler profilinin çıkarılmasına yönelik teknolojik gerekliliklerin eldesi ve prognozda faydalı moleküler hedeflerin belirlenmesi stratejileri geliştirilerek kullanılmıştır. Bu süreçte gerçekleştirilen çalışmalar ve terapi etkinliğini artırıcı yöntem ve ajan bulmaya yönelik çabalar kanser terapisi için devrim olarak nitelendirilebilecek olan kişiselleştirilmiş tedavilerin farklı tümör türlerinde özel genom anormalliklerinin bulunduğu alt türlere uygun hale getirilmesi ve tümör mikro çevresi bileşenleri ve de bağışıklık sistemini ile antitümör bağışıklığının hedeflenmesi işlemleri ortaya çıkmıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda bu derlemede günümüzde mevcut olan kanser tedavisinde immünoterapinin güncel sınırlılıkları ve anlatılan süreçlerde karşılaşılan zorlukların detayları tartışılmıştır.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

Derlemede yöntem olarak kanser tedavisi ve ilgili sınırlılıkları içeren referansların incelenip değerlendirilmesi kullanılmıştır. Araştırma sonucunda elde edilen referanslar klinik uygulamaya uygunluk bakımından değerlendirilerek seçilmiştir. Bu kapsamda son 10 yılın bilgilerini ve bulgularını sunan güncel makale ve derlemelerden faydalanılmıştır. Derleme kapsamında uluslararası geçerliliği yüksek etki değerine sahip dergilerde yapılan yayınlara öncelik tanınmış olup güncel bilgi içeren diğer yayın grupları da ele alınmıştır.

## III. BULGULAR

### A. Kanser İmmünoterapisi

Günümüzde kanser terapisi için immün modülasyon tümör oluşumunda ana süreç olarak değerlendirilmektedir. Kanser türlerinde tümörün birçok farklı tipi immünojeniktir [4]. Başlangıç

aşamasında, malign transformasyon ile gen mutasyonuna bağlı bağışıklık sistemince tanınabilen, tümörle ilişkili antijenler ya da neoepitoplara oluşturulmaktadır. Bu süreçte adaptif, tümör antijenine özgü T hücresi cevapları oluşturularak kanser hücreleri eradike edilmektedir [4-6]. Bağışıklık yanıtının bu türü bağışıklık döngüsü olarak bilinmektedir. Buna ilaveten, bağışıklık sistemi sorunsuz olsa da bağışıklık döngüsünden tümörlerin kurtulabildiği bilgisi mevcuttur. Bu şekilde gerçekleşen tümör eliminasyonu henüz tamamlanmamış iken kanser hücresi çevrelerinde değişikliğe yol açılmakta ve immün kaçış gerçekleşmekte, sonuç olarak da tümör gelişim aşamasının ilerlemesine neden olmaktadır [4, 7]. Temel kanser hücresi özelliklerinden biri olarak literatürde yer alan immün kaçış [8] ve bunun benzer mekanizmaların baskılanmasını hedef alan çalışmalar kanser tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Kanser hücreleri bağışıklık döngüsünü baskılayıcı ağlar oluşturarak bozabilmektedir. Bu bozulma kapsamında tümörler, tümöre reaktif T hücrelerinin trafiğini ya da tümör retiküler sisteminin T hücresi çaprazlanmasını etkileyerek engellemektedir. Sağlıklı endotel T hücrelerinin fiziksel bariyeri olup aynı zamanda da anjiyojenik ve bağışıklık baskılayıcı faktörlerin üretilmesi yoluyla aktif bir immünsüpressördür. Kanser hücreleri her aşamada olabildiği gibi bağışıklık saldırısı ve reddinin son aşamasında da antijen tanımayı engelleyerek bağışıklık döngüsünden kaçabilmektedir. Buarada izlenen stratejilere örnek olarak, T hücrelerinde apoptoz sinyallerinin ya da immün toleransı tetikleyen zar reseptörlerinin upregüle olması verilebilmektedir [8, 9].

İmmünoterapide en uygun hedefler olarak T hücresi aktivasyonunu modüle eden, lenf düğümü T hücrelerini ile dendritik hücrelerin sinapsını regüle eden T hücresi aktivasyonu aşamalarında bağışıklık baskılayıcı inhibitör kontrol noktası moleküllerine ilaveten T hücreleri ve tümör yatağındaki tümör hücreleri arasında oluşan immün reddin modülasyonu gösterilmektedir. Bu hedefleri baskılayan birçok ajan mevcuttur. Monoklonal antikolar, sitotoksik T lenfosit antijen-4'ü ve PD-1/L1 reseptörlerini engelleyen ajanlardan olup birçok farklı tümör türünde klinik fayda sağlanmasına neden olmuştur. Bu antikolar mevcut kemoterapi ve hedefli tedaviye zıt olarak kalıcı ve uzun süreli sağ kalımda etkili

bulunmuştur. Özellikle PD-1/L1 blokörleri melanom, KHDAK, renal kanser katı tümörlerinde fayda sağlamıştır [10, 11]. Bu tür uygulamaya klinik örnek olarak nivolumab uygulaması KHDAK tedavisinde uzun vadeli sağkalımı desteklemiştir. Klinik örnekte, önceden tedavi görmüş olan skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarına nivolumab ya da dosetaksel uygulamalarının kıyaslanması verilmiştir. Nivolumab ile tedavi edilen hastalarda sağkalım 3 ay iyileşmiş, 1 yıllık sağkalım ise %42 olarak rapor edilmiştir. Skuamöz hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarına nivolumab uygulaması da sağkalımda iyileşme gerçekleştiğini doğrulamıştır fakat uzun süreli sağkalımda bu ajanın sağkalımı desteklemediği ortaya konulmuştur. Bu durum paradigmanın değişiklik gösterdiğinin vurgulanmıştır.

Bununla birlikte PD-1/L1 blokörleri klasik kemoterapi ajanlarına kıyasla efektif sitotoksikite profili oluşturmuştur [11]. Bu ajanlarla ilgili bağışıklık sistemi sorunları göreceli olarak daha yaygın olmasına rağmen hafif ve kontrol edilebilir olarak rapor edilmişlerdir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerine ilaveten, pasif veya aktif immünoterapiler de geliştirilmiştir. Aktif immünoterapide yanıt, konak T hücresi aracılı tümör saldırganı gerçekleştirmektedir. Pasif veya adaptif T hücre tedavileri ise içsel antitümör saldırı oluşturmak suretiyle fayda sağlamaktadır [12]. İmmün sistemi aktivatör kontrol noktası reseptörlerine karşı uyaran anti-CD137 ve anti-CD40 gibi antikörler geliştirilmiş olup klinikte test aşamasında yer alan umut vadeci ajanlar olarak rapor edilmektedir [13]. İmmün terapide tümör tedavisine yönelik en sık çalışılan ajanlar kanser aşılardır. Bu aşılardan aktif immünoterapilerdir ve çok sayıda efektif olmayan sonuçlara neden olmaktadır [14, 15]. Birçok tümör tipine yönelik antijen kapsayan hücre bazlı kanser aşılı tedavi açısından umut vadetse de klinik uygulanabilirlikleri birtakım teknik zorlukları barındırmaktadır [16]. Adaptif T hücresi tedavisi ise pasif immünoterapilerde en başarılı antikanser terapileri olarak rapor edilmektedir. Bu hücrelerin klinik uygulamaları akut lenfoblastik lösemide gerçekleştirilmiş ve ileri çalışmalardan sonra etkili kullanılabilecek sonuçlar ortaya konulmuştur [17].

#### SONUÇLAR

Kanser tedavisinde son 20 yılda birçok ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen geliştirilmiş olan

yaklaşımların belirli kanser türlerine yönelik tedavi etkinliği henüz tam başarı oluşturamamıştır. Ayrıca, tek moleküler anormallikleri ve kanser yollarını hedeflemek, kanser tedavisinde sağkalımı iyi yönde etkileyerek başarılı klinik bulgular ortaya koymuştur. Buna ilaveten, sadece tek bir terapötik ajanın kullanılmasıyla veya tek bir yolağı ya da hücresel özelliğin hedef alınmasıyla kanser tedavisinin efektif olmayacağı kanısı doğmuştur. Buradan yola çıkılarak etkin kanser tedavisi için farklı moleküler değişikliklere ya da kanser semptomlarına yönelik birçok ilacın kombinasyon şeklinde kullanılması umut verici bir terapötik strateji olarak öngörülmüştür. İmmünoterapide PD-1/L1 blokörlerinin kullanımı farklı ilaç kombinasyonları için dayanak oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu kombinasyonlarda immünoterapilerin kombinasyonları ya da farklı antikanser ajanlarla immünoterapötik kombinasyonları kullanılabilir. Bu kombinasyonların klinik sınırlılıklarının azaltılabilmesi açısından toksisite, erken teşhis ve yönetim gibi parametrelerin göz önünde bulundurulması belirleyici özellik taşımaktadır. Buna ilaveten, hassas onkolojide kişiselleştirilmiş kombinasyon stratejilerinin hem ana zorluk teşkil edebileceği hem de umut vadeden stratejiler olacağı düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, 136(5) (2015) E359-E386.
- [2] J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J.W.W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012, European Journal of Cancer 49(6) (2013) 1374-1403.
- [3] J.H. Schiller, D. Harrington, C.P. Belani, C. Langer, A. Sandler, J. Krook, J. Zhu, D.H. Johnson, Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, 346(2) (2002) 92-98.
- [4] R.D. Schreiber, L.J. Old, M.J. Smyth, Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion, 331(6024) (2011) 1565-1570.
- [5] E. Tartour, L. Zitvogel, Lung cancer: potential targets for immunotherapy, The Lancet Respiratory Medicine 1(7) (2013) 551-563.
- [6] J. Galon, H.K. Angell, D. Bedognetti, F.M. Marincola, The continuum of cancer immunosurveillance:

- prognostic, predictive, and mechanistic signatures, *Immunity* 39(1) (2013) 11-26.
- [7] G.T. Motz, G. Coukos, Deciphering and reversing tumor immune suppression, *Immunity* 39(1) (2013) 61-73.
- [8] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell* 144(5) (2011) 646-674.
- [9] D.S. Chen, I. Mellman, Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, *immunity* 39(1) (2013) 1-10.
- [10] A. Ribas, Releasing the brakes on cancer immunotherapy, *N Engl J Med* 373(16) (2015) 1490-1492.
- [11] B. Homet Moreno, A. Ribas, Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers, *British Journal of Cancer* 112(9) (2015) 1421-1427.
- [12] L. Galluzzi, E. Vacchelli, J.M. Bravo-San Pedro, A. Buqué, L. Senovilla, E.E. Baracco, N. Bloy, F. Castoldi, J.P. Abastado, P. Agostinis, R.N. Apte, F. Aranda, M. Ayyoub, P. Beckhove, J.Y. Blay, L. Bracci, A. Caignard, C. Castelli, F. Cavallo, E. Celis, V. Cerundolo, A. Clayton, M.P. Colombo, L. Coussens, M.V. Dhodapkar, A.M. Eggermont, D.T. Fearon, W.H. Fridman, J. Fučíková, D.I. Gabilovich, J. Galon, A. Garg, F. Ghiringhelli, G. Giaccone, E. Gilboa, S. Gnjatic, A. Hoos, A. Hosmalin, D. Jäger, P. Kalinski, K. Kärre, O. Kepp, R. Kiessling, J.M. Kirkwood, E. Klein, A. Knuth, C.E. Lewis, R. Liblau, M.T. Lotze, E. Lugli, J.P. Mach, F. Mattei, D. Mavilio, I. Melero, C.J. Melief, E.A. Mittendorf, L. Moretta, A. Odunsi, H. Okada, A.K. Palucka, M.E. Peter, K.J. Pienta, A. Porgador, G.C. Prendergast, G.A. Rabinovich, N.P. Restifo, N. Rizvi, C. Sautès-Fridman, H. Schreiber, B. Seliger, H. Shiku, B. Silva-Santos, M.J. Smyth, D.E. Speiser, R. Spisek, P.K. Srivastava, J.E. Talmadge, E. Tartour, S.H. Van Der Burg, B.J. Van Den Eynde, R. Vile, H. Wagner, J.S. Weber, T.L. Whiteside, J.D. Wolchok, L. Zitvogel, W. Zou, G. Kroemer, Classification of current anticancer immunotherapies, *Oncotarget* 5(24) (2014) 12472-508.
- [13] I. Melero, A.M. Grimaldi, J.L. Perez-Gracia, P.A. Ascierto, Clinical Development of Immunostimulatory Monoclonal Antibodies and Opportunities for Combination, *Clinical Cancer Research* 19(5) (2013) 997-1008.
- [14] J.F. Vansteenkiste, B. Cho, T. Vanakesa, T. De Pas, M. Zielinski, M.S. Kim, J. Jassem, M. Yoshimura, J. Dahabreh, H. Nakayama, L. Havel, H. Kondo, T. Mitsudomi, K. Zarogoulidis, O.A. Gladkov, B. Spiessens, V. Brichard, C. Debruyne, P. Therasse, N. Altorki, 11730 - Magrit, a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study to Assess the Efficacy of the Recline-A3 + As15 Cancer Immunotherapeutic As Adjuvant Therapy in Patients with Resected Mage-A3-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc), *Annals of Oncology* 25 (2014) iv409.
- [15] C. Butts, M.A. Socinski, P.L. Mitchell, N. Thatcher, L. Havel, M. Krzakowski, S. Nawrocki, T.-E. Ciuleanu, L. Bosquée, J.M. Trigo, Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial, *The lancet oncology* 15(1) (2014) 59-68.
- [16] I. Melero, G. Gaudernack, W. Gerritsen, C. Huber, G. Parmiani, S. Scholl, N. Thatcher, J. Wagstaff, C. Zielinski, I. Faulkner, H. Mellstedt, Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials, *Nature Reviews Clinical Oncology* 11(9) (2014) 509-524.
- [17] C.H. June, S.R. Riddell, T.N. Schumacher, Adoptive cellular therapy: A race to the finish line, *7(280)* (2015) 280ps7-280ps7.