

KANSER TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER

İnt.Dr. Hakan AKBULUT*
Doç.Dr. Hikmet AKGÜL**

Kanser günümüzde hâlâ en korkutucu hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. Bütün dünyada ölüm nedenleri arasında, dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırayı alan kanser, yaklaşık 4000 yıldan beri bilinen bir hastalıktır. Tıbbın babası olarak bilinen Hippocrates (MÖ 460-377), hastalığın vücut dokularında oluşturduğu değişikliği yengece benzeterek, bu hastalığa yengeç anlamında "kanser" adını vermişti.

Hastalığın çok eskiden beri tanınması ona karşı yapılan tedavi çabalarının da eskiğini göstermektedir. Kanser oluş nedeni ve gelişme mekanizmaları tam olarak bilinemediği için yüzyıllardır etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. İnsanlar bu amansız hastalığa karşı günün şartlarına göre bütün tedavi yollarına başvurmuşlardır. İlk çağlarda kanser için dağlama yapıldı; sonra ameliyatla uru (tümör) alma yoluna gidildi. Bundan sonra yüzyıllar boyunca herhangi bir ilerleme olmadı. Hastalık, kurbanlarının hayatını kesin olarak sona erdirmekteydi.

Halk tababetinde kansere karşı yüzyıllarca çeşitli doğal tedavi yöntemleri de uygulanagelmıştır. Halk arasında uzun süredir deri kanserlerinin tedavisinde kullanılan siçan otu, 19. yüzyılın başlarında kan kanseri olan hastalarda da denenmiştir. Arsenik trioksit (As_2O_3) adı verilen bu madde, yağ, incir gibi şeyler içine karıştırılmak suretiyle asit arseniğin organik maddeleri tahrip edici etkilerinden faydalanılmıştır. Hiç şüphesiz bazen iyi sonuçlar alınmakla birlikte çok vahim zehirlenmeler de olmuştur. Günümüzde de halen halk arasında birtakım bitkiler kanser tedavisi için kullanılmaktadır. Son günlerde popüler olan ve halk arasında bazı cilt kanserlerinin tedavisinde denenmiş olan zakkum bunlardan biridir. Ancak, oldukça zehirli olan bu maddenin ilaç olarak kabul edilebilmesi için uzun araştırmalar ve deneyler yapılması gerekmektedir.

Oldukça toksik (zehirli) olduğu bilinen bu bitkinin özel bir şekilde elde edilen ekstrenin çeşitli kanser vakalarında olumlu sonuçlar verdiğine dair kli-



nik çalışmalar olduğu bildirilmektedir. Bütün bunlara rağmen son 20 yılda tedavi konusunda kaydedilen ilerlemeler kansere karşı artık geçmişteki kadar çaresiz olmayacağımızı gösteriyor.

KANSERLİ HÜCRELER

Vücuttaki bütün hücreler farklılaşmamış tek bir dölllenmiş hücreden meydana gelir. Hayatın ilk birkaç dakikası içinde bu hücreler sadece bölünerek çoalmaya devam ederler. Farklılaşma olayı söz konusu değildir. Sonraki saatler ve günler içinde çoğalma olayı devam ederken, bir yandan da farklılaşma olayı süzgeçler. Sonuçta dokuz ay sonra oluşan yeni bireydeki hücrelerin çoğu farklılaşırken, sadece birkaç hücre tipi hızlı çoğalmasına devam eder. Söz konusu hücresel çoğalma ve farklılaşma büyük ölçüde hücre içi ve dışı maddelerle kontrol edilir. Bu doğal maddelerin birçoğu yakın zamanlarda tanımlanmış ve bunların etki mekanizmaları da anlaşılmaya başlanmıştır. Erişkin bir kişide vücut hücre ve dokularının % 90'ından fazlası farklılaşmış durumdadır ve bunlar sadece çok yavaş bir şekilde çoğalmaktadır. % 10'dan daha az sayıdaki hücreler ise farklılaşmamıştır ve hızlı çoğalmaya devam etmektedir. Ancak bu hücrelerin de çoğu, düzenleyici sinyaller olduğu takdirde farklılaşma kapasitelerini korumaktadırlar. İşte kanser hücreleri de bugünkü bilgimize göre farklılaşma spektrumunun en ucunda yer almaktadır. Hızla çoğalma yeteneğine sahip olan bu hücreler genel olarak vücut hücrelerinden birinin farklılaşmaması veya bu sürecin hatalı olmasından ortaya çıkmaktadır. Bu hücreleri normal hücrelerden ayıran diğer özellikler arasında, kontakt inhibisyonunun kalkması (normalde hücre kültürlerinde birbirine değen hücreler bölünmeyi durdurur; kanserli hücreler birbirlerine değseler de çoalmaya devam ederler), yapısal değişiklikler olması, hücre kültüründe uzun süre yaşayabilme özelliği, büyümeleri için daha az serum gerektirmeleri, yumuşak agarlarda büyüme yeteneğine sahip olmaları, yüzey özelliklerinin değişik olması, kromozom yapılarında anormal-

* H.Ü. Tıp Fakültesi

** A.Ü. Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi



Bağıışıklık sistemimizin aktif hücreleri olan lenfositlerden köken alan kanser hücreleri (lenfoma hücreleri).

likler bulunması ve duyarlı hayvanlara verildiklerinde tümör oluşturabilme özellikleri sayılabilir.

TEDAVİ

Geleneksel olarak cerrahi tedavi, kanser tedavisinin başlıca dayanağı olmuştur. Vücut içinde kendi başına hareket edebilen, bir nevi özerklik kazanmış olan kanser dokusunun vücuttan uzaklaştırılması bu tedavinin esasını teşkil eder. Ancak birçok kanser türlerinde bu mümkün olamamaktadır. Günümüzde kanser cerrahisinde tümörün yayılma yollarını da dikkate alarak yapılan cerrahi tedavilerde büyük başarı sağlanmaktadır. Fakat bütün bunlar erken evreler için geçerlidir. Bugün baş-boyun bölgesi tümörlerinde ve bazı testis tümörlerinde erken evrelerde cerrahi tedaviyle yüzde yüze yakın tedavi şansı olabilmektedir.

Cerrahiye destekleyici olarak kullanılagelen iyonize radyasyon da bugün için kanser tedavisindeki önemini korumaktadır. Primer olarak kanserli dokuya uygulanmak suretiyle radyoterapi (ışın tedavisi), bazı tümör cinslerinde erken evrelerde cerrahiye yakın sonuçlar vermektedir. Yine ilerlemiş vakalarda radyoterapiden palyatif (geçici iyileştirici) olarak yararlanılmaktadır.

Kanser tedavisinde klasik olarak kullanılagelen diğer bir yöntem de ilaç tedavisidir. Genel olarak kemoterapi adı verilen ilaç tedavisi, yakın zamanlara kadar yan etkilerinin fazla olması ve pek özgül olmaması nedeniyle kanser tedavisinde pek rağbet görmemekteydi. Ancak yeni gelişmeler kemoterapiyi kanser tedavisinde ön plana çıkarmış durumdadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, normal hücrelerde varolan doğal düzenleyici maddelerin, kanser

hücrelerinde de bulunduğunu ve farklılaşma ve çoğalma dahil birçok hücreyel olayı kontrol etme yeteneğine sahip olduklarını ortaya çıkarmıştır. Bu veriler günümüzde kanser kemoterapisinde yeni bir yaklaşıma yol açmıştır. Söz konusu yaklaşımda doğal farklılaşma maddeleri, doğal çoğalma maddeleri karşıtı maddeler ve doğal çoğalma maddeleri önleyiciler kullanılması öngörülmektedir.

Kanserli hücrelerde bol miktarda bulunan enzimler ve enzim sistemleri vücuttaki barsak mukozasına hücrelerinde, epidermiste (üst deri), myeloblastlar, lenfoblastlar ve eritroblastlar gibi kemik iliği hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu hücrelerin hepsinin ortak özelliği az farklılaşmış olmaları ve hızlı çoğalmalarıdır. Vücudumuzda bulunan bu hücreler farklılaşma faktörlerine maruz bırakıldıklarında çoğalmalarını yavaşlatarak farklılaşmaya başlamaktadırlar. İşte bu noktadan hareketle kanser hücrelerinin çoğalmalarını yavaşlatarak, farklılaşmalarını sağlama ve böylece onları vücuda daha az zararlı hale getirebilme ümidi doğmuştur.

Son birkaç yıl içinde hücre çoğalma ve farklılaşma olaylarında rol oynayan birçok doğal madde tanımlanmıştır. Bunlar arasında, poliaminler, steroid hormonlar, A vitamini, polipeptid yapılı büyüme ve farklılaşma faktörleri, prostaglandinler, virüsler, forbol esterleri, glikoprotein yapılı hormonlar, interferonlar ve interlökinler sayılabilir. Bunlardan poliaminler ve A vitamini son yıllarda kanser tedavisi için bir ümit olma durumuna gelmiştir.

POLİAMİNLER

Bütün canlı hücrelerde ve biyolojik sıvılarda bulunan küçük yapılı azotlu bileşiklerdir. Vücut hücre-

leri tarafından sentezlenen poliaminlerin bütün normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde çoğalma ve farklılaşmayı düzenlemede anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan dokularında bulunan belli başlı poliaminler cadaverine, putresin, spermidin ve spermin-dir.

Poliamin sentezleyen enzimler ve poliamin miktarı, bütün kanser hücreleri ve dokularında yüksek olarak bulunmaktadır. Kimyasal kanser yapıcı maddelerle yapılan çalışmalar bu maddelerin hücrede yapısal değişiklikler meydana gelmeden önce poliamin seviyelerinde artış olduğunu göstermektedir.

Poliaminler aminoasitlerden üre döngüsü yoluyla sentezlenmektedir. Vücutta bulunan en güçlü poliaminler spermidin ve spermin-dir. Sentez kademelerinde yer alan ornitin dekarboksilaz, putresin, spermidin ve spermin sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olarak rol oynamaktadır. Karaciğer peroksizomlarında asetil transferaz enzimiyle N-asetil spermidine dönüşürler. Kanserli hastaların idrarlarında bu yıkım ürününün yüksek olduğu bulunmuştur.

Poliaminlerin hücre çoğalma ve farklılaşmasını nasıl düzenlediği bugün için tam olarak anlaşılamamıştır. Hızlı çoğalan hücrelerde ornitin dekarboksilaz ve poliamin seviyeleri yavaş büyüyen hücrelerdeki göre daha yüksektir. Yine istirahat halindeki hücrelerin çoğalması uyarıldığında DNA, RNA veya protein sentezinde bir artış olmadan önce ornitin dekarboksilaz aktivitesi ve poliaminlerin arttığı gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar poliaminlerin protein sentez kademelerini hızlandırdığını düşündürmektedir.

Diflorometilornitin (DFMO), ornitin dekarboksilaz enzimini değiştirilemeyecek bir şekilde inhibe eden bir maddedir. Çok sayıda laboratuvarında yapılan çalışmalar, bu madde çoğalan hücrelere verildiğinde, hücre içi poliaminlerinde hızlı bir kayıp olduğunu ve hücre çoğalmasının hızla önlendiğini göstermiştir.

Poliamin sentezinde rol alan enzimlerden biri olan S-adenozil metionin dekarboksilazı (SAM-dekarboksilaz) özgül olarak inhibe eden metilglioksil bis-guanilhidrazon (MGBG) birçok hücre sisteminde poliamin sentezini önlemektedir. MGBG verilmesi, büyüyen hücrelerde spermidin ve spermin seviyelerini hızla düşürerek çoğalmayı önlemekte ve hücrede farklılaşma olayını başlatmaktadır.

Hücre farklılaşmasında tek yol poliaminler değildir. Farklılaşmayı uyaran diğer maddeler arasında, örneğin L6 myeloblast hücreleri için insülin, promyelositler için koloni uyarıcı faktör, meme kanseri hücreleri için estradiol ve melanoma hücreleri için melanosit uyarıcı hormon sayılabilir.

Poliaminlerin etki mekanizmalarına dayanan kanser tedavisinde bugün için poliamin sentezini önleyen maddelerle hücrenin hayat döngüsüne özgül kemoterapötik ilaçlar birlikte kullanılmaktadır. Bu te-

daviden en çok yararlanan kanser türleri arasında, böbrek, kalın barsak, prostat, meme kanseri ve beyin tümörlerinin birçoğu sayılabilir. DFMO ve interferon veya nitroz üre kullanılarak yapılan tedaviler en başarılı olanlardır. Ayrıca kısa süreli DFMO kullanımının da esas olarak hiçbir yan etkisi yoktur. Uzun süreli DFMO kullanımında görülebilecek saç dökülmesi ve kan hücrelerinde azalma gibi yan etkiler ise putresin tedavisiyle kolayca geri dönebilmektedir. MGBG, çok toksik olması ve ciddi yan etkilere yol açması nedeniyle tedavide pek kullanışlı değildir.

A VİTAMİNİ

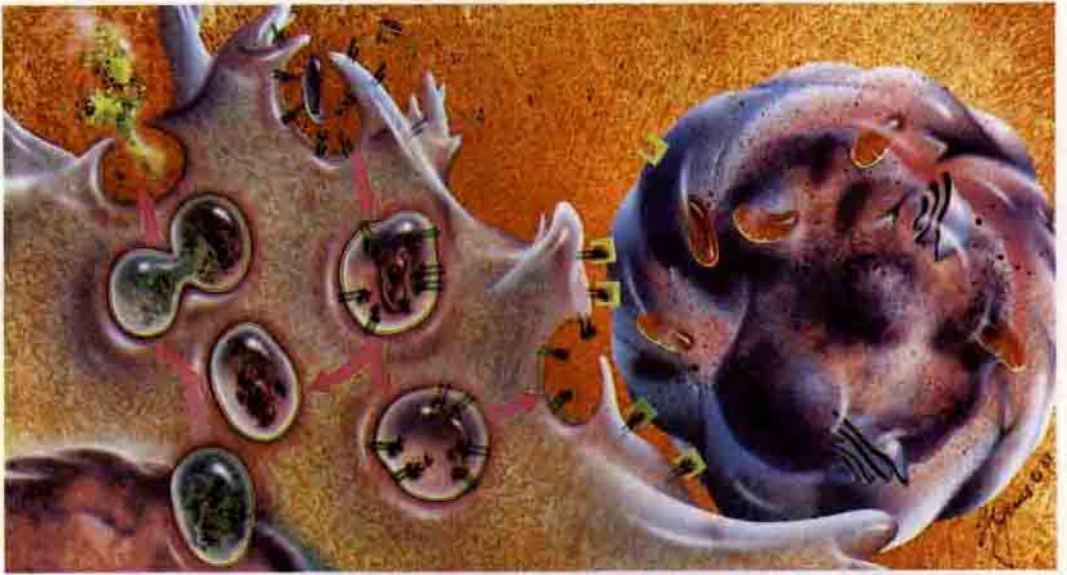
Sebze ve meyvelerde β -karoten ve hayvansal gıdalarda retinol palmitat olarak bulunan A vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Yağlarla birlikte kolayca sindirilir ve karaciğerde retinol palmitat olarak depo edilir. Karaciğerden de gerektiğinde vücudun diğer bölgelerine taşınır. Bu taşınma mekanizması retinol, retinol bağlayan protein, transtiretin ve tiroksinden yapılmıştır. Retinol ve tiroksin hücre içine girerken retinol bağlayıcı protein ve transtiretin dışarıda kalır. Hücre içine giren retinol sitoplazmada bulunan reseptörüne, retinol bağlayan proteine bağlanır. Oluşan yapı, hücre farklılaşmasında rol alan bir çok olayın başlaması ve devamında etkili olur. A vitamini moleküler etkisini bugün için tam olarak bilemiyoruz. Ancak kültür ortamındaki hücrelere A vitamini verildiğinde hücrelerin farklılaşması uyarılmakta ve çoğalması ise önlenmektedir. Dolayısıyla A vitamini poliaminlerle zit etkiye sahip olmaktadır. Kanser hücrelerinde A vitamini üarmış olduğu farklılaşma poliaminler tarafından önlenmektedir. Bu etkisi nedeniyle pek çok A vitamini türevi sentezlenerek denenmeye başlanmıştır. Biyolojik olarak aktif olan başlıca türevleri retinoidlerdir. Bugün için ilaç olarak etkili iki retinoid mevcuttur: 13-cis retinoik asit (isotretinoin) ve etretinate.

A vitamini etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, ornitin dekarboksilaz aktivitesini azalttığı ve dolayısıyla poliamin sentezinde bir azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca steroid hormonlar gibi hücrenin farklılaşma ve çoğalmasında rol alan enzim genleri üzerinde de etkili olabileceği düşünülmüyor.

Günümüzde A vitamini türevleri sedef hastalığı ve akne gibi bazı deri hastalıklarında ve kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Birçok lösemi ve lenfoma tipinin tedavisinde başarıyla kullanılmakta ve bu vakaların çoğunda kanser hücrelerinde farklılaşma olduğu görülmektedir.

BİYOLOJİK MADDELER VE KANSER TEDAVİSİ

Vücudumuzun bağışıklık sistemi (immün sistem), malign (kötü huylu) olayların kontrolünde rol alması



Vücudun esas savunma hücrelerinden olan makrofaj direkt hücre öldürücü görevinin yanı sıra, vucuda yabancı olan maddeleri (antijenleri) işleyerek lenfositlere sunmaktadır.

nedeniyle son 20 yıldır kanser tedavisinde immüno-
lojik yaklaşımlara büyük önem verilmekte ve bu ko-
nuda çok geniş araştırmalar yapılmaktadır. Bağışıklık
sisteminin karmaşık yapısıyla ilgili bilgilerimiz arttıkça
kanser tedavisinde sistemik yaklaşımın bütüncü
bir parçası olarak çok faydalı biyolojik maddelerin
geliştirilmesi ve kullanılması önem kazanmaktadır.

İmmünoterapi adı verilen, bağışıklık sistemi yo-
luyla yapılan bu tedavide, genel olarak immün siste-
mi uyarak kansere karşı vücudun direnç kazan-
masını sağlayan yöntemler uzun süredir kullanılmak-
taydı. Bunlardan klinikte önemli olanları BCG, Cory-
nebacterium parvum ve dinitrochlorobenzen'dir. Ve-
rem aşısı olarak kullanılan BCG aşısı, hücrel ba-
ğışıklık sistemini genel olarak uyarır. Bağışıklık sis-
teminin uyarılmış olması doğal olarak tümörlere karşı
bir direnç oluşturabilecektir. Askaris ve kıl kurdu gi-
bi barsak parazitlerinin tedavisinde kullanılan leva-
mizol ve bir bakteri türü olan Corynebacterium par-
vum da BCG'ye benzer etkilere sahiptir. Dinitrochlo-
robenzen de deriye uygulandığında BCG aşısının
yaptığı reaksiyona benzer gecikmiş tipte aşırı du-
yarlılık reaksiyonu olur. Bu maddenin deri kanser-
lerinin tedavisinde 5-florourasil ile yapılan kemote-
rapiye eşdeğer sonuçlar elde edilmektedir.

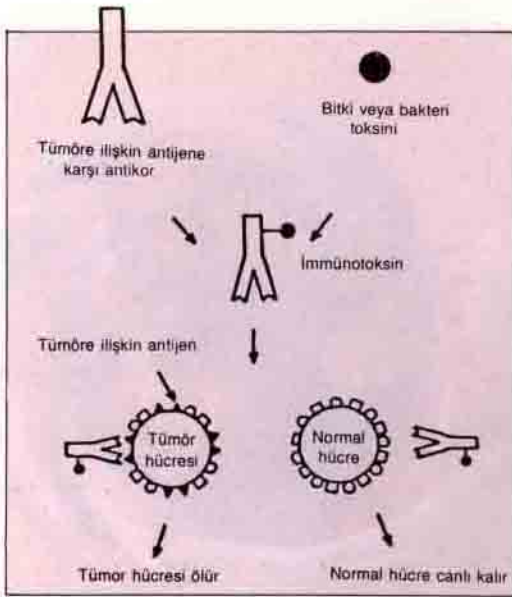
MONOKLONAL ANTİKORLAR ve İMMÜNOTOKSİNLER

Cambridge Üniversitesi'nden Köhler ve Milste-
in 1975 yılında tıpta yeni bir çığır açan monoklonal
antikorları (tek bir antijene karşı antikör) üretmeyi baş-
ardılar. 1984 yılında kendilerine Nobel ödülünü ka-
zandıran bu başarıları kısa sürede tıbbın birçok da-
linda teşhis ve tedavide büyük kolaylıklar sağladı.

Üretimde kullandıkları melezleme tekniği, basitçe ya-
rarlı özelliklere sahip iki farklı hücrenin birleştirilme-
sine (füzyonuna) dayanıyordu. Doku kültüründe hızla
çoğalabilen, fakat arzu edilen bağlanma özellikleri-
ne sahip olmayan monoklonal antikörler üreten kan-
serli kemik iliği hücreleri (myeloma hücreleri) aktif ola-
rak istenen antikoru üreten bağışık bir hayvanın da-
lak lenfositleriyle birleştiriliyor. Sonuçta, istenen özel-
likte monoklonal antikör üretebilen ve adeta bir fab-
rika gibi çalışan melez hücreler elde ediliyor.

Teşhisteki yaygın kullanımının yanı sıra, monok-
lonal antikörlerin en çarpıcı uygulaması tedavi ala-
nında olanıdır. Deneysel çalışmalarda bazı monok-
lonal antikörlerin konağın lenfositleriyle ilişkiye gi-
rerek tümör hücrelerini ortadan kaldırabildikleri 80'li
yılların başlarında anlaşılmıştı. Daha sonra insanlar
üzerinde yapılan çalışmalarda, bazı lenfoma türleri,
melanoma, kalın barsak ve prostat kanserlerinde yüz
güldürücü sonuçlar elde edilmiştir.

Yaklaşık 30 yıldan daha uzun bir süre önce bi-
lim adamları, tümöre özgü antijenlere karşı oluşan
antikörlere çeşitli sitotoksik (hücre öldürücü) mad-
deleri bağlayarak, bunları direkt tümör hücrelerine
yönlendirmeyi ve böylece kanserli hücreleri öldürür-
ken, normal hücreleri bu toksik maddenin etkisinden
kurtarmayı düşünmüşlerdi. Fakat bu ancak monok-
lonal antikörlerin bol miktarda elde edilebilmesiyle
mümkün olabildi. Antikörlere bağlanan toksik mad-
deler arasında bazı kanser ilaçları (örneğin methot-
rexate ve adriamycin), radyoizotoplar (^{131}I veya
 ^{211}At) ve toksinler (difteri toksini, risin, abrin, sapo-
rin vb.) en çok araştırma konusu olanlardır. Bitki ve bak-
teri toksinleri birbirlerine disülfid bağı ile bağlanmış
iki adet polipeptid zinciri içerirler: A ve B zincirleri.



İmmünotoksinlerin seçici antitümör etki prensibi.

B zinciri toksinin hücre yüzeyine tutunmasını sağlarken, A zinciri hücrenin protein sentez mekanizmasını enzimatik olarak durdurur. Tek bir A zinciri molekülünün dahi hücre içine girmesi o hücrenin ölümü için yeterlidir. Birçok bitkinin, risin ve abrin'in A-zincirlerine benzer olarak ökaryot hücre ribozomlarının faaliyetini enzimatik olarak durduran proteinler içerdikleri bulunmuştur. Bu proteinlere ribozom inaktive eden proteinler (RiP) adı verilmektedir.

Antikor molekülüne A-zinciri ve RiP bağlamak suretiyle elde edilen yapıya *immünotoksin* adını veriyoruz. Monoklonal antikorlarla elde edilen özgül immünotoksinler, tümör hücrelerine karşı rahatlıkla kullanılabilir. Örneğin Londra'da Imperial Kansere Araştırma Laboratuvarlarından Thorpe ve arkadaşları sabunotu toksini olan saporini kullanarak elde ettikleri immünotoksinin sadece bir gramının yüzbinde birini farelerin karın içine vererek, lenfoma hücrelerinin % 99,999'unun yok edildiğini göstermişlerdir.

Rekombinant DNA tekniği ile direkt immünotoksin elde etmek de mümkündür. Toksin kodlayan DNA parçasının direkt olarak immünglobulinin (antikor) ağır zincirini sentezleyen genlere bağlanması ile elde edilen rekombinant DNA, uygun hafif zincir genleri ihtiva eden myeloma hücrelerine verildiğinde sonuçta tam bir immünotoksin molekülü sentezleyebilmektedir.

Hayvan çalışmalarında immünotoksinlerin tedavide kullanım potansiyelini azaltabilecek ciddi problemlerle karşılaşmıştır. Esas antikordan daha hızlı vücuttan uzaklaştırılan immünotoksinlerin bir kısmı karaciğer yoluyla atılmaktadır. A ve B zincirleri üzerindeki oligosakkarit yapıların karaciğer hücreleri tarafından tanınabilmeleri nedeniyle söz konu-

su immünotoksinler bu hücrelere zararlı olabilmektedir. Thorpe ve arkadaşları saporin immünotoksini ile yaptıkları çalışmada da hayvanlarda karaciğer harabiyeti olduğunu gözlemişlerdi. Ancak son zamanlarda polipeptid zincirler üzerindeki karbonhidrat yapılar kimyasal olarak değiştirilmek veya enzimatik olarak uzaklaştırılmak suretiyle bu problem halledilmiştir.

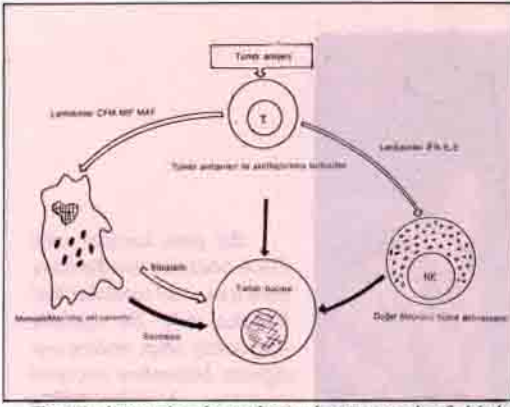
Antikor ile toksin arasındaki disülfid bağının dolayısıyla iken kopması ise diğer bir problemdir. Ayrıca immünotoksinin solid tümörün içine girememesi ve yine immünotoksinlerin normal hücrelerle çapraz reaksiyona girebileceği de gözden uzak tutulmamalıdır.

İmmünotoksinler insanlar üzerinde yeni yeni denenmeye başlandı. Özellikle antimelanoma immünotoksinleriyle ilgili klinik çalışmalar birçok merkezde devam ediyor. Sonuç itibarıyla laboratuvar çalışmaları immünotoksinlerin kanser tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olduğunu gösteriyorsa da, canlılar üzerinde şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları daha az ümit vericidir. Bu konuda yaptığı araştırmalarla tanınan Philip E. Thorpe: "Önümüzdeki birkaç yıl içinde immünotoksinlerin kanser savaşında önemli bir silah olup olmayacağı büyük ölçüde belli olabilecektir" diyor.

LENFOKİNLER ve MONOKİNLER

Lenfositlerin ve monositlerin, antikor ve kompleman komponentleri dışında yaptıkları mediyatör maddelere lenfokinler ve monokinler adı verilmektedir. Bunlar, ilgili hücreler özgül antijenle uyanıldıkları zaman yapılırlar. Yapımları antijenlere bağlı olmakla beraber açığa çıkan mediyatörler spesifik etki göstermeyip genel immünolojik özelliklere sahiptir. Bugün yüze yakın lenfokin olduğu sanılmaktadır. Bu maddeler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi dahil, pek çok hücreyel olayda rol oynarlar. Klinikte önemli olan başlıca lenfokin ve monokinler tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 (IL-1), interferonlar ve interlökin 2 (IL-2)'dir.

TNF ilk defa 1975 yılında Carswell ve Old tarafından BCG ile aşılardan ve endotoksine maruz bırakılan hayvanlarda tümörlerin hemorajik nekroza yol açan bir serum proteinini olarak tanımlanmıştı. Saf olarak elde edilmesi ancak 1985 yılında başarılabildi. Saflaştırılmış insan TNF'ü yaklaşık 157 aminoasit uzunluğunda ve 17 kilodalton ağırlığında glikozil grubu içermeyen bir proteindir. TNF'ünün bizi ilgilendiren en önemli fonksiyonu tümör hücreleri için sitotoksik, yani öldürücü olmasıdır. Farelerde yapılan çalışmalarda pek çok katı tümörde nekroz yaptığı gösterilmiştir. TNF, rekombinant DNA tekniği ile oldukça saf ve bol miktarda elde edilebilmektedir. Sitotoksik etki mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da, protein sentezini önleyen maddelerin varlığında bu faktörün etkilerinin arttığı gösterilmiştir.



Tümör hücrelerine karşı bağışık cevapta lenfokinlerin rolü. Tümör antijenleri ile aktifleştirilmiş T hücreleri, doğal öldürücü hücrelerin etkisini artıran gama interferon, interlökin 2 makrofajları çeken ve aktive eden kemotaktik faktörler (CFM), migrasyon inhibisyon faktörü (MIF), makrofaj aktive edici faktör (MAF) ve lenfotoksin (LT) vb. maddeler salgılayarak tümör hücrelerini doğrudan etkilerler.

INTERLÖKİN 1, yapısal olarak TNF ile yakından ilişkili bir lenfokindir. Her ne kadar sitotoksik bir etkiye sahip olduğu düşünülmüyorsa da, geçtiğimiz yıl saflaştırılmış IL-1'in tümör hücre kültürlerinde direkt öldürücü etkiye sahip olduğu birçok araştırma tarafından gösterilmiştir. Fakat kanser hücreleri üzerindeki bu öldürücü etkisinin yanı sıra, Langerhans adacıklarındaki insülin salgılayan hücrelerde olduğu gibi bazı normal vücut hücreleri üzerinde de öldürücü etkiye sahip olduğu bildirilmektedir.

INTERFERON tedavisi, son yıllarda kanserin ve virüs hastalıklarının tedavisinde en popüler konulardan biridir. İnsan interferonları (IFN) antijenik, biyolojik ve kimyasal özelliklerine ve yapıldıkları hücre türüne göre başlıca üç gruba ayrılır: Alfa interferon (lökosit), beta interferon (fibroblast) ve gama interferon (T hücresi). Interferonlar hücre iskeletiyle etkileşime girip aktin mikofilamanlarının yoğunluğunu artırarak hücre hareketini önler. Ayrıca muhtemelen protein sentezi üzerinde önleyici etkileri ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle de kanser oluşumunu önlerler. Rekombinant DNA teknolojisi ile her üç tip insan interferonunun büyük miktarlarda elde edilebilmelerine karşılık, kanserde interferon tedavisinin pratik uygulanabilirliği hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Günümüzde interferon, bazı lösemi tiplerinde, böbrek kanserlerinde, lenfomalarda (lenf bezleri habis tümörleri), kötü huylu melanomalarda ve diğer bazı tümör cinslerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat IFN tedavisine hastaların az bir kısmı objektif cevap vermektedir. Bu durum hastaların IFN'a duyarlılıklarındaki bireysel farklılıklara bağlı olabileceği gibi, IFN tedavisinden sadece interferonu eksik olanların faydalanmasına da bağlı olabilir.

Interferonun kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanılması bunların tek tek kullanılmalarından çok daha etkilidir. Bu nedenle böbrek kanserlerinin tedavisinde alfa-IFN + vinblastin ve melanoma tedavisinde ise alfa-IFN + dacarbazine (DTIC) kullanılmakta ve oldukça iyi sonuçlar elde edilmektedir.

INTERLÖKİN 2 (IL-2), bağışıklık sisteminin T hücrelerinin antijenle uyarılmalarını takiben salgıladıkları peptid yapılı bir T hücresi büyüme faktörüdür. Salgılandıktan sonra bu moleküle ait reseptörleri taşıyan T hücrelerini uyarak bunların çoğalmalarını sağlarlar. IL-2 esas fonksiyonu olan T hücrelerinin çoğalmasını uyarması yanında, bu hücrelerden salgılanan lenfokinlerin, özellikle gama interferonun, yapımını uyarır. T hücrelerinin dışında ayrıca bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinin, bu arada NK hücreleri (doğal öldürücü hücreler), LAK hücreleri (lenfokinle aktifleştirilmiş öldürücü hücreler) ve B hücrelerinin aktivitelerini artırmaktadır. Geçtiğimiz yıl yapılan bir çalışmada da, IL-2'nin insan makrofajlarının hücre öldürücü aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.

1980'li yılların başlarında ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü araştırmacıları hayvan modellerinde IL-2 ve LAK hücreleri kullanıldığında karaciğer ve akciğerlere yayılmış tümörlerde gerileme olduğunu göstermişlerdi. Yine aynı Enstitü'de birkaç yıl sonra IL-2 ve LAK hücreleri kanserli hastalarda denemeye başlandı. 63 ilerlemiş kanser hastası üzerinde yapılan ilk çalışmada tümörlerde bir gerileme görülmedi. *Adoptif immünoterapi* olarak adlandırılan bu tedavi şeklinde, kanserli hastadan alınan lenfositler dış ortamda IL-2 ile muamele edilerek LAK hücreleri elde edilmekte ve daha sonra bu hücreler IL-2 ile birlikte hastaya geri verilmektedir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nden S.A. Rosenberg ve arkadaşlarının 157 hasta üzerinde yaptıkları son çalışmanın sonuçları da pek yüz güldürücü değildir. Hastaların 49'unda sadece IL-2 kullanılarak 108'inde ise LAK hücreleri ve IL-2 birlikte kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan hastaların en önemli özellikleri hepsinin de ilerlemiş vakalar olmaları ve diğer tedavi yöntemlerinin bunlarda etkisiz kalmasıydı. Fakat çalışmanın sonunda ancak bazı hastalarda tümörün gerilediği gözlemlendi. Memphis Biyolojik Tedavi Enstitüsü'nden Dr. W.H. West ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalar da aşağı yukarı benzer sonuçlar vermiş durumdadır.

"Kanser tedavisinde adoptif immünoterapinin nihai rolü eğer varsa belirlenmelidir. Tıpkı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye olduğu gibi bu tedavi şeklinin de klinikte yaygın olarak kullanılmadan önce daha fazla araştırılması ve geliştirilmesi gerekir" diyor S.A. Rosenberg ve ekliyor: "Bu oluşana kadar bu tedavi şekli sadece seçilmiş vakalarda ve diğer tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda, dikkatli bir şekilde uygulanabilecek deneysel bir yaklaşım olarak düşünülmelidir". □