

## HEDEFE YÖNELİK KANSER TEDAVİSİ VE MONOKLONAL ANTİKORLAR

Fuat H.DEMİRELLİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
fuat.demirelli@gmail.com

### ÖZET

Çeşitli hedef moleküllere yönelik monoklonal antikorlar kanser tedavisinde günümüzün en etkin araçları arasına girmiştir. Yüksek düzeyde seçicilik ve olumlu toksisite profilleri, yüksek maliyetlerine rağmen bu ajanların standart tedaviler içinde yer almalarını sağlamıştır. Hodgkin-dışı lenfoma tedavisinde çıplak (konjuge olmayan) rituximab, radyoizotop ile konjuge tositumomab ve ibritumomab tiuxetan, her-2/neu pozitif meme kanseri tedavisinde trastuzumab yaygın kullanılan tedavi modaliteleridir. Tümör damarlanmasında (neoplastik angiogenezis) kilit rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş bevacizumab daha şimdiden metastatik kolorektal kanserin ilk aşama tedavisinde standart uygulama olarak görülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** antikanser tedavi, monoklonal antikor, rituximab, trastuzumab

### SUMMARY

#### Monoclonal Antibodies for Targeted Cancer Therapy

Monoclonal antibodies targeted against a variety of tumor antigens are playing an increasing role in cancer treatment today. A high degree of selectivity and a favorable toxicity profile renders these agents very attractive despite their high cost. Rituximab and its radioconjugated forms; tositumomab and ibritumomab tiuxetan are widely used in the treatment of virtually all forms of NHL. Trastuzumab, targeting the her-2/neu oncogene on the cell surface, is already standard treatment for her-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. Monoclonal antibody targeting VEGF, a critical mediator of tumor angiogenesis, has already contributed substantially to improve survival of metastatic colorectal cancer patients.

**Keywords:** anticancer treatment, monoclonal antibodies, rituximab, trastuzumab

Yirminci yüzyılın son çeyreğinde hibridoma ve rekombinant DNA teknolojilerinin gelişmesi monoklonal antikorların önce diagnostik amaçlı in-vitro ve ex-vivo kullanımına, bunu izleyerek de hızla tedavi amaçlı klinik kullanıma girmelerine olanak sağlamıştır. Otuz yıl kadar bir süre içinde bir dizi monoklonal antikor çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde standart uygulamaların bir parçası olagelmıştır.

#### Monoklonal antikorların etki mekanizmaları

Monoklonal antikorlar tümorisidal etkilerini bağlandıkları reseptör üzerinden sinyalizasyon, antikora-bağlı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve komplemana bağlı sitotoksiste (CDC) yolu ile gösterirler.

Monoklonal antikorlar hücre yüzeyinde yer alan reseptörleri birbirleriyle bağlantılandırarak aktive edebilme yeteneğine sahiptirler. Bu yolla oluşan sinyalizasyon farklı nitelikte olabilir; örneğin, anti-CD 20 monoklonal antikor

apoptozisi indüklerken, EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) bağlayan antikor doğal ligandların bağlanmasını engelleyerek reseptör blokajına neden olur.

Monoklonal antikorun antijen bağlayan bölümünün diğer ucunda Fc bölgesi yer alır. Çeşitli mononükleer hücreler ve lökositler taşıdıkları Fc reseptörleri aracılığıyla (FcR) böyle antikor ile kaplanmış tümör hücrelerini fagosite ederek ya da öldürücü granüllerini boşaltarak imha ederler. Fc reseptörleri transmembran yerleşimli proteinler olup, IgG moleküllerine spesifik olanlar FcγR olarak adlandırılır.

IgG yapısında monoklonal antikorlar klasik kompleman kaskadını da aktive ederek inflamasyon yanıtı oluşturabilirler. Bu reaksiyon fagositik lökositler için kemotaktik etki yapmanın yanısıra sekonder sitokinlerin salınımı yolu ile vasküler geçirgenliği artırarak monoklonal antikorların tümör içine nüfuzunu kolaylaştırırlar.

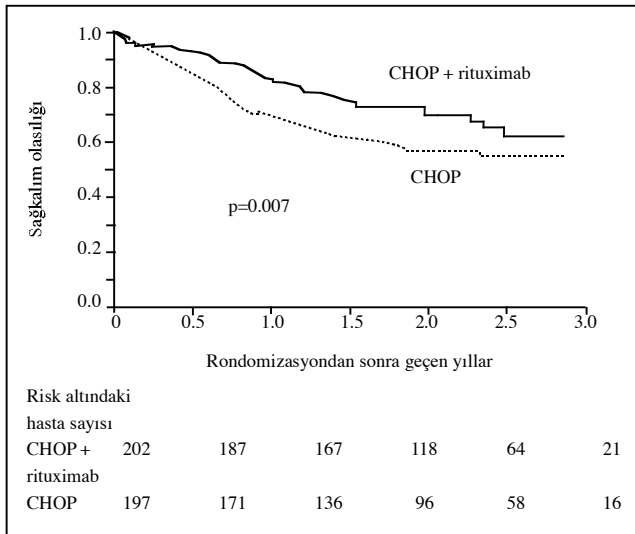
## Monoklonal antikorların klinik kullanımı

### I. Rituximab (MabThera):

1997 yılında ilk kez bir monoklonal antikor, anti-CD 20 kimerik antikor (fare + insan) FDA tarafından nüks etmiş, folliküler lenfomaların tedavisi amacıyla onaylandı. 166 hastayı içeren bu temel çalışmada haftada bir 375 mg/m<sup>2</sup> dört kez rituximab uygulaması % 48 yanıt oranı sağlarken, kemoterapiye refrakter hastalıkta % 29 yanıt sağlaması önemli bir etkinliğe işaret etmekteydi<sup>(6)</sup>. Rituximab etkinliğinin yanısıra çok da iyi tolere edilmekteydi. Şiddetli yan etkiler çoğu kez ilk uygulama ile sınırlıydı. İnfüzyona bağlı reaksiyonlar 30 ila 120 dak. içinde oluşmakta ve nadiren ölümlü sonuçlanacak boyutta gözlenmiştir (< % 0.1). Çalışmada B lenfositler birçok hastada sayıca azalma göstermesine karşın infeksiyonda bir artış gözlenmemiştir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda, yaşlı, difüz büyük B hücreli lenfoması olan hastalarda, CHOP uygulamasına karşın CHOP + rituximab uygulaması ile sağkalım avantajı gösterilmesi rituximabın bu amaçlı klinik kullanımının onaylanmasına temel oluşturmuştur<sup>(1)</sup>.

Şekil 1: CHOP ve CHOP + rituximab tedavisine randomize edilen 399 hastada sağkalım<sup>(6)</sup>.



### II. Alemtuzumab (Campath – 1H):

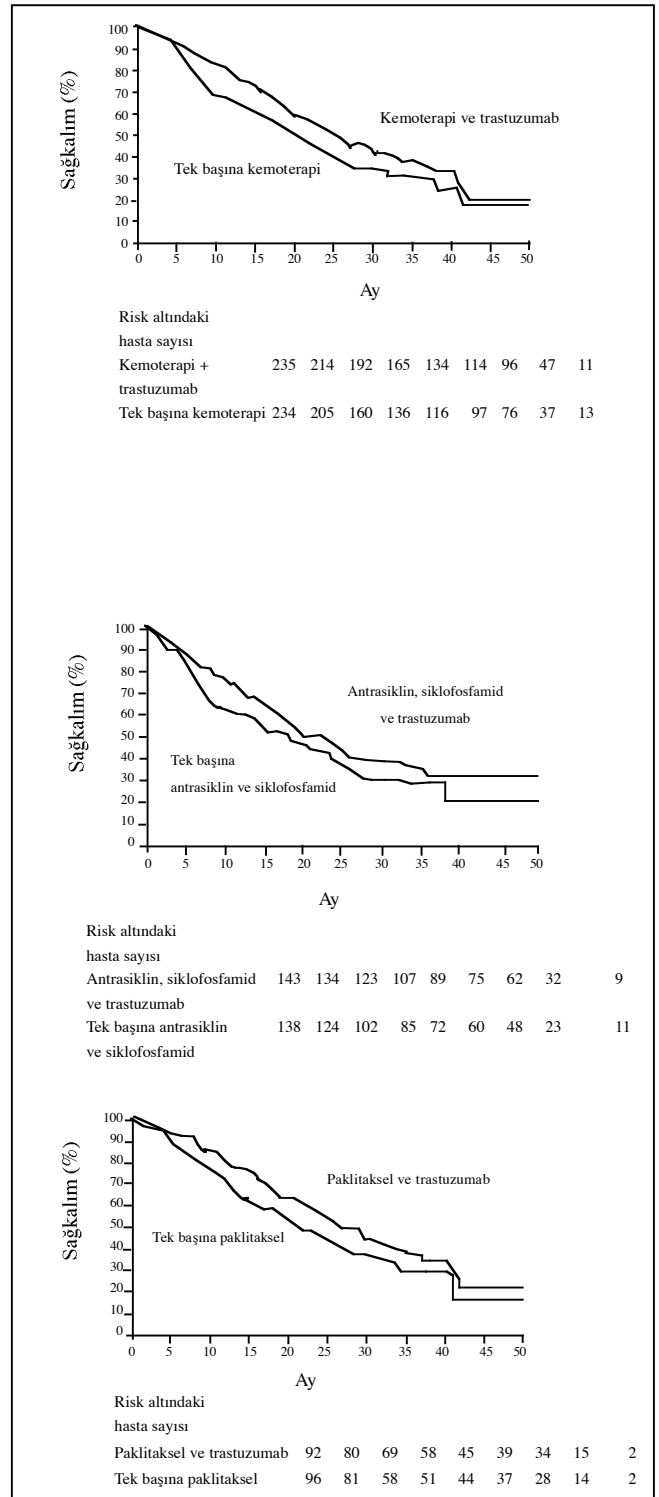
Anti-CD 52 etkinliğinde bir monoklonal antikor olan alemtuzumab 93 nüks etmiş KLL hastasını içeren bir çalışmada % 33 oranında etkinlik göstermiş ve bu indikasyon ile klinik kullanıma girmiştir<sup>(5)</sup>.

### III. Trastuzumab (Herceptin):

Meme kanseri hastalarının yaklaşık % 30'unda aşırı ekspresyonu gözlenen her-2/neu yüzey reseptörüne karşı geliştirilmiş trastuzumab reseptöre bağlandıktan sonra antikora (ADCC) veya komplemana bağlı (CDC) sitotoksikite etkisinin yanısıra, her-2 dimerizasyonunun engellenmesi, reseptör düzeyinin azalması, p27 proteini indüklenmesi ve yeni neoplastik damar oluşumunun engellenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla antitümör etki göstermektedir. İlacın onaylanmasına temel oluşturan klinik çalışmada, her-2/neu aşırı ekspresyonu olan

469 metastatik meme kanseri hastasında kombinasyon kemoterapisine trastuzumab eklenmesi yanıt oranlarını artırırken anlamlı sağkalım avantajı sağlaması, ilacın bu grup hastalarda standart tedavi olmasını sağlamıştır<sup>(7)</sup>.

Şekil 2: Kemoterapi ile kemoterapi + trastuzumab kullanan hastalarda sağkalım eğrileri<sup>(5)</sup>.



Trastuzumab, her-2/neu aşırı ekspresyonu olan hastalarda erken evre meme kanserinin tedavisinde adjuvant amaçlı olarak da denenmektedir.

#### **IV.Cetuximab (Erbix):**

EGFR aşırı ekspresyonu birçok solid tümör tipinde sık rastlanan ve bu tümörlere oldukça agresif bir fenotip kazandıran bir olaydır. Hücre yüzeyinde yer alan EGFR'ye yönelik monoklonal antikor cetuximab baş-boyun ve kolon kanserlerinde denenmiş ve metastatik kolon kanserlerinin tedavisinde irinotecan direncini gidererek ilaca duyarlılığı yeniden tesis etmesi nedeniyle bu olgularda kullanımı onaylanmıştır<sup>(2)</sup>.

#### **V.Bevacizumab (Avastin):**

Tümör neoangiogenezisinde çok önemli bir rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'e karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan bevacizumab birçok tümör tipinde çalışmaları süren bir ajandır. Metastatik kolon kanseri olgularında yine kemoterapiye ek olarak kullanıldığında sağkalım avantajı sağladığının gösterilmesi bu amaçlı kullanımına olanak sağlamıştır<sup>(3)</sup>.

Radyoizotop ile konjuge edilmiş monoklonal antikorlar: Hodgkin-dışı lenfoma olgularında radyoaktif emisyon yapan radyoizotoplarla konjuge edilmiş anti-CD 20 monoklonal antikorlar ibritumomab (Zevalin) ve tositumomab (Bexxar) da özellikle rituximab direnci gösteren veya rituximab sonrası yineleyen düşük grade'li lenfomaların tedavisinde onaylanmıştır<sup>(4,8)</sup>.

## **KAYNAKLAR**

1. Coiffier B, Lepage E, Brière J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma, *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al: A randomised comparison of cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
4. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al: 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma, *N Engl J Med* 2005;352:441-9.
5. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al: Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study, *Blood* 2002;99:3554-61.
6. Mc Laughlin P, Grillo-Lopez AJ, White CA: Rituximab chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma; half of patients respond to a four-dose treatment program, *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
8. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.