

Tümör İmmünolojisi

Prof.Dr.Nurşen

DÜZGÜN*

Deney hayvanlarında fizik ve kimyasal maddelerle, virusların etkisiyle meydana gelen veya spontan olarak ortaya çıkan ya da birinden diğerine nakledilen tümörlerle ilişkili çalışmalarda immün cevabın oluştuğu gösterilmiş olup insanlarda anti tümör cevabın incelenmesine yol açmıştır. Tümörün konakçı tarafından tanınması, immün efektör hücrelerle etkileşimleri konakçı lehine arttırılmasının mümkün olup olmadığı, klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu çalışmalarla tümör hücreleri üzerinde bulunan normal hücrelerde bulunmayan bazı antijenlerin varlığı gösterilmiştir. Bu antijenler, tümör spesifik antijenler veya tümör ile birlikte bulunan transplantasyon antijenleri (TSTA) olarak adlandırılmıştır.

Kimyasal bir karsinojen olan metilcholanthrene ile farelerde sarkoma geliştirilmiş ve tümör spesifik antijenlere sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı kimyasal karsinojen ile aynı deney hayvanının değişik bölgelerindeki kanser hücrelerinde değişen antijen özellikleri bulunur. Kimyasal ve fiziksel ajanlarla meydana getirilen tümörlerde birbirleriyle çapraz reaksiyon vermeyen antijenler oluşur. Virusların etkisiyle meydana gelen ve belirli bir virüs etkisiyle oluşan tümörler arasında çapraz reaksiyon görülmüştür.

insanda Burkitt Lenfoması, nöroblastoma, malign lenfoma, osteosarkoma, bazı mide barsak kanal tümörlerinde TSTA'nın varlığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

TSTA'nın genetik orjinleri, bir tek veya sınırlı sayıda genlerle mi, yoksa birbirleriyle ilişkisi olmayan çok sayıda genlerle mi kodlandığı çok iyi bilinmemektedir.

Tümör spesifik antijenlerin kaynağı hakkında bazı görüşler aşağıda özetlenmiştir.

1. Virüsün meydana getirdiği yeni genetik bilgiler
2. Kimyasal karsinojenin meydana getirdiği genetik fonksiyon bozukluğu

3. Normal hücre zarında gömülü olarak bulunan antijenlerin bazı özel nedenlerle neoplastik hücrelerde belirgin hale gelmesi

4. Normalde hücrenin içinde veya organellerde bulunan antijenlerin tümör ölümü ile açığa çıkması.

Çeşitli tümör antijenleri bildirilmiştir. Bunlar hakkındaki bazı bilgileri gözden geçireceğiz.

Tümör Hücrelerinde Doku Spesifik Antijenler

Bu antijenlerin çoğu, differansiyasyon antijenleri olarak kabul edilir. Normal hücrelerin yüzeyinde doku spesifik antijenler, o dokunun normal differansiyasyon döneminde doku tipinin karakteristiğini teşkil eder. Tümörler o dokunun differansiyasyon antijenlerine sahip olan belirli dokulardan kaynaklanabilir. Bu antijenler normal dokunun bir parçası olduğundan immün cevabı başlatmazlar. Bu antijenlerin hiçbiri tümöre spesifik değildir. Tümörün progresyonu sırasında differansiyasyon antijenleri kaybolabilir, kanser dokusunun orijini hakkında ipuçları kalmayabilir.

Tablo 1. Tümörlerin klinikopatolojik analizinde kullanılan doku spesifik tümör antijenleri

Doku orijini	Tümör	Antijenler
B hücresi	B hücre lösemi ve lenfoma	CD9, CD10
T hücresi	T hücre lösemi ve lenfoma	ig IL-2 R TCR CD45R CD4/CD8
Prostat	Prostatik Ca	Prostatik Sp.Ag Prostatik asit fosfataz
Neural Crest Derivesi	Melanoma	S-100
Endotelial hücre	Karsinoma	Sitokeratinler

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi immünoloji BD, ANKARA

Onkofetal Antijenler

Bu antijenler normal olarak fetal veya embriyonik gelişme süresinde hücre yüzeyinde ve serumda bulunur. Konakçı için antijenik değildirler. Bu antijenler normal dokularda ya hiç bulunmaz veya küçük miktarlarda saptanabilir. En iyi karakterize edilen onkofetal antijenlerden birisi, karsinoembriyonik antijen (CEA), diğeri ise alfafetoprotein (AFP)'dir.

CEA, embriyonik hayatın ilk trimestrinde kolon, pankreas ve karaciğerde sınırlı kalmıştır. Fetal olmayan veya malign olmayan dokularda (normal kolon mukozası, akciğer, laktasyon döneminde meme dokusunda) düşük seviyelerde bulunabilir.

CEA seviyeleri (2.5 ng/mL'nin üstü) kolon kanserli hastaların serumlarında önemli derecede artmış olup, ayrıca pankreas, mide akciğer, meme, prostat, mesane, endometrium, serviks ve över karsinomasında yüksek bulunmuştur. Malign bir durum olmadan da amfizem, ülseratif kolit, pankreatit, alkolizmde ve çok sigara içenlerde yüksek olabilir. Benign ve malign olayları ayırmak için spesifik bir test değildir. CEA seviyeleri erken kanser teşhisi için faydalı olmamasına rağmen tedavinin başarısını takipte ve tümör rekürrensini tayinde bilgi vermesi yönünden yararlıdır.

AFP, fetal hayatta karaciğerde sentez ve sekrete edilir. Fetal serum yüksek seviyelerde AFP içerir. Yeni doğan bebekte serum düzeyi 50mg/L (5mg/dl), 2 yaşındaki bir çocukta 0.1-1.0 ug/dl arasındaki değerlere düşer. AFP serum düzeyleri hepatosellüler karsinomada, germ hücreli testis ve över tümörlerinde ve az sayıda pankreas, mide, kolon ve akciğer tümöründe anlamlı derecede yüksek bulunur, ilerlemiş karaciğer ve germ hücreli tümörlerde veya bu tümörlerin tedavi sonrası rekürrenslerinde yüksek AFP değerleri saptanır. AFP'nin bir tümör marker'i olarak diyagnostik değerleri sınırlıdır. Çünkü siroz gibi neoplastik olmayan karaciğer hastalıklarında da yüksek olabilir.

Onkofetal antijenlerin çok çeşitli tümörlerde görünmesi önceden var olan genlerin ekspresyonunun aberan kontrolü sonucu olduğunu gösterir.

Onkogen Ürünleri

Onkogenler ile kodlanan moleküller tümör antijenlerini oluştururlar. Onkogen viruslarla enfekte olan hücreler, yüzeylerinde, enfekte eden virusa spesifik yeni bir transplantasyon antijeni taşırlar. Bu virüs ile oluşan bütün tümörler morfolojik karakterlerine bağımlı olmadan aynı yüzey antijenini taşırlar. Böylece bir tümörle immünizasyon aynı virüs ile meydana gelen singeneik diğer tümörlere karşı da direnç sağlar. Virusların oluşturduğu tümörlerde genellikle tümör hücre genomuna entegre olmuş proviral genom bulunmaktadır ve bu tümörler viral genomun kodladığı proteinleri taşırlar. MHC molekülleri (genellikle Class I) ile viral peptidlerin oluşturduğu kompleksler tümör hücre yüzeyinde bulunurlar ve immün cevabı uyarırlar veya spesifik T hücreleri için

hedef teşkil ederler. DNA ve RNA virüsleri tarafından yapısal ve biyolojik olarak farklı antijenler üretilir.

insanda DNA virüsleri ile çeşitli tip tümörlerin ilişkisi bilinmektedir. Bunlardan Ebstein Barr virusu ile B hücreli lenfoma, insan papilloma virusu ile serviks karsinomu ve hepatitis B virusu ile hepatosellüler karsinom sayılabilir.

DNA virusu ile oluşan tümörlerin çoğunda enfektif virus partikülleri üretilmez ve viral olarak kodlanan protein antijenleri viral partiküllerin komponentleri değildir. Bu proteinler nükleusta, stoplazmada ve plazma membranında bulunabilir. DNA virusu ile kodlanan proteinlerin tümör hücresinde ekspresyonuna karşı hem hücre sel hem humoral immün cevap insanlarda ve hayvanlarda gösterilebilir, immün yetmezlikli hastalarda DNA virusu ile oluşan tümörler diğerlerine göre daha sık olarak bulunmaktadır.

RNA retro virüsleri genetik bilgiyi RNA'da kodlar, reverse transkriptase enzimi ile DNA'ya kopyalar, insanda RNA virusu ile oluşan malignitelere örnek olarak HTLV-I ile T hücre lösemi ve HTLV-II ile hairy celi lösemi arasında ilişki gösterilebilir. RNA tümör virüsleri ekzojen veya endojen tip olabilir. Ekzojen tip, diğer hücreleri enfekte etme kabiliyetine sahip enfeksiyöz partiküller olarak kalır. İyonize radyasyon, kimyasal karsinojenler, mutajenler veya protein sentez inhibitörleri ile uyarıldığı zaman enfeksiyöz partiküller üretilir.

Virüsün oluşturduğu tümörler geniş çapraz reaksiyonlar göstermektedir. Aynı tip virus ile oluşan tümörler aynı veya benzer antijenlere sahiptirler. Teşhiste ve tedaviyi takipte böyle antijenlerin saptanması gereklidir.

Anti-tümör İmmünitede MHC Moleküllerinin Rolü

MHC proteinlerinin tümör hücrelerinde ekspresyonu, tümör hücrelerinin tanınması ve harabiyetindeki rolleri tartışılmaktadır. Bazı tümör hücreleri immün sistemin uyarılmasını sağlayacak miktarlarda MHC moleküllerinin ekspresyonuna sahipken bazı tümör hücrelerinde MHC moleküllerinin ekspresyonuna rastlanmaz. MHC ekspresyon seviyesi ile tümör hücrelerinin büyüme özelliği ve metastaz durumu arasındaki ilişki hakkında bilgiler çok kesin değildir. Bazı RNA tümör virüsleri ile bazı tür farelerde tümör oluşurken diğer tür farelerde oluşmaması belirli MHC allellerinin, anti-tümör immünite için gerekli olduğunu düşündürmüştür. Ancak MHC ve kanser oluşması arasında sabit bir ilişkinin varlığını göstermek güçtür.

Anti-Tümör İmmünitede Effektör Mekanizmalar

immün sistemin majör fonksiyonu malign olarak transforme olan hücrelerden doğan "mutant klonları" tümör olarak büyümeden önce tanımak ve yok edebil-

mektir. Bu fikir immüno-surveillance (immün denetim) olarak vücutta Burnet ve Lewis Thomas tarafından 1950'li ve 1960'lı yıllarda ileri sürüldü. Bu hipoteze göre insanda her gün milyonda bir ihtimalle somatik mutasyon meydana gelmekte ve insan bedeninde yüzlerce farklı hücre oluşmaktadır. Bunların temizlenmesinde sağlam bir immün cevap özellikle hücresel immün cevap önemli rol oynamaktadır. İmmün sistemin böyle bir denetim görevi tümör tiplerinin çoğu için geçerli değildir, ancak onkogenik virüslerin sebep olduğu tümörlerin bazı tipleri için etkili olduğu görülmektedir.

Tümör hücresi bilindiği gibi atipik bir hücredir ve antijenik farklılık beklenen bir bulgudur. Bir çok tümörün çevresinde histopatolojik olarak saptanan T lenfosit, NK hücresi ve makrofajdan oluşan mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı tümörün dokuyu harabiyetinden kaynaklanmasına rağmen tümörün immünojenik özelliği olduğuna da işaret edebilir. Tümörün immünojenik olması konakçı efektör hücreler için hedef oluşturmaya ve immün cevabın başlamasına katkıda bulunur. Tümör çevresindeki mononükleer hücre infiltrasyonu bazı tümör tiplerin de daha sık bulunmuş olup, bulunmayanlara göre daha iyi prognoza sahip oldukları gözlenmiştir. Tümörün immün cevabı uyardığını gösterir diğer bir histopatolojik bulgu lenf bezinde sık olarak lenfosit proliferasyonunun (hiperplazi) varlığıdır. Tümör hücreleri ve tümör damar endotel hücrelerinde MHC antijenlerinin ekspresyonu, tümör bölgesindeki aktif bir immün cevabın varlığını destekleyen bulgudur.

Tümör antijenleri in vivo olarak hücresel ve humoral immün cevabı uyabilirler.

Hücresel İmmünite

Yapılan invitro çalışmalarda bazı tümörlü hastaların lenfositlerinin, kendisine uygun insan tümörü hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdikleri bildirilmiştir.

Nöroblastoma, malign melanoma, sarkomalar ayrıca kolon, meme, serviks, endometrium, over, testis, nazofarenks ve böbrek kanseri gibi tümörlerde bu bulgular saptanmıştır. Sitotoksik lenfositlerle meydana gelen reaksiyonların tümör büyümesini kontrol altına almada ne derecede önemli olduğu bilinmemektedir. Özel olarak duyarlılaştırılmış sitotoksik T hücreleri, membranla ilgili tümör antijenlerini tanıma yeteneği gösterirler. İnsan solid tümörlerinde inflamatuvar infiltrasyondaki mononükleer hücreler, tümör infiltrat olan lenfositler (TIL) ve sitolitik T lenfositlerini içerir. Bu hücreler, in vitro olarak otolog tümör hücreleriyle reaksiyona girer ve tümör hücreleri lizis olur. Bu reaksiyonun gelişmesi için T hücrelerinin önceden tümör hücreleriyle belirli bir süre inkübasyonu (duyarlandırılma için) gereklidir.

T hücre aracılığıyla immünitenin, kimyasal ve viral yolla gelişen tümörlerin rejeksiyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Makrofajlar: Makrofajların tümör hücresine sitolitik ve sitotoksik etkisi, antikora bağlı sellüler sitotoksiste

(ADCC) ve sitotoksik ürünlerin oluşumu ile gerçekleşmektedir. Fc reseptörüne sahip olan makrofajlar, antikorla kaplanmış tümör hücrelerini hedef alır. Aktif makrofajlar, tümör nekrozis faktör (TNF) salgılar. TNF hücre yüzey reseptörüne bağlanarak direkt sitotoksik etki yapar. Bazı tümör hücreleri TNF'ye dirençlidir.

Doğal Öldürücü Hücreler (Naturel Killer-NK)

NK hücreleri, MHC antijenlerinden bağımsız ve özel bir duyarlandırılma olmaksızın tümör hücrelerinin lizisini sağlayabilir. NK hücreleri antikorla kaplanmış tümör hücrelerini hedef alır. NK hücrelerinin öldürme kapasiteleri, sitokinlerle (interferon, tümör nekrozis faktör ve interleukin-2) arttırılır. Lenfokin ile aktive olan öldürücü hücreler (LAK) ile renal hücre karsinomunda ve melanomada antitümör cevap alınmıştır. Farklı yaşlarda farelerde tümör insidensinin, NK hücre kapasitesiyle paralel olduğu saptanmıştır. Böylece, NK hücrelerinin gelişen tümöre karşı immün denetimde bir rol oynadığı muhtemel görülmektedir.

Humoral İmmünite

Kimyasal maddelerle veya virüs etkisiyle oluşan tümörlerde, tümör hücresiyle invitro reaksiyona giren humoral antikorlar saptanmıştır. Tümörün büyümesine karşı antikor aracılığı ile sağlanan immünite in vivo olarak hayvan lösemi ve lenfomalarında gösterilmiştir. Deneysel oluşturulan tümör modellerinde tümör antijenlerine karşı spesifik antikorlar meydana gelmiştir. Bu spesifik antikorlar anti-tümör etkilerini iki mekanizmaya sağlarlar. 1) tümör hücrelerini kaplayarak onları makrofaj ve NK hücrelerince gerçekleştirilen ADCC'ye duyarlandırır, 2) kompleman aracılığı ile lizise katkıda bulunurlar. Tümör spesifik antikorların varlığı, konakçı direnciyle paralellik göstermemektedir. İn vivo olarak bu tip sitotoksik antikorlara bağımlı, tümör hücre ölümüyle ilgili mekanizmalar kesin bilinmemektedir. Humoral bazı mekanizmalar (bloke edici faktörler) tümöre karşı savunmayı inhibe ederek konak aleyhine hizmet ederler. Bunlar muhtemel olarak çözünür antijenlerle kompleksler oluşturan IgG antikorudur, tümör büyümesini kolaylaştırır, TSTA'ne bağlanarak onların immünojenitesini bloke ederler, immün efektör hücrelerle reaksiyona girerek fonksiyonlarını engellerler ve tümör hücrelerini kaplayarak lenfoid hücrelerle reaksiyona girmelerini önlerler.

Blok yapan antikorlar in vitro olarak saptandığı için insan tümörlerinde de böyle bir etkinin söz konusu olduğu düşünülmektedir. Bloke edici antikorların veya antijen ve antikor komplekslerinin blok yapıcı aktivitelerini azaltan "bloku çözen faktörlerden söz edilmektedir. Bloku yapan ve bloku çözen faktörlerin birbirlerinden farklı olup olmadıkları bilinmiyor.

İn vitro olarak her immünojenik efektör mekanizma tümör hücrelerinde hasar oluşturabilir, ancak in vi-

vo olarak bu mekanizmaların bir veya birden fazlası geçerlidir.

Tümör hücreleri genotipik ve fenotipik olarak normal hücrelerden daha az stabildir, immun hasardan kaçmak için hızla değişebilir, böylece konakçının başarısızlığına yol açabilir. Tümörlerin immün sistem hasarından nasıl kaçabildiklerini açıklamak için bir çok mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bazıları aşağıda bildirilmiştir.

1. Yeni gelişen tümörler etkili immün cevap oluşması için gerekli olan antijenik uyarı sağlayamazlar, sonradan (antijenik uyarı yeterli düzeye ulaştığında) tümör kitlesi immünojenik yıkım için çok büyük boyutlara ulaşmış olur.

2. Bazı tümörler MHC moleküllerinin ekspresyonunu gerçekleştiremediğinden zayıf immunojenik tümör olarak tanınır.

3. Tümör hücreleri MHC molekülleri ile tümör antijenlerinin tanınmasını sağlayacak kompleksler oluşturamazlar.

4. Tümör antijenlerinin kaybı, tanınmasını önleyebilir ya da tümörün ilerlemesiyle yeni klonlar ve yeni antijenler görülebilir.

5. Tümör hücrelerinin yüzey antijenleri immün sistemden gizlenebilir (antigen masking).

6. Tümör antijenlerinde değişme (antijenik modülasyon). Tümör antijenleri için spesifik antikorların varlığı halinde antijen antikor bağlanması, antijenik modülasyona yol açabilir.

7. Tümör hücresi kendi antijenini tolerojenik formda (yüksek dozda) immün sisteme sunabilir veya neonatal dönemde karşılaşmış antijenlere sahip olabilir.

8. Tümör büyüme kinetiği, efektif immün cevap meydana gelmeden önce immünojenik olarak rezistans tümör oluşmasına yol açar.

9. Fizik, kimyasal, enfeksiyöz ajanlarla veya tümör ürünleriyle immün cevabın baskılanması. immüno-supresif tümör ürünlerine bir örnek olarak, Transforming Growth Factor-B (TGF-B) verilebilir. Prostaglandin de direkt veya indirekt olarak immün sistemi suprese eder. Tümörün kendisi immün cevabı baskılayabilir, ileri yaşlarda immün fonksiyon kapasitesi düşmektedir, immün cevabın sitotoksik kemoterapi ve ışın tedavili ile baskı altında bulunması tümör insidensini arttırmaktadır. Böbrek nakli nedeniyle immün supresif uygulanan hastalarda tümörlerin beklenen insidens değerine oranla 100 misli daha fazla görülmesi neoplastik hücrelerin çoğalmasında önlediği varsayılan immün denetim mekanizmalarında bir aksama olduğunu veya kanser yapıcı virüslere karşı bağışıklıkta yetmezlik olduğunu düşündürmektedir.

Özet olarak konakçının immün kompetansı, tümör immunojenitesini etkileyen önemli bir faktördür. Konakçının immün supresyonu veya yetmezliği, karsinogenez sırasında yüksek derecede immunojenik tümörlerin büyümesine yol açmaktadır.

Tümör İmmünoterapisi

Bilindiği gibi kendiliğinden ortaya çıkan insan kanserleri tümöre spesifik güçlü antijenler taşımazlar. Bununla birlikte daha önce de belirtildiği gibi bazı kanserler savunma mekanizması olarak yoğun mononükleer hücre cevabı oluştururlar. Ayrıca in vitro deneyler bazı tümör hücrelerine karşı hücresele ve humoral cevabın varlığını göstermiştir. Tümör hücrelerine karşı immün mekanizmaların etkisini arttırmak için çeşitli immünojenik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar henüz deneysel nitelik taşımakta olup, standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmez.

Nonspesifik immün Stimülasyon: Bu amaç için BCG aşısı kullanılmakta ve tümör içi enjeksiyonlar yapılmaktadır. Bu tedavi predominant olarak makrofajları aktive eder. Halen malign melanoma ve mesane karsinomlarında lokal BCG tedavisi uygulanmaktadır.

Lokal gecikmiş duyarlılığı uyarmak amacı ile Corynebacterium Parvum ve bazı kimyasal (DNCB) ajanlar da kullanılmıştır.

Tümör Antijenleri ile Aktif Spesifik immünoterapi: Tümör hücresinin çeşitli komponentlerine karşı spesifik antikorların (monoklonal antikor) üretimiyle farklı tedavi şekilleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda bildirilmiştir.

Antiidiyotipik antikor terapi; B hücre lenfomalarının tedavisinde denenmiştir, ancak başarılı sonuçlar alınmamıştır. **Anti IL-2R antikor terapi;** tümöre spesifik değildir. T hücre reseptörü olan IL-2, T hücre büyümesini uyarmaya hizmet eder. Anti IL-2R antikoru, IL-2R fonksiyonunun blokajını veya modülasyonunu sağlayarak immüno supresyon yaparlar. Ayrıca bu tip antikorlar kompleman aracılığı ile IL-2R taşıyan tümör hücre lizisine yol açabilir. T lenfosit malignitesinde deneysel olarak kullanılmış bir tedavi şeklidir.

Toksik molekül, radyoizotop veya ilaçlar ile kaplanmış antitümör antikorlar ile terapi; bu terapinin spesifikliği, antikorların sağlam hücrelerle bağlanmasıyla yakından ilgilidir. **Hormon reseptörü taşıyan tümör hücreleri için spesifik antikorlar+hormon konjugatları ile terapi;** invitro şartlarda insan melanomasında denenmiştir.

Sitotoksik hücrelerin yüzey proteinine karşı bir antikorla tümör antijeni için spesifik monoklonal antikor bağlanarak, tümör hücre lizisini artırma yönünde terapi; örneğin; tümör hücre yüzey proteinine karşı antikorla anti-CD3 antikorunun bağlanması.

B lenfosit spesifik antijenlerine karşı antikorlar kompleman varlığında, B hücreli lenfomada kemik iliği tümör hücrelerini lizis eder.

Adoptif Sellüler İmmünoterapi

Bu tedavi şeklinde, anti-tümör aktivitesine sahip immün hücreler tümör taşıyan hastaya transfer edilmektedir.

Lenfokin ile aktive edilmiş killer hücre (LAK) terapi; Tümörlü hastanın periferik kan lökositlerinden kültürle LAK hücrelerinin in vitro jenerasyonundan sonra kanserli hastaya enjekte edilir.

Tümör infiltrat lenfosit (TIL) terapi; Solid tümör içinde veya çevresinde mevcut olan infiltrattan elde edilen TIL hücreleri aktif NK ve sitolitik T hücrelerini içerir. IL-2'nin yüksek dozlarıyla bu hücrelerin etkileri artırılır.

Sitokin Terapiler

Son yıllarda yüksek derecede purifiye veya rekombinant sitokinlerin üretimi tümör tedavisindeki deneyimlerin artmasına yol açmıştır, immün efektör hücrelerin fonksiyonunu arttırmaya yönelik olan sitokinlerle anti-tümör tedavilerden bazıları aşağıda bildirilmiştir.

IL-2, tek başına veya adoptif sellüler immunoterapi ile birlikte verilebilir. IL-2, NK ve sitotoksik T hücrelerini aktive eder. Malign melanoma ve renal karsinomada kullanılmıştır. Bu tedavi sırasında ateş, pulmoner ödem ve şok görülebilir.

IL-4, sitotoksik T lenfositleri aktive eder. IL-2'ye göre yan etkiler daha azdır. Klinik tecrübelerde denebilir.

a-IFN, in vitro olarak hücrelere antiproliferatif etki yapar, MHC class I antijenlerinin ekspresyonunu ve NK hücre aktivitesini artırır. a-IFN ile hairy cell lösemide %80-90 tümör regresyonu sağlanmıştır.

a-IFN, makrofaj ve hücre aktivitesini artırır, MHC ekspresyonunu regüle eder, böylece **antitumor** aktiviteye katkı sağlar. TNF'nin antitumor etkisi, in vitro olarak açık olmasına rağmen in vivo olarak tümör hücre ölümünü gerektiren dozlarda toksik yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ancak ilerlemiş kanser olgularında sınırlı denemeler yapılmıştır.

Hematopoetik büyüme (growth) faktörleri; Granulosa Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör (GM-CSF) ve Granülosit Koloni Stimüle edici Faktör (G-CSF) ile tedavi, kemoterapi sonrası gelişen nötropeni süresini kısaltır. Otolog kemik iliği transplantasyonunda granülosit prekürsörlerinin maturasyonunu uyarır.

KAYNAKLAR

1. Abbas K, Lichtman A and Pabor JS. Immunity to tumors. In Cellular and Molecular Immunology 1991.
2. Kogan JM and Fahey JL. Tumor Immunology. JAMA 1987; 258:2988.
3. Paul WE. Tumor Immunology. In Fundamental Immunology 1989.
4. Robbins SL and Kumar W. Neoplasm. In Basic Pathology 1990.
5. Roitt I. Tumor Immunology, In Essential Immunology 1990.
6. Rosenberg SA and Lotze MT. Cancer immunotherapy using IL-2 and IL-2 activated lymphocytes. An Rev Imm 1986; 4:681-709.
7. Rosenberg SA and Spress P, Lofrenier A. New approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor infiltrating lymphocytes. Science 1986; 233:1318-21.