

## **TÜRKDERM**

**Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi**  
**Yıl:2001 Cilt:35 Sayı:4**

### **Deri Tümörlerinin Tedavisindeki Son Durum ve Geleceğe Yönelik Yorumlar**

Prof.Dr. Agop Kotoğyan  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

#### **Sitokinler**

Melanomlar, T-hücreli lenfomalar, B-hücreli lenfomalar, yassı hücreli karsinomlar, bazal hücreli karsinomlar ve Merkel hücreli karsinomların çeşitli tedavi şekilleri sitokinlerle tedavi esasına dayanır. Bu tedavi ise sitokin değişimi, indüksiyonu, transfeksiyon ve konstrüksiyonundan oluşur.

Dermatolojik onkolojideki sitokinlere bağlı tedavinin kullanım alanı günümüzde melanom ve T-hücreli lenfoma ile sınırlanmış olmakla beraber, diğer deri tümörlerinde de çok yönlü araştırmalar yapılmaktadır.

#### **Melanom**

İnterferon-a'nın (IFN-a) etki yelpazesi, hücre farklılaşmasının regülasyonu, tümör hücrelerinin çoğalmasının engellenmesi, proinflamatuvar immün modülasyonu ve antianjiogenezi içine alır. Melanomun adjuvan tedavisinde IFN-a, uzun rezidivsiz dönemler ile sonuçlanmıştır. Bu, IFN-a'nın hem düşük ve orta dozdaki, hem de yüksek dozdaki uygulamalarında geçerlidir. Düşük doz IFN-a uygulamaları, yüksek doz kullanımının anlamlı bir farklılık yaratmadığını göstermiştir. Ancak toksisitenin anlamlı derecede artması ise, yüksek doz tedavisinin tekrar incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Günümüze kadar uygulanmış doz çizelgeleri ile, iyileşme yatkınlığı olan ancak gözle görülür bir düzelmeye ulaşamadığı dönemler gözlenmiştir. Dozaj sorununun yanı sıra, sürvi ve nüksetmeden geçirilen dönemler kriter olarak alındığında, değerlendirilmesi gereken parametrelerden biri de uygulama süresidir. Tedavi görmüş olan hastalarda, tedavi sonrası nüksetme sıklığı kontrol grubu ile benzerlikler gösterdiğinden, günümüzde daha uzun süreli IFN-a uygulamaları tercih edilmektedir. Uygulama şekli olarak, subkutan uygulama daha öncelikli olsa da intravenöz uygulama da deneme aşamasındadır. Bunun haricinde indüksiyon fazı klinik incelemeye ihtiyaç duymaktadır ki buna sebep olarak, bu zamana kadar IFN reseptörü artışı ve buna bağlı terapötik etkideki olası artıştan sadece laboratuvar verilerinin sorumlu tutulması gösterilmektedir. IFN-a'nın gelecek olan retard formu ile, tedavi aşamasında, etki göz önüne alınarak karşılaştırma yapılabilecektir.

IL-2 günümüze kadar IFN-a ile kombine halde kullanılmış, ancak adjuvan tedavide monoterapötik olarak kullanılmamış ve de karşılaştırılmamıştır. IL-2'nin kullanımındaki temel dayanak melanomun IV. evresindedir. Antitümöral etkisi, T-

lenfositlerin, NK hücrelerinin ve makrofajların ve hatta diğer sitokinlerin (TNF-a, IFN- , IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF) indüksiyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Sayısız randomize denemeler, söz konusu olan etkinin immünokimyasal tedavinin sinerjistik etkisi olduğunu göstermektedir. Konuyla ilgili çok önemli ve dikkate değer veriler Legha tarafından yayınlanmıştır. Araştırmaları kapsamında, DITC, Vindesine ve Cisplatin+IFNa+IL-2'yi metastatik melanom vakalarında kullanmış, vakaların %21'inde tam remisyona hedefine ulaşmıştır ki bu başlangıçta hedeflenenin %60'ına karşılık gelmektedir. Vakaların %10'luk bir kısmı ise 10 yıldan uzun süreli bir tam remisyona cevabı vermişlerdir (n=12). Günümüzde bu sonuçların değerlendirilmesine yönelik olarak sürdürülen randomize çalışmalar yeterli açıklayıcılığı sağlayamamışlardır. Öyle ki randomize yürütülen 2 prospektif çalışma McClay çizelgesi (BCD ya da Dartmouth çizelgesi) ya da DTIC, Cisplatin ve Tamoxifen'i IL-2 ve IFN-a ile ve onlarsız karşılaştırmış, fakat immünokimyasal kombinasyonun faydası anlamında bir sonuca ulaşamamışlardır.

Uygulama şeklinin intravasküler mi subkutan mı olması gerektiği, infüzyonun kısa süreli ya da sürekli bir infüzyon şeklinde mi yapılması gerektiği ya da sıralı bir pompa aracılığıyla mı yoksa IL-2 lipozomları şeklinde azalan bir salınım şeklinde mi olması gerektiği konularında kesin bir sonuca varılamamıştır, çünkü randomize yürütülen prospektif çalışmalara dayanan uzun süreli değerlendirmeler yoktur. Tolere edilebilir yan etkileri göz önüne alınarak, subkutan uygulamaya yönelik bir eğilim oluşmuştur. Sistemik uygulamaya ek olarak intratekal, lokal intratümöral ve periosseal uygulamalar da mümkündür. Oldukça dikkate değer ve yan etkisi az olan bir uygulama şekli de IL-2'nin inhalasyonuna dayanmaktadır ki hedef yüzdesi pilot uygulamalarda önemle üstünde durulması gereken bir kriter olarak kabul görmüştür.

Aşılamalar IL-2 için ikinci bir dayanak noktası teşkil etmektedir. Sıçan modelleri ve faz I deneylerinde, melanom hücrelerine karşı de novo ya da amplifike gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu ve ölçülebilen tümör regresyonları ortaya çıkarılmıştır.

Antitümöral tedavide çok ümit vadeden bir sitokin ise IL-12'dir. IL-12, tümör modellerinde gelişim engelleyici olarak etkili olurken, IFN- yapımını arttırmakta, T ve NK hücrelerinin sitolitik aktivasyonu ve proliferasyonunu güçlendirmekte ve tümör anjiyogenezini engellemektedir. Bu etki mekanizmaları ve IL-12 ile iyileştirilmiş antijen tanımlaması in vitro olarak ve melanoma karşı incelenmiş ve ispatlanmıştır. Hayvan modellerinde IL-12 ile tümör harabiyeti yanında bir koruyucu immünite de sağlanmıştır.

IL-12'nin çözünür halinin yanında IL-12'nin yavaş salındığı mikrosferlerle de çalışılmaktadır. Bu mikrosferler sıçan modellerinde subkutan melanom metastazlarının tedavisine yönelik olarak başarıyla uygulanmaktadır. Yürütülen çalışmalarda tümör hastalarına dozaj belirleme, toksisite araştırması ve terapötik sonuçları belirleme amacıyla yönelik olarak IL-12 injekte edilmiştir. On melanom hastasına 1., 8. ve 15. günlerde 4 hafta süreyle 0.5 ug/kg rekombinan insan IL-12 verilmiştir. Gripal semptomlar yanında transaminaz (6/10) ve trigliserid (8/10) seviyelerinde bir yükselme kaydedilmiştir. Klinik olarak hedeflenen yüzdeler ise tıpkı IL-12 transfüze edilmiş otolog melanom hücrelerinin aşılmasına yönelik faz I deneylerinde olduğu gibi yetersiz olmuştur. Tüm bunlara rağmen IL-12 ile indüklenmiş, immünolojik ve indüklenmeyen arttırılmış tümör savunması, tedavi

optimizasyonu için, özellikle de sitokin kombinasyonu anlamında önemli bir temel oluşturmaktadır. Sonuçlar, yol gösterici olmalarına rağmen, hala prelinik aşamada değerlendirilmektedirler. IL-12'ye eklenen G-CSF ise sıçanlarda karşımıza potansiyel antitümöral faktör olarak çıkmaktadır ki buradaki olası sebep makrofaj azot oksit üretiminin ve sitotoksitenin uyarılmasıdır. In vitro veriler, IL-12'nin IL-2, IL-15, IL-18 ya da GM-CSF ile kombinasyonunun antitümöral etkide artış ile sonuçlandığını ispatlamaktadır. Aşırı aktivasyon durumlarında, dozajdaki azaltmanın yan etkilerde de bir azalma ile sonuçlanması olasıdır.

GM-CSF, kök hücrelerinin monositer hücrelere, daha sonra da dendritik hücrelere farklılaşmasından sorumludur. Dendritik hücreler ise, tümör antijen sunumu ve T-hücre aracılı immün yanıt için temel oluşturmaktadır. Antijen sunumu esas alındığında, GM-CSF ya aşılama ya da melanom hücrelerine, özellikle de faz I çalışmalarda transfüze edilmiştir. IFN-a ve/veya IL-2 kombinasyonları ise hala deneme aşamasındadır. Akciğer karsinomlarında ise GM-CSF aerosol olarak da kullanılmaktadır.

Antiproliferatif ve immünomodülatör etkilerinden dolayı, IFN-b ve IFN- melanom tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek risk melanom hastalarında (Breslow>1.5mm) IFN-b'nin kullanımının olası yararını gösterme amaçlı randomize çalışmalar yürütülmektedir. Kutan, subkutan, lenfatik ve kemik metastazı için bir tedavi seçeneği de lokal IFN-a injeksiyonudur. Buna karşın bugüne kadar olan tedavi denemelerinin ne bir avantajı söz konusu olmuş ne de IFN-a ile hafiflemiş bir hastalık dönemi geçirilmesi yönünde bir yararı olmuştur. IFN- için önemli bir endikasyon ise TNF-a ve melfalan ile kombine ekstremiter perfüzyonudur. IFN 'nın immünizasyon amacına yönelik daha farklı kombinasyonları ise deneme aşamasındadır.

Bir Th2 sitokini olan IL-4, fonksiyonel olarak inaktif durumdaki T öncü hücrelerinin aktivasyonuna ve dolayısıyla da fare melanom modelinde olduğu gibi tümöre özgü T-hücrelerinin gelişimine öncü olmaktadır. IL-4 tarafından indüklenmiş, tümör antijenlerini hedef alan T-hücre cevabı, IL-4 geni transfüze edilmiş allojenik melanom hücreli hastalarda gösterilmiştir. Rekombinan insan IL-4 injeksiyonları bir faz II çalışmasında şu şekilde denenmiştir: 34 hastada, 1-28. günlerde, 5ug/kg/gün subkutan IL-4 ve bir sonraki siklus öncesinde 7 gün dinlenme. Bu çalışma, %3'lük bir iyileşme oranı ve ortalama yaşam süresindeki belirgin iyileşmenin olmaması (6 ay), IL-4 kullanımının tedavide yer bulabilmesi için yeterli olmadığını göstermiştir. Bunlara ek olarak karaciğer değerlerinin yükselmesi, bulantı, kusma, ishal, halsizlik, yorgunluk, ödem, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, ateş, nöbet gibi yan etkileri de söz konusudur. Tümör hücre gelişiminin engellenmesinde olduğu gibi büyük ümitler vadeden laboratuvar verileri bu durumda önemlerini yitmişlerdir, öyle ki IL-4 melanomun klinikteki tedavisinde anlamını kaybetmiştir. Bundan sonra düşünülmesi ve üzerinde durulması gereken de yeni uygulamalar ve kombinasyonlar olmalıdır.

Bir tümör tedavisi için önem taşıyan işlevler, IL-7 ile harekete geçirilebilen, sitotoksik T-hücreleri ve NK hücrelerinin çoğalması, monosit ve makrofajların aktivasyonu ve melanom hücreleri üzerinde ICAM regülasyonu şeklindedir. Bu amaçla da çeşitli deneyler yapılmış ancak bir sonuç elde edilememiştir. Bu çalışmalara örnek olması amacıyla da, bir araştırmada sitokinle indüklenmiş NK hücrelerine IL-7 transfeksiyonu yapılmış ve bu transfeksiyonun melanom hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bir faz I çalışmada, IL-7 transfüze edilmiş otolog melanom hücreleri 10 tümör hastasına

uygulanmıştır. Hastaların 4 tanesinde stabil hastalık gelişimi gözlenirken, 2 tanesinde mikst yanıt elde edilmiştir. tümör hücrelerinin artmış sitolizi bu her iki hasta grubunda hedeflendiği gibi in vitro olarak da ispatlanabilmektedir.

TNF-a tümör tedavisine yönelik lokal bir terapötiktir. Melanomda terapötik temel dayanak ekstremite perfüzyonudur. Melfalan ve IFN- ile kombinasyon hedeflenen oranların üzerine çıkılmasını sağlamıştır. TNF-a için söz konusu olan bu etkinin sebebi olarak tümör hücrelerinden ayrılmış olan bir sitokin olan endotelial monosit aktive edici polipeptid (EMAP II) gösterilmektedir. EMAP II tümör hücrelerinin TNF-a'ya hassasiyetinin artmasına neden olurken, bu trombojen zincirin sonucu tümör ile yakın ilişkili hemorajik bir nekroz olarak karşımıza çıkmaktadır. TNF-a'nın kullanımındaki sınırlayıcı faktör ise sistemik uygulamasındaki toksisitedir.

### **Kutanöz T-Hücreli Lenfoma**

Başlangıçtaki yüksek dozdaki IFN-a tedavisi (50 MU) ve buna bağlı gelişen toksisite sonrası daha düşük dozlar uygulanmaya başlanmıştır ancak bu kez de remisyon süresinin yetersizliği sorunu ortaya çıkmıştır. Daha başarılı sonuçlar elde etmek amacıyla IFN-a'nın hem PUVA hem de retinoidler ile kombinasyonları denenmiştir. Prospektif randomize bir çok merkezli çalışmada, kutanöz T-hücreli lenfomaların (evre Ia-IIb) IFN-a ve PUVA ile tedavisinde sadece istatistiksel olarak daha iyi sonuç elde edilmemiş, aksine bu sonuçlara asitesin ve IFN-a'ya oranla daha hızlı, daha çabuk ulaşılmıştır. 1996 yılında başlamış prospektif diğer bir çalışmada, kutanöz T-hücreli lenfoma (evre Ia-IIb) hastalarında PUVA tedavisi PUVA/IFN-a tedavisine karşı incelenmiştir. Günümüzde de devam eden bu çalışmanın ara değerlendirme safhasında IFN-a'nın eklenmesinin iyileşme süresini belirgin olarak kısalttığı ve bu şekilde UVA dozunu azalttığı görülmüştür. Remisyon süresinin nasıl arttırılacağı sorusuna yanıt bulmak için, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalar yürütülmeli ve PUVA+IFN-a kombinasyonlu çalışmalarda elde edilen tam remisyon sonrası IFN-a tek başına kullanılmalıdır.

T-lenfositlerinin sitokin aracılı gelişim stimülasyonu, yeni terapötik imkanların araştırılmasında patofizyolojik olarak oldukça ilginç veriler sunmaktadır. Her ne kadar sonuçlar aksini gösterir olsa da, ip uçları bizi monositer IL-12 üretimi ve IL-12'nin sinyal transdüksiyonundaki bir defekte götürmektedir. IL-12, Th1 hücrelerini farklılaştırmakta ve aktive etmektedir. IL-12 yetersizliği, Th1'e göre Th2 lehine bir dengesizliğe sebep olmaktadır. Sonuç olarak da Th2 sitokin modeli (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) kutanöz T-hücreli lenfoma patojenezinde yer almaktadır. Th1/Th2 oranı IL-12 verilmesi ile dengelenebilmektedir. IL-12 bu amaçla kutanöz T-hücreli lenfomaların faz I çalışmalarında kullanılmıştır. İlginçtir ki retinoidler ve ekstrakorporeal fotoferez, IL-12 üretiminde bir artışa neden olmakta ve IL-12'nin serum seviyesinin normalleşmesini sağlamaktadır.

### **B-Hücreli Lenfoma**

Bacaklardaki büyük hücreli B-lenfoma terapötik bir problem teşkil etmektedir. Diğer B-hücreli lenfomalar ile karşılaştırıldığında, iyileşme oranı daha düşüktür. Bu formda da, tıpkı tekrarlayan B-hücreli lenfoma ve deri dışı bulguları olanlarda olduğu gibi, IL-2 ve IFN $\alpha$  sitokinleri, eksizyon, radyoterapi, fotoferez ve kemoterapiye ek olarak

terapötik bir alternatif sunmaktadır. B-hücreli lenfomanın tedavisine yönelik olarak artan oranda antikor tedavi metodları geliştirilmektedir. Bu metodlarda CD20 antijenine karşı monoklonal antikor mu yoksa bispesifik antikorun mu etkili olduğu araştırılmaktadır. Antikor bağlamaya dayanan tedavi, füzyon proteinlerini de kapsamaktadır. Buna örnek olarak anti-B-hücre Fab segmenti ve IL-2 füzyonu gösterilebilir. Bu maddeler çok işlevli bir sitokinin lokal, güçlendirilmiş bir immün yanıt oluşturmasıyla etkili olmaktadır.

### **Yassı Hücreli ve Bazal Hücreli Karsinom**

Bu tümörlerin tedavisinde sitokinlerin pek bir rolü bulunmamaktadır. Lippmann ve ark.'nın yaptığı çalışmalar sonucunda, inopere yassı hücreli karsinomlarda (YHK) IFN-a'nın 13-cis-retinoik asit (1mg/kg) ile kombinasyonunun ancak %25'lik bir remisyon sağladığı görülmüştür. Chimenti ve ark., bazal hücreli karsinom (BHK) hastalarından oluşan büyük bir hasta grubu üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda, IFN-a'nın peri- ve intralezyonel injeksiyonunda vakaların %67.1'inde tam, %23.6'sında ise kısmi remisyon elde edilmiştir. Diğer çalışmalar da bu verileri doğrular niteliktedir. Ancak çalışmalardaki tedavi sonrası hasta takip süreleri o kadar kısa tutulmuştur ki (<1 yıl), küçük oranlardaki nüksetmeler şüphe ile karşılanırlı olmuştur. BHK'un tedavisinde ise intralezyonel uygulama araştırma amaçlı olarak yer almaktadır.

Bazı olgularda amputasyondan vazgeçilerek, melfalan, TNF-a ve IFN- ile bir hipertermik ekstremitte perfüzyonu düşünülmelidir. Bazı çalışmalarda, melanoma benzer şekilde, hasta grubu küçük olsa da, yüksek başarı yüzdesi elde edilmiştir.

### **Merkel Hücreli Karsinoma**

Tedavisinde en tercih edilen yöntem, primer tümörün eksizyonudur. Bunun yanında genel olarak primer yerleşim alanının radyoterapisi tercih edilmekte ve bu şekilde nüksetme riski oldukça azalmaktadır. Bölgesel lenf bezlerinin radyoterapisinin prognozu ne derece arttırdığı günümüzde bir Fransız çalışmasında araştırılmaktadır. Merkel hücreli karsinomda, sitokinlerin kullanımını opere edilebilen tümörlerde anlam taşımaktadır. Lokal TNF-a injeksiyonlarıyla ya da siklofosfamide GM-CSF eklenmesiyle, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Son günlerde IFN-a'nın subkutan injeksiyonu (3MU 3kez/hafta subkutan) da lokal tekrarlayan Merkel hücreli karsinomda 1 yıllık bir remisyon sağlamıştır.

### **Sonuç**

Özetlersek, sitokinlerin kullanım alanları, işlevleri ve kombinasyonlarına olan duyarlılık nedeniyle son yıllarda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Deneylerdeki tedavi kombinasyonlarının çok yönlülüğü melanom göz önüne alındığında, çok başarılı sonuçlar elde edilmemesine rağmen, kutanöz T-hücreli lenfomada PUVA ve IFN-a'nın kombinasyonları ile sistematik ilerlemeler kaydedilmiştir. Dermatoloji klinikleri, bu gibi tümöral hastalıklarda sitokin tedavisine yönelmek zorundadır.