

HEMATOLOJİDE HASTALIĞA HEDEFLENMİŞ YENİ TEDAVİLER

Rıdvan Ali

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

İki-üç dekad önce hematolojik malign hastalıklar; lösemi, lenfoma ve multipl miyelom olmak üzere üç başlık altında incelenmekte ve hastalıklar morfolojik, histopatolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılmaktaydı. Daha sonraki yıllarda lösemiler, önce akut ve kronik, sonra da lenfoid ve miyeloid olmak üzere; lenfomalar da Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılarak ele alınmış ve tedavilerde değişiklikler olmaya başlamıştır. Ancak hastalıkların morfolojik özellikleri birbirine benzediği halde, kliniğin ve sonuçların değişkenlik gösterdiği dikkatleri çekmekteydi. İlk kez, kronik miyeloid lösemide (KML) Philadelphia kromozomu (Ph) olarak adlandırılan ve hastalıkla ilişkili ilk anormal kromozomal bozukluğun ortaya çıkarılması; kromozomal bozuklukların diğer hastalıklarda olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiş ve kromozomal bozukluğun hastalık gidişine ve tedaviye etkisi merak konusu olmuştur.

Tüm kanser tedavilerini (cerrahi, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi dahil) kansere karşı hedeflenmiş tedavi olarak değerlendirebilmek mümkündür. Ancak KML'de imatinib tedavisinin ve akut promiyelositik lösemide de (APL) all-trans-retinoik asid'in (ATRA) keşfi ve sonuçları yeni bir milad oluşturmuş ve "hastalığa hedeflenmiş tedaviye" en güzel örnekleri oluşturmuşlardır. Yirmi birinci yüzyılda hematolojik malign hastalıklar biyolojik, genetik ve immünolojik özelliklerine göre sınıflandırılmakta ve tedavileri de bu yönde düzenlenmeye çalışılmaktadır.

Akut miyeloid lösemi

Akut miyeloid lösemilerde (AML) hastalığa hedeflenmiş tedavi şekli, APL'de ATRA'nın etkisinin gösterilmesi ile bu alana girmiştir. ATRA, (15;17) translokasyonu ve PML/RAR- α lösemik klonu gösteren APL hücrelerinin farklılaşabilmesini sağlamak ve % 70-80 oranında şifa oluşturabilmektedir. APL'de arsenik trioksit (ASO) yeni tedavi yöntemlerinden bir başka tedavi alternatifidir. ASO de PML/RAR- α lösemik klonun farklılaşmasını sağlayarak etkisini göstermektedir.

Gemtuzumab ozogamicin (GO), 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri FDA tarafından, nüksetmiş ve kemoterapi endikas-

yonu olmayan altmış yaş üzeri AML'li hastalara uygulanabilmesi onaylanmıştır. GO, kalikamisin (calicheamicin) ile bağlanan bir antikordur. Kalikamisin ise, bitkisel sitotoksik antibiyotik olup, DNA sentezi inhibisyonuna ve dolayısı ile apoptozise neden olmaktadır. Kalikamisin ile bağlanmış GO, CD33 yüzey antijeni pozitif olan blastik hücreleri hedef almaktadır.

AML'de tirozin kinaz mutasyonları olabilmekte ve bunlar genellikle *c-kit* ve *flt3* ile ilişkili olmaktadır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında; *c-kit*'e (SU5416 ve SU6668) ve *flt3*'e (CEP-701, PKC412, SU5416, SU5614, SU11248) yönelik çalışmalar mevcuttur.

Ras proteinleri membran ile ilişkili proteinler olup, farnesil transferaz enziminin etkisi altında tirozin kinaz proteinleri aktive olurlar. Tipifarnib (R115777) ile farnesil transferazın inhibisyonunun, nüks ve refrakter AML olgularında etkisi olabileceği görülmektedir. Bu ajanın yaşlı olgularda başlangıç tedavisi ve idame tedavisi olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

Akut lenfoblastik lösemi

Ph+ akut lenfoblastik lösemili (ALL) olgularında sitotoksik kemoterapi protokollerine ilaveten hastalığa imatinib ve Burkitt lenfoma, prekürsör B hücreli ve matür B hücreli ALL de CD20 yüzey antijenine yönelik olarak rituximab hedeflenmiş tedavi olarak yer almaya başlamıştır. CD19, CD22, CD25 ve CD52 yüzey antijeni ekspresyonuna yönelik tedavi şekilleri denenme aşamasındadır.

Kronik miyeloid lösemi

KML, Ph+ ile karakterize kronik miyeloproliferatif hastalıklardan biridir. KML tedavisinde imatinib'in karakteristik olarak "hastalığa hedeflenmiş tedavi" şekli olması ile KML tedavisinde yeni bir aşamaya geçilmiştir. Imatinib, BCR-ABL, *c-ABL*, ARG, PDGF-r ve *c-kit*'e etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Imatinib ile ilgili yapılan çalışmalar tirozin kinaz inhibitörlerinin, gerek kanser tedavisinde hedeflenmiş tedavi olarak gerekse kanser olmayan hastalıkların tedavisinde de yer alabileceklerini göstermişlerdir. Yeni oluşturulan tirozin ki-



naz inhibitörleri dasatinib ve nilotinib olup KML'li hastaların tedavilerinde yer almaya hazırlanmaktadır. Halen araştırma safhasında olan diğer tirozin kinaz inhibitörleri de: SKI-606 ve türevleri, AP23464, PP1, INN0406 ve CGP76030'dur. KML'nin tedavi için araştırılan non-adenozin trifosfat tirozin kinaz inhibitörleri de ON012380, ON01910 ve adafostin'dir.

Kronik lenfositik lösemi

Alemtuzumab (Campath-1H) CD52'ye hedeflendirilmiş monoklonal antikor olup, antikor ile ilişkili hücre sitotoksitesini sağlar. Daha önce alkileyici ajan ve fludarabin ile tedavi edilmiş ve başarı sağlanamamış kronik lenfositik lösemili (KLL) olgularda kullanılmak üzere 2001 yılında FDA tarafından onaylanarak ruhsat almıştır. KLL'ye yönelik diğer hedeflenmiş tedavi ajanları rituximab ve denileukin diftitox'dur.

Hodgkin dışı lenfoma

Hodgkin dışı lenfoma (HDL) ile savaşta tedavi seçeneklerine rituximab'ın dahil edilmesi ile hastalığa hedeflenmiş tedavi daha bariz hale gelmiştir. B hücreli HDL alt grublarında başlıca özellik CD20 yüzey antijeninin mevcudiyetidir. Rituximab CD20 yüzey antijenine yönlendirilmiş monoklonal immünglobulin G1 (IgG1) antikorudur, apoptozise, antikor ilişkili ve kompleman ilişkili sitotoksitesine yol açmaktadır. 1997 yılında FDA tarafından refrakter HDL'larda kullanılmak üzere onaylanan rituximab, gerek tek başına gerekse sistemik kemoterapi ile birlikte; KLL, düşük-dereceli ve agresif seyirli HDL'lar dahil B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Rituximab'ın idame tedavisinde ve kök hücre nakli aşamalarında kullanımı halen araştırılma safhasındadır.

Anti-CD20 monoklonal antikorun yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) veya ioridine-131 tositumomab (Bexxar) ile radyoimmünoterapi şekli, HDL tedavisinde bir başka hedeflenmiş tedavi alternatifini oluşturmaktadır.

Denileukin diftitox (Ontak), interlökin-2 reseptör ekspresyonu yapan hücrelere yönlendirilmiş difteri toksinidir. T hücreli deri lenfomasında, B ve T hücreli nüks etmiş ve refrakter HDL'da, fludarabine refrakter B hücreli KLL'de ve allojeneik kök hücre nakli sonrasında oluşan steroid tedavisine refrakter akut graft-versus-host hastalığında denenmiştir.

HDL'larda, CD22'ye (epratuzumab), HLA klas II moleküllerine (Lym-1 ve apolizumab veya Hu-1D10) ve Bcl-2'ye yönelik hedeflenmiş tedavi oluşturulabilmesi halen çalışma aşamasındadır.

Multipl miyelom

Bortezomib, reversibl olarak proteozom inhibisyonu yapan bir boronik asid dipeptid'idir. Gerek direkt plazma hücrelerine gerekse miyelom mikroçevresine etkileri iyi bir şekilde

ortaya konmuş ve multipl miyelomun tedavi alternatifleri arasına dahil olmuştur. Klinik öncesi çalışmalar bortezomib'in mantle hücreli lenfoma dahil HDL'ların değişik alt gruplarında etkili olabileceğini göstermektedir.

Talidomid analogları olan immünmodülatuar ajanların (CC5013 ve CC4047: TNF- α , vasküler endotelial büyüme faktörü, NF κ B üzerinden etki gösterirler) multipl miyelomdaki yeri ile ilişkili çalışmalar devam etmektedir.

Plazma hücre biyolojisi, kemik iliği mikroçevresi ve plazma hücresi ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki bilgilerin artması ile: a) büyüme faktörü sinyal kaskadına, b) tirozin kinaz reseptörlerine, c) sinyal yolları akışına, d) kemik iliği mikroçevresine yönelik hedeflenmiş tedavi şekilleri çalışma aşamasındadır.

Miyelodisplastik sendrom

Miyelodisplastik sendrom (MDS), hematopoietik stem hücrelerinin klonal bir hastalığı olup değişik derecelerde displazi ve proliferasyon bulguları ile öncül hücrelerin farklılaşma bozukluğu ile karakterizedir. MDS'da hastalığa hedeflenmiş tedavi şekilleri: a) anjiyogenez inhibitörleri, b) hipometilasyon ajanları, c) histon deasetilaz inhibitörleri, d) farnesil transferaz inhibitörleri, e) anti sitokin tedavisi, f) arsenik trioksit, g) proteozom inhibitörleri, h) tirozin kinaz inhibitörleri, i) nukleosid analogları, j) flt3 inhibitörleri, k) glutatyon analog inhibitörleri olup, bu ajanların hemen hemen hepsi daha çalışma aşamasındadır.

KAYNAKLAR

1. Cheson BD. Individualizing therapy for the hematologic malignancies: the stuff of genes and dreams. *J Clin Oncol* 2005; 23:6283-4.
2. Kuriakose P. Targeted therapy for hematologic malignancies. *Cancer Control* 2005;12:82-90.
3. Raanani P, Shpilberg O, Ben-Bassat I. Extramedullary disease and targeted therapies for hematological malignancies-is the association real? *Ann Oncol* 2006;doi:10.1093/annonc/mdl129.
4. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Novel tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol* 2006;18:578-83.
5. John AM, Thomas SB, Mufti GJ, Padua RA. Targeted therapies in myeloid leukemia. *Semin Cancer Biol* 2004;14:41-62.
6. Ikeda A, Shankar DB, Watanabe M, Tamanoi F, Moore TB, Sakamoto KM. Molecular targets and the treatment of myeloid leukemia. *Mol Genet Metab* 2006;88:216-24.
7. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:179-98.
8. Yasui H, Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Novel therapeutic strategies targeting growth factor signalling cascades in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;132:385-97.
9. Meletis J, Viniou N, Terpos E. Novel agents for the management of myelodysplastic syndromes. *Med Sci Monit* 2006;12:RA194-206.

