

AKCİĞER KANSERLERİNDE MOLEKÜLER ONKOLOJİK HEDEFE YÖNELTİLMİŞ TEDAVİLER

Aytuğ ÜNER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Akciğer kanserlerinde moleküler patolojik mekanizmalar çözüldükçe, bu yeni alandaki tedavi seçenekleri artmakta ve özellikle ilerlemiş evrelerdeki klasik tedavilerle sağlanan yararlanımın düşüklüğü bu yeni tedavilerin önünü açmaktadır. İmmünoterapiler ile özellikle hücrel immünitede T-lenfositlerin, tümör antijenlerini daha iyi tanımlayabilmesi ve tümörü yok etmeye yönlendirilmeleri hedef alınmaktadır. Akciğer kanserleri ve bir çok solid tümörde var olan tümör antijenleri kendilerine karşı geliştirilen antikorlar ve antikorlara bağlanan sitotoksik ajanlarla, kendi içinde buldukları tümör dokularının yok edilmesi yolunu açmaktadırlar. Antisens tedavilerle onkogen ürünü proteinlerin yapımı, "antisens oligodeoksiribonükleotid" (ASODN) moleküllerinin mesajcı-RNA'ya yapıştırılması sayesinde engellenmekte, antianjiyogenik tedavilerle tümörün oksijenasyonu için gereken anjiyogenik proses inhibitör ajanlarla durdurulmaya çalışılmaktadır. Tümörün metastaz yaparken geçmesi gereken aşamalardan en önemlisi olan ekstrasellüler matriksin yıkımının ise, yıkım enzimlerinin inhibitörleriyle durdurulma çabaları sürdürülmektedir. Gerek tümör oluşumu, gerekse prognozun kötülüğünü sağlayan hücre içi proteinlerinin oluşumunun hücre sinyal iletimi aşamasında önlerinin kesilmesi diğer bir ümit vaat eden tedavi seçeneği olmaktadır. Bu derlemede tüm bu mekanizmalar olduğunca özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, hedeflenmiş tedavi, moleküler biyoloji

(Solunum 2003;5:167-172)

SUMMARY

Molecular Oncology Targeted Therapies for Lung Cancer

As we understand more of the pathological mechanisms in lung cancer, therapeutic implications of molecular biology draws more attention. Failure of conventional therapies to provide reasonable benefit especially in advanced stages of lung cancer makes new treatment modalities progress more quickly. Immunotherapy aims to have the T-lymphocytes recognize tumor antigens and destroy them. Most of the solid tumors and lung cancer cells are provided with tumor antigens that can be attacked with antibodies and cytotoxic agents binding to those antibodies. This leads to a therapeutic option where tumor cells can be destroyed. With antisense therapy, oncogen derived protein production is inhibited by the adhesion of 'antisense oligodeoxyribonucleotide (ASODN)' to mRNA. Antiangiogenic therapy prevents angiogenic process via inhibiting the blood supply. Extracellular matrix degradation is one of the important mechanisms of metastasis development. Studies on the inhibitors of degradation enzymes are still continuing. Another promising therapeutic option is blocking intracellular proteins that are responsible for tumor progression and poor survival during signal transduction. In this review the possible therapeutic options regarding molecular oncology are summarized.

Key words: Lung cancer, molecular biology, targeted therapy

(Solunum 2003;5:167-172)

İmmünoterapiler

Akciğer kanserlerinde ileri evrelerde, yeni geliştirilen kemoterapötik ilaçlara rağmen tedavide yaşam uzatılmasına ve şifaya yönelik büyük adımlar halen

atılamamıştır. Bu olumsuz görünüm akciğer kanserli hastalarda gerek multimodal tedavide gerekse tek başına kemoterapi tedavisinde yeni arayış ve çabaları sonuçlamaktadır. Böylesi bir arayışta kanserin ve

dolayısıyla akciğer kanserlerinin moleküler fizyopatolojilerine inilmesi, bu alanda kansere karşı geçerli olacak moleküler onkolojik ve immunoterapi yaklaşımlarının benimsenmesine yol açmıştır. Tümör dokularının kendi antijenlerini eksprese etmeleri, onların immun sistem tarafından tanınarak, tümör hücrelerinin parçalanması yoluyla tümör reddi olabileceği fikrinin doğmasına yol açmıştır. İmmun yanıt kısaca, antijen-sunan hücrelerdeki (ASH) MHC (major histokompatibilite kompleks) oluşuna yerleşmiş küçük bir peptid antijenine T-hücre reseptörlerinin bağlanmasıyla ortaya çıkan reaksiyonlar zinciri olarak tanımlanabilir. Endojen antijenler "class I MHC" molekülleri aracılığıyla T hücrelere sunulurken, eksojen antijenler ASH (makrofajlar, dendritik hücreler, B-lenfositler.vb.) ile "class II MHC" molekülleri yoluyla T hücrelere sunulurlar. Burada MHC kompleksi polimorfik yapısıyla daha iyi peptid bağlayabildiği için vazgeçilmez eleman olmaktadır. Antijen sunulmasıyla verilen stimulus T- hücre klonu çoğalması ve yanıtı için yeterli değildir, ikincil olarak antijen non-spesifik bir ek stimulus da gerekmektedir⁽¹⁾.

Bu ek stimulus ASH'de T-hücre reseptörleri tarafından tanınan bir takım moleküllerle gerçekleşir. Bunlardan en tanınanı makrofajlar, dendritik hücreler, B-lenfositler tarafından eksprese edilen B7-1 yüzey proteini olup, T hücrelerdeki CD28 ve CTLA4 reseptörlerine bağlanarak CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasına yol açar. Aynı reseptörlere bağlanan B7-2 ve benzeyen başka bir proteinin de varlığından söz edilmektedir. CD28 ve CTLA4 reseptörlerinin arasındaki fonksiyonel farklılık bilinmemektedir^(2,3). CD28 aracılığı ile IL-2 mRNA stabilizasyonu ve ardından IL-2 üretimi gelir. Böylece T hücre reseptörleri yoluyla antijene karşı yanıt gerçekleşmiş olur. B7 proteini ve kostimulasyonu yokluğunda antijenik T hücre uyarılmasının neticesinin klonal anerji ve ölüm olacağı ileri sürülmektedir⁽¹⁾. Tümöre karşı immun yanıt için tümör direkt antijen sunabilmeli ya da ASH tarafından tümör hücreleri ölümünden sonra da antijenleri indirekt olarak T hücrelerine verilebilmelidir. Tümör antijene sahip olsa da bu antijenin doğru sunulmaması o tümöre karşı anerjiyi sonuçlayacaktır. B7-1 (-) olan tümörlerin B7-1 aktarımı yolu ile, B7-1 (+) tümörlerle birlikte T hücre kaynaklı immun yanıtlara uğratılması kabul gören modellerden birisidir^(4,5).

Sitokinlerinde kostimulatör olarak T hücre aktivasyonu yoluyla immun yanıtı destek verdiği bilinmektedir. Dranoff ve arkadaşları⁽⁶⁾ IL-1, 2, 4, 5, 6, GM-CSF, (gamma) interferon, intrasellüler adezyon molekülü, TNF ve CD2 sitokinlerini B16 melanoma hücreleri üzerinde deneyerek immunojeniteyi artırdıklarını

göstermişlerdir. GM-CSF'nin CD8+ T lenfositleri içeren spesifik ve uzun süreli immun yanıt oluşturan en kuvvetli etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Rosenberg ve arkadaşları⁽⁷⁾, insan melanomalarında tümör infiltre eden spesifik lenfositleri IL-2 ve TNF genlerini aktararak hücre kültüründe pasajlamışlar ve hastalara geri vermişlerdir. Bu adaptif immunoterapi yöntemi yarar sağlarken benzer çalışmalar over kanserinde de denenmiştir⁽⁷⁻⁹⁾.

Bu çalışmalar küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine de yönelmiş ve rezeke edilmiş olgularda Ratto ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ TILs (tümörü infiltre eden lenfositler) ve IL-2 kullanarak adaptif immunoterapi uygulamışlardır. Standart tedavi koluyula adaptif immunoterapinin karşılaştırıldığı bu randomize çalışmada evre II olgularda yarar bulunamazken evre III olgularda standart tedaviye göre anlamlı olarak lokal nükslerde azalma olmuştur. İspatlanması gereken bir konu olan bu alanda yarar var gibi gözükmemekte ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^(10,11). Faz I ve II çalışmalarda immunoterapi lehine ve aleyhine sonuçların varlığı bu alanda büyük randomize çalışmaların yanısıra meta-analizlerde ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yapılmış olan bir meta-analizde⁽¹²⁾ penisillin işlemi görmüş Streptococcus pyogenes liyofilize preparatı olan OK-432 (Picibanil) kullanılan rezeke edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli 11 randomize çalışma ve 1520 hasta ele alınmıştır. Kemoterapiye karşı immunokemoterapinin karşılaştırıldığı bu değerlendirmede 5 yıllık sağ kalımlar immunoterapinin eklendiği hastalarda % 51.2 olurken tek başına kemoterapide bu oran % 43.7'de kalmıştır (p = 0.001).

Antikor Tedavileri

Onkolojide tümör antijenlerinin varlığı bunlara karşı geliştirilen antikorların tedavide kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda akciğer kanserlerinde de bulunan özgün antijenlere karşı geliştirilen özgün antikorların difteri toksini, risin gibi toksinlerle konjuge edilmesi ve tedavide uygulanmaları gerçekleştirilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde eksprese olan NCAM (neural-cell adhesion molecule) antijenine karşı geliştirilen N901 antikoru risin ile konjuge edilmiş ve N901'in tümör hücre yüzeylerinde bu antijeni tanınmasından yararlanılarak, yaygın hastalıkta Faz I çalışmalarda denenmiştir. N901-bR immunotoksini N901 monoklonal antikoru ve risin toksininin konjugasyonundan oluşur. N901, bir NCAM izoformu olan NKH1 antijenini tanıyan ve ona bağlanan yüksek afinitede bir monoklonal antikordur. Risin A ve B zincirlerinden oluşan kuvvetli bir toksin olup, B zinciri hücre membranına bağlanıp A zincirini içeri sokar. A

zinciri ribozomlara bağlanıp onları inaktive eder. Protein sentezi duran hücre ölür. Kimyasal olarak B zincirinin N901 yapıştırılarak bloklanması normal hücreleri hasardan korur, oluşan preparat N901-bR olup NKH-1 eksprese eden hücrelere bağlanır ve yok eder. Yapılan bir Faz I çalışmada⁽¹⁵⁾ daha önce kemoterapi ve radyoterapi almış küçük hücreli akciğer kanserli 21 hastada N901-bR 5 g/kg/günx 7 gün ile 40g/kg/günx 7 gün dozları arasında denenmiş, doz limitleyici toksisitenin kapiller sızıntı sendromu olduğu görülmüştür. Kilo kazancı, ödem, respiratuar yetmezlik, hipotansiyon bulgularıyla gözlenen kapiller sızıntı sendromu toksisitesine karşın, çalışmada yalnızca bir hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir. Sonuç çok iyi gözükmemesine rağmen bu çalışma hedefe yöneltilmiş antikör-toksin konjugatı (immunotoksin) tedavilerine bir basamak oluşturmuştur. Benzer yoldan yürüyen başka bir çalışmada⁽¹⁶⁾, streptavidin-Protein A (ST-PA) füzyon proteini ile anti-NCAM monoklonal antikoru (Mab) kompleksi oluşturularak küçük hücreli akciğer kanseri hücre dizinlerine “biotinylated beta-galactosidase” transferi yapılmıştır. Çalışmada bu trasferin sitotoksositeye yol açtığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada⁽¹⁷⁾ süper antijenler kullanımı denenmiştir. Süper antijenler antijen sunan hücrelerdeki “MHC class II” T-hücre reseptörlerine bağlanarak T hücreleri çok iyi uyaran moleküllerdir. Süper antijenlerin füzyon yoluyla hedeflenmiş tümoral antijenlere bağlanması antikör yoluyla sağlandıktan sonra oluşan antikör- hedeflenmiş süper antijen kompleksine T-hücre saldırısı ve hücre yok edilişi kaçınılmazdır. Çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre dizinlerinde bir monoklonal antikörün Fab molekülü 5T4 onkofetal antijenine (bir çok solid tümörde eksprese olan süper antijen) füzyon edilerek bir süper antijen-antikör kompleksi oluşturulmuştur. Bu rekombinant ürün 5T4FabV13-SEA(D227A) olup 5T4 antijeni eksprese eden küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre dizinlerinde hedef antijene bağlanarak T-hücre kaynaklı hücre yıkımını sağlamaktadır. Fare peritonunda oluşturulan tümör modelinde Calu-1 (küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre dizini) içeren kanser kitlesini IV yolla tekrarlanan verililer sonrasında önemli ölçüde azaltmıştır.

Antisens Tedaviler

Akciğer kanserlerinde onkogenler hakkındaki bilgilerin artması ile bunların kanseri oluşturmada, devam ettirmede, metastazları yaratmada ve prognozu etkilemedeki rolleri de aydınlanmaktadır. Bu bilgilerin artması ile onkogenlerin ekspresyonunu azaltma veya geri döndürme (downregulation) işlemleri devreye girmiştir. Hedef onkogendeki RNA kopyalarına

sekanslara uygun sentetik oluşturulmuş bir zincirin yapıştırılması mesajcı RNA'nın proteinlere okunmasını bozar. Sonuçta onkogen'in negatif fonksiyonu olan etkin proteinin yapımı engellenmiş olur. RNA üzerine gönderilen bu sentetik moleküllere “antisens oligodeoksiribonükleotidler” (ASODN) , uygulanan yöntemede antisens uygulama adı verilmektedir⁽¹⁸⁾. Sonuçta onkogen'in kanser lehine olan fonksiyonu bloklanmış olur. Temel bir örnek K-ras genine insan akciğer kanseri hücre dizinlerinde bir retroviral vektörü ile yapılan müdahaledir⁽¹⁹⁾. Teknik olarak transgen ekspresyonunu tümör hücrelerinde % 95 oranında izleyebilmek için 5-7 uygulama yapmak gerekmektedir. ASODN ile insan akciğer kanserlerinde müdahale edilecek noktalardan bazıları c-myc, Bcl-2 ve p53 genlerine ait mesajcı RNA'lardır. Tekniğin gelişmesiyle çok değişik yönlerde ilerleyen çabalar ortaya çıkmıştır. Akciğer kanserlerinde ilaç ve radyoterapi rezistansından sorumlu gen ve proteinlerine, tümörlerin büyümesi ve metastazından sorumlu gen ve proteinlerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada⁽²⁰⁾ “insulin-like growth factor (IGF)-I” ve IGF-IR'nin (IGF reseptörü), antisens veya dominant negatif plasmid transfeksiyonu ile tümör oluşumu baskılanmış ve var olan tümörde gerileme olmuştur. Başka bir çalışmada⁽²¹⁾ 2'-O-methoxyethyl-modified Hus1 antisens oligoribonükleotidleri, insan H1299 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre dizinlerine lipofektin taşıyıcısı kullanılarak verilmiştir. Hus1 fonksiyonu henüz tam anlaşılammıştır. Ama Rad ailesi genlerden, Rad1 ve Rad9 ile ilgili olduğu, DNA hasarı veya replike olamayan DNA'ya karşı düzeltici yönde hareket eden hücre içi sikluslarının kontrol noktasında yer aldığı düşünülmektedir. İşlemden sonra ilginç olarak Hus1 antisens uygulaması yapılan hücre dizinlerinde sisplatin sensitivitesinin arttığı, rezistansın azaldığı gözlenmiştir. Literatür gözden geçirildiğinde antisens uygulamaların son yıllara kadar kanser hücre dizinlerinden, fare implantasyonu tümör dokularındaki uygulamalardan öteye gitmediği izlenmektedir. Ama gelecekte direkt insan uygulamaları kaçınılmaz gözükmektedir.

Antianjiogenezis Tedaviler

Neovaskülarizasyon, diğer adı ile anjiogenezis dar anlamda kanser olmayan insan dokularında da izlenen ve çoğu zaman beslenmesi bozuk dokularda istenen bir olgudur. Ne yazık ki, bu olgunun gerçekleştiği alan temelde kanser dokularıdır. Tümör büyümesi ile birlikte artan oksijenasyon ve nütrasyon, daha doğrusu kanlanma ihtiyacı anjiogenez prosedürü ile sağlanır. İşte bu noktada tümöre müdahale ve anjiogenez inhibisyonu etkili bir kanser tedavi seçeneği gibi gözükmektedir. KIN-841

(2-nitroimidazole 1-acetylhydroxamate) bir 2-nitroimidazol derivesi olup, hipoksik hücrelere kolayca girer ve hipoksik sitotoksin olarak etkisini gösterir. Yapılan deneysel bir çalışmada⁽²²⁾ Lewis akciğer kanseri (3LL) hücre dizinlerinde KIN-841'in normoksik hücrelere karşı hipoksik hücrelerde daha etkili bir anjiogenez inhibisyonu (5 kat) yaptığı gözlenmiştir. Bir endotelial hücre-spesifik adezyon molekülü olan vasküler endotelial-kaderin (VE-cad) damar yapılanmasında etkili bir moleküldür. Buna karşı geliştirilen monoklonal antikor (BV13) ile yapılan deneysel çalışmada⁽²³⁾ sistemik BV13 uygulaması (fare deneyi) Lewis akciğer veya insan A431 epidermoid tümörlerinde ve Lewis akciğer metastazlarında anjiogenez inhibisyonu yoluyla tümör gerilemesine yol açmıştır. Anjiogenez'in multifaktöriyel kompleks bir prosedür olduğu, bu nedenle tek bir ajanla müdahalenin yetersiz kalabileceğini düşündüren bir çalışmada⁽²⁴⁾ nitrik oksid sentetaz (NOS2), siklooksijenaz-2 (COX2), ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) protein seviyelerinin anjiogenez ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmaların ışığında antianjiogenez ilaçlarla akciğer ve diğer organ tümörlerine direkt müdahale çok uzak gözükmemektedir. Sorunun kaynağı, kanserin oluşumu ve sürmesinde hücrel aktiviterin kompleks bir yapıda oluşu ve tümöre birçok basamakta müdahale gereğinde ve zorluğunda yatmaktadır.

Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri

Tümör oluşumundan metastaz safhasına geçildiğinde tümör hücrelerinin karşılarına çıkan ekstrasellüler matriks (ESM) ile kontakt kurmaları ve etraflarındaki dokusal bariyerleri kırmaları gerekmektedir. İlk kırılması gereken bariyer, bazal membranlar olup yapılarında tip IV kollajen, laminin ve heparan sülfat yer alır. Fibronektin ve vitronektin bazal membranlar etrafında yer alan büyük moleküllerdir. Metastaz başlarken tip IV kollajenin yıkımı önemli bir basamak olarak gözükmektedir⁽¹⁸⁾. ESM yıkımı onu oluşturan komponentlerin yapımı, bu komponentlerin proteazlarla yıkımı, proteazların inhibisyonu eşliğinde dinamik bir proses olarak sürdürülür. İki proteaz ailesi, plasminojen aktivatör (PA) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) ESM yıkımında önem kazanmıştır. Proenzim plazminojen ESM'de doku-PA (d-PA) ya da ürokinaz tip-PA (ü-PA) aktif plazminini oluşturmak üzere ayrışır. Plazmin aktifleşince fibronektin, laminin, fibrin ve tip IV kollajen'i parçalar. ü-PA aktif proteoliz prosesinde hücrelerden de proaktif formda salınır. Bilinen PA inhibitörleri PA inhibitör-1 (PAI-1), PAI-2, proteaz neksin ve a-2 antiplazmindir. Doku dengesi PA ve inhibitörleri arasındaki denge ile sağlanır. Kanserli dokularda dengenin bozulduğu yüksek d-PA

ve/veya ü-PA seviyeleriyle ortaya çıkmaktadır ve bu durum metastazın habercisidir⁽²⁵⁾.

Matriks metalloproteinazlar (MMP) genel olarak interstisyel kollajenazlar, stromelizinler ve jelatinazlar (tip IV kollajenazlar) olarak 3 subgrupta toplanan ve tüm ESM'yi parçalayan 11 enzimden oluşurlar. Kanser dokularında özellikle MMP-1 (tip 1 kollajenaz), MMP-3 (stromelizin) ve MMP-9 (tip IV kollajenaz/jelatinaz) invazyondan sorumlu olarak dikkati çeker. Sonuçta kemik, deri, interstisyel doku kollajenleri ve bazal membranlardaki non-fibriler kollajenler olan laminin ve fibronektin yıkılırlar⁽²⁶⁾. Burada da MMP ile inhibitörleri arasında kritik bir denge homeostazis'i sürdürür. a-2 makroglobülin serumdaki genel bir inhibitör olarak bilinirken, metalloproteinazların doku inhibitörleri (MPDI) özel inhibitörler olarak yer almaktadır. MPDI-1 metastaz supresör gen ürünü olarak hareket etmektedir. MPDI-2 geniş manada MMP inhibisyonu yaparken, MPDI-3 hücrelerden salgılanmayıp direkt ESM'de yer alan bir inhibitördür^(18,27,28).

MPDI'leri büyük molekül olma ve antijenik özellikleri nedeni ile ideal antineoplastik ajan değillerdir⁽²⁶⁾. Marimastat (BB-2516) ilk geliştirilen matriks metalloproteinaz inhibitörüdür (MMPI), Faz I ve II çalışmalarda iyi tolere edilen, kas ve eklem ağrıları yapabilen, günde 2 kez 50 mg. üzerindeki dozlarda etkili olabilen, % 58 civarında hasta yanıtları elde edilen bir ajandır. Kolorektal, over ve prostat kanserlerinde kullanılmış olup, pankreas, küçük hücreli akciğer kanseri ve mide kanserlerinde denemeler devam etmektedir⁽²⁹⁾. Fakat küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası marimastat kullanımı ile ilgili olarak yapılan yeni bir Faz III randomize çalışmada yaşam sürelerine katkı olmaması hayal kırıklığı yaratmıştır^(30,31). Çalışmada indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon ve parsiyel remisyon sağlanan 532 hasta plasebo ile randomize edilmiş, toraksa sınırlı ve yaygın hastalar ele alınmıştır. Medyan progresse kadar geçen süre marimastat alanlarda 4.3 ay, plasebo'da 4.4 ay bulunmuştur. Keza medyan yaşam süreleri marimastat alanlarda 9.3 ay, plasebo alanlarda 9.7 ay olarak saptanmıştır. Marimastat dışında diğer MMPI'leri ile çalışmalar devam etmekte, prinomastat, solimastat, BMS 275291, metastat ve neovastat bu çalışmalarda kullanılmaktadır⁽³²⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 4 çalışma kapanmış, özellikle 3 'ü erken kapanmış ve küçük hücreli yanı sıra küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde de başarısız sonuçlar alınmıştır. Beş çalışmanın sonuçları açıklanmamıştır. Akciğer kanserlerinde MMPI preparatları şimdilik ümit verecek gibi gözükmemektedir⁽³³⁾.

Hücre İçi Sinyal İletim İnhibitörleri: Ras ve Farnezil Transferaz İnhibitörleri

Ras onkogeninin mutasyonları akciğer kanserlerinde, özellikle adenokanser histolojilerinde dikkati çekmektedir. Ras onkogeninin yalnızca kanseri başlatmakta değil, kötü prognozu yaratmada da önemli olduğunu düşündüren bulgular vardır. Bunun aksine bu konuda önemli olmadığını bildiren çalışmaların da olması Ras üzerindeki bilinmezliği sürdürmektedir^(34,35). Ras proteini hücre içinde inaktif formda dururken, protein farnezilasyonu sonrası aktif hale geçerek hücre membranına bağlanır. Bu sayede farnezil transferaz inhibitörlerinin (FTI) antikanser tedavide kullanılabilecek ajanlar olduğu fikri oluşmuştur. Gerçekten de FTI'nin Ras aktivasyon oluşumunu önleyerek etkili olabileceği görülmüştür, ilginç olarak yalnızca Ras mutasyonları olan dokularda değil, Ras mutasyonları olmayan hücre dizinlerinde de etkinlik izlenmiştir. Örneğin küçük hücreli akciğer kanserlerinde Ras mutasyonları sık değildir, ama FTI'nin küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre dizinlerindeki etkilerine yakın etkinlik görülmektedir. FTI ile gerek akciğer kanseri hücre dizinlerinde gerekse fare akciğer kanseri modellerinde etkinlik izlenmiştir⁽³⁶⁻³⁸⁾. İki FTI, R115777 (zamestra) ve SCH66336 (lonafarnib) ile çalışmalar, tek başına, kemoterapi ile kombine 2-3 haftalık ya da 4-6 haftalık oral uygulamalar tarzında sürdürülmektedir. Genel olarak toksisiteler periferik nöropati, diyare ve karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır. Lonafarnib ile ek olarak myelosupresyon dikkati çekmektedir. R115777 kullanılan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tek başına ya da dosetaksel ile kombine alınan ümit vaat eden sonuçlar üzerine yüksek risk grubundaki (30 paket yılı sigara içimi, balgamda atipik bulgular) hastalarda plasebo ile karşılaştırmalı kemoprevensiyon çalışmaları planmaktadır^(39,40). SCH66336 (lonafarnib) ile M.D Anderson Kanser Merkezinde nüks etmiş ya da tedaviye dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde Faz I/II çalışmalar paklitaksel ile kombine denenmektedir. Bir Faz II çalışmada önceden taksan içeren rejimleri kullanmış hastalar tedaviye alınmış, % 50'yi aşan klinik yanıtlar elde edilmiştir. FTI grubu ilaçlarla oral uygulamanın kolaylığında göz önüne alınırsa, çalışmaların genişleyerek devam edeceği kaçınılmaz gözükmektedir^(41,42).

KAYNAKLAR

1. Guinan E, Gribben J, Boussiotis V, ve ark. Pivotal role of the B7:CD28 pathway in transplantation tolerance and tumor immunity. *Blood* 1994;84:3261-3282.
2. Freeman G, Jg G., Boussiotis V, ve ark. Cloning of B7-2 : a CTLA4 counter-receptor that costimulates human T cell proliferation. *Science* 1993;262:909-911.
3. Freeman G, Borriello F, Hodes R, ve ark. Murine B7-2, an alternative CTLA4 counter-receptor that costimulates T cell proliferation and interleukin 2 production. *J Exp Med* 1993; 178:2185-2192.
4. Townsend S, Allison J. Tumor rejection after direct costimulation of CD8+ T cells by B7- transfected melanoma cells. *Science* 1993;259:368-370.
5. Nabel G, Chang A, Nabel E, ve ark. Immunotherapy for cancer by direct gene transfer into tumors. *Hum Gene Ther* 1994;5: 57-77.
6. Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, ve ark. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3539-3543.
7. Rosenberg S, Anderson W, Blaese R, ve ark. Immunization of cancer patients using autologous cancer cells modified by the insertion of the gene for interleukin-2. *Hum Gene Ther* 1992;3:75-90.
8. Dillman R, Oldham R, Barth N, ve ark. Continuous interleukin-2 and tumor infiltrating lymphocytes as treatment of advanced melanoma. A national biotherapy study group trial. *Cancer* 1991;68:1-8.
9. Aoki Y, Takakuwa K, Kodama S, ve ark. Use of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes alone or in combination with cisplatin-containing chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991;51:1934-1939.
10. Ratto G, Zino P, Mirabelli, ve ark. A randomized trial of adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 versus standart therapy in the postoperative treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996;78:244-251.
11. Karp D, Atkins M. Adoptive immunotherapy for nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996;78:195-198.
12. Sakamoto J, Teramukai S, Watanabe Y, ve ark. Japanese Meta-Analysis Group in Cancer; in: Japanese Society of Strategies for Cancer Research and Therapy. Meta-analysis of adjuvant immunochemotherapy using OK-432 in patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Immunother* 2001;24:250-256.
13. Lynch T. Immunotoxin therapy of small cell lung cancer. N901-blocked ricin for relapsed small-cell lung cancer. *Chest* 1993;103:436-439.
14. Epstein C, Lynch T, Shefner J, ve ark. Use of the immunotoxin N901-blocked ricin in patients with small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 1994;8 (suppl):57-59.
15. Lynch T, Lambert J, Coral F, ve ark. Immunotoxin therapy of small-cell lung cancer. A Phase I study of N901-blocked ricin. *J Clin Oncol* 1997;15:723-734.
16. Yu A, Choi J, Ohno K, ve ark. Specific cell targeting for

- delivery of toxins into small-cell lung cancer using a streptavidin fusion protein complex. *DNA Cell Biol* 2000;19:383-388.
17. Forsberg G, Ohlsson L, Brodin T, ve ark. Therapy of human non-small-cell lung carcinoma using antibody targeting of a modified superantigen. *Br J Cancer* 2001;6;85:129-136.
 18. Salgia R, Skarin AT. Molecular and Cellular Biological Abnormalities in Lung Cancer and the Potential for Novel Therapeutics. In: Skarin AT ed. *Multimodality treatment of lung cancer. Lung Biology in Health and Disease*. New York-Basel Marcel Dekker, Inc 2000;40:3-25.
 19. Zhang Y, Mukhopadhyay T, Donehower L, ve ark. Retroviral vector-mediated transduction of K-ras antisense RNA into human lung cancer cells inhibits expression of the malignant phenotype. *Hum Gene Ther* 1993;4:451-460.
 20. Lee CT, Park KH, Adachi Y, ve ark. Recombinant adenoviruses expressing dominant negative insulin-like growth factor-I receptor demonstrate antitumor effects on lung cancer. *Cancer Gene Ther* 2003;10:57-63.
 21. Kinzel B, Hall J, Natt F, ve ark. Downregulation of Hus1 by antisense oligonucleotides enhances the sensitivity of human lung carcinoma cells to cisplatin. *Cancer* 2002;94:1808-1814.
 22. Shimamura M, Nagasawa H, Ashino H, ve ark. A novel hypoxia-dependent 2-nitroimidazole KIN-841 inhibits tumour-specific angiogenesis by blocking production of angiogenic factors. *Br J Cancer* 2003;88:307-313.
 23. Liao F, Li Y, O'Connor W, ve ark. Monoclonal antibody to vascular endothelial-cadherin is a potent inhibitor of angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *Cancer Res* 2000;15;60:6805-6810.
 24. Marrogi AJ, Travis WD, Welsh JA, ve ark. Nitric oxide synthase, cyclooxygenase 2, and vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:4739-4744.
 25. Thorgeirsson U, Lindsay C, Cottam D, ve ark. Tumour invasion, proteolysis, and angiogenesis. *J Neuro-Oncol* 1994;18:89-103.
 26. Brown P, Giavazzi P. Matrix metalloproteinase inhibition : a review of anti-tumour activity. *Ann Oncol* 1995;6:967-974.
 27. Ponton A, Coulombe B, Skup D. Decreased expression of tissue inhibitor of metalloproteinases in metastatic tumor cells leading to increased levels of collagenase activity. *Cancer Res* 1991;51:2138-2143.
 28. Staskus P, Masiarz F, Pallanck L, ve ark. The 21kDa protein is a transformation-sensitive metalloproteinase inhibitor in chicken fibroblasts. *J Biol Chem* 1991;266:449-454.
 29. Steward WP. Marimastat (BB2516): current status of development. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S56-60.
 30. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L, ve ark. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 15;20:4434-4439.
 31. Coudert B. Marimastat may not improve survival over placebo following induction therapy for small-cell lung cancer. Abstracted from: Shepherd F, Giaccone G, Seymour L, ve ark. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4434-4439. *Cancer Treat Rev* 2003;29:127-129.
 32. Brown PD. Ongoing trials with matrix metalloproteinase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2167-2177.
 33. Bonomi P. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in lung cancer. *Semin Oncol* 2002;29 (Suppl 4):78-86.
 34. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, ve ark. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565.
 35. Schiller JH, Adak S, Feins RH, ve ark. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592. A laboratory ancillary study on an Eastern Cooperative Oncology Group prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:448-457.
 36. Kohl NE, Mosser SD, deSolms SJ, ve ark. Selective inhibition of ras-dependent transformation by a farnesyltransferase inhibitor. *Science* 1993;260:1934-1937.
 37. Sepp-Lorenzino L, Ma Z, Rands R, ve ark. A peptidomimetic inhibitor of farnesyl:protein transferase blocks the anchorage-dependent and -independent growth of human tumor cell lines. *Cancer Res* 1995;55:5302-5309.
 38. Lantry LE, Zhang Z, Yao R, ve ark. Effect of farnesyltransferase inhibitor FTI-276 on established lung adenomas from A/J mice induced by 4- (methylnitrosamino)-1- (3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis* 2000;21:113-116.
 39. Zujewski J, Horak ID, Bol CJ, ve ark. Phase I and pharmacokinetic study of farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:927-941.
 40. Awada A, Gil T, De Valeriola D, ve ark. A phase I, clinical and pharmacokinetic trial of Zarnestra (farnesyl transferase inhibitor, R115777) and docetaxel: A promising combination in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2001;7:3774s (abstr).
 41. Khuri FR, Glisson BS, Meyers ML, ve ark. Phase I study of farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 with paclitaxel in solid tumours: dose finding, pharmacokinetics, efficacy/safety. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:205a (abstr).
 42. Kim ES, Glisson BS, Hong WK, ve ark. A phase I/II study of farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 with paclitaxel in patients with solid tumors: dose finding, pharmacokinetics, efficacy/safety. *Proc Am Soc Cancer Res* 2001;42:488 (abstr. 2629).