

AKCİĞER KANSERİNİN TEŞHİS, TEDAVİ VE TAKİBİNDE YENİ BİR PARAMETRE OLARAK ANTI-TÜMÖR ANTİKORLARIN ÖNEMİ

RELEVANCE OF ANTI-TUMOR ANTIBODIES AS NOVEL INDICATORS IN LUNG CANCER DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP

Ali Osmay Güre¹, Burçak Vural², Uğur Özbek², Nalan Demir Fırat³, İsmail Savaş³

¹Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara

²İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıbbi Araştırma Enstitüsü, Genetik Bölümü, İstanbul

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: agure@bilkent.edu.tr;

doi:10.5152/pb.2012.06

Özet

Kanserle adaptif immün sistemin mücadele ettiği bilgisi 1960'lardan beri biliniyor olsa da, bu savaşın göstergeleri olan antikorların geniş çaplı tespiti ancak 15 sene kadar önce başlamıştır. Bu tespit çalışmalarının en son teknolojiler kullanılarak yapılanlarının sonuçlarını ancak edinmekteyiz. Ototolog anti-tümör antikor profillerinin, akciğer kanserinin teşhisi, prognozunun belirlenmesi ve tedavisinin yönlendirilmesinde önemli bir rol oynayacağına dair bir çok delil bulunmaktadır. Önümüzdeki bir kaç sene içinde belirleneceğini düşündüğümüz antikor panelleri ile bunların gerçeğe dönüşeceği ihtimali çok kuvvetlidir.

Anahtar kelimeler: Kanser; antikor; biyogöstergeler

Abstract

Although we know that the adaptive immune system mounts a response against cancer since the 1960ies, studies designed to comprehensively identify antibodies that reflect this response begun only about 15 years ago. Results from such studies utilizing state-of-art technologies are just becoming available. Several lines of evidence strongly suggest that the detection of autologous anti-tumor antibodies will be useful in the diagnosis of lung cancer, as well as predicting the prognosis of the disease and shaping its therapy; all which will likely happen once antibody detection panels for these purposes are generated within the next few years.

Key words: Cancer; antibody; biomarkers

Akciğer dokusunda immün yanıt

Çevreyle kişinin direkt ilişkisini sağlayan ve çok geniş yüzeyler bulunduran akciğer dokusunun mikroorganizmalara karşı korunmasını sağlamakta adaptif immün yanıt hayati bir önem taşır. Adaptif immün yanıtın en önemli organları lenf düğümleri ve içerdikleri T ve B lenfositleri olmakla birlikte, immün sistem, mikroorganizmalarla mücadele için akciğere özgü lenf düğümünü andıran immün bölgeler de oluşturabilir (1). Akciğeri burada olmaması gereken protein ve benzeri molekülleri tespit etmek üzere sürekli tarayan makrofaj ve benzeri hücreler, yüzeylerinde bulunan ve mikroor-

ganizmaları tanıyan reseptörler sayesinde bu organizmaları içleştirip parçaladıktan sonra oluşturdukları protein fragmanlarını (peptitleri) ve diğer molekülleri lenf düğümü ve benzeri dokularda özellikle T lenfositlerine sunarlar. Proteinlerin bütün yada parçalanmış hallerini B lenfositleri de tanır, ve bu şekilde her iki hücre türünde sayıca ve etkinlik bakımından artarak on gün gibi bir sürede, tanımış oldukları bu antijene özgü, etkin bir yanıt oluşturup hedef organizma/hücrenin ölümü ve dokudan temizlenmesini sağlarlar.

Kansere karşı da adaptif immün yanıtların benzer tepkiler geliştirebildiğini biliyoruz. Kanser hücrelerinin

ortak özelliği bölünmelerini durduramadıkları için sürekli çoğalmalarıdır. Bu sürekli çoğalma, akciğer kanseri gibi solid tümörlerde kanlanma eksikliği ile sonuçlandığından tümör dokusunda hemen her zaman hücre ölümü (nekroz ve apoptoz) görülür. Çok yeni bulgular, CD169 (+) makrofajların ölmüş tümör hücrelerini ve dolayısıyla içerdikleri proteinleri lenf düğümü ve benzeri organlara taşıdıklarını göstermiştir (2). Ayrıca immün sistem tümör hücrelerini başka mekanizmalarla da tanıyıp öldürebilir. Ancak immün sistemin en önemli özelliği, sağlıklı dokularda üretilen protein ve diğer moleküllere yanıt geliştirmeyken, yabancı olarak algılandığı tüm diğer moleküllere ise geliştirebilmesidir. Tümörlerin sürekli çoğalmalarına sebep olan en önemli faktörlerden biri proteinlerinin bir çoğunun mutasyonla değişmiş olması, bir diğeri ise tümör oluşumu sağlayacak bir virüsle enfekte olmalarıdır. Bu iki durumda da lenfositler kendilerine sunulan tümör proteininin normal dokulardakinden farklı olduğunu tespit ederek bu proteine karşı ve dolayısıyla tümör hücrelerine karşı etken bir savaş başlatırlar. Lenfositleri uyarmanın diğer bir yolu ise normalde tepki vermedikleri bir proteinin, lenfositlerin bulunduğu ortamdaki dozunu artırmaktır (3). Bu şekilde, ölmekte olan tümör hücrelerinden açığa çıkan proteinlerin lenf düğümlerindeki konsantrasyonlarının artışı, bir mutasyon bulundurmuyor olsalar dahi lenfosit yanıtının tetiklenmesini sağlayabilir.

Akciğer kanserine karşı hasta etkili bir immün yanıt geliştirebilir mi?

Kanserin 2011de hala en ciddi sağlık sorunlarımızdan biri olması, bu sorunun cevabının "hayır" olması gerektiğini düşündürebilir. Ancak adaptif immün yanıtın kanser gelişimini durdurabildiği ve belkide bir çok durumda hiç fark edilmese de, gelişmekte olan kanseri yok ettiğine dair bu yazıda özetlemeye çalıştığımız çok önemli deliller bulunmaktadır. Bunların başında tıp dünyasında çok iyi bilinen, adaptif immün sistemi baskılamış hayvanlarda tümör oluşumunun çok kolaylaştığını gösteren deneyler gelir. T lenfosit reseptör ve/veya B lenfosit antikor üretim fonksiyonlarının veya hücreler arası iletişimi sağlayan sitokin, reseptör veya ikincil mesajcıların baskılanmasının bir çok deneyde, tümör oluşumunu tetikleyen metil kolantren gibi maddelerce tümör oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (4). Benzeri şekilde insanlarda da transplantasyon sonrası immünyüpresyon uygulananın kanser görülme oranlarının çok arttığı bilinmektedir (5). Bu gözlemler normal şartlar altında immün sistemin kanserle belli bir oranda başarıyla savaşabildiğini düşündürmekte. Bu görüşü doğrulayan en çarpıcı kanıtlardan bazıları, kanser teşhisinden çok önceki tarihlerde hastayı doktora başvurmak zorunda bırakan bir grup sendromun incelen-

mesiyle bulunmuştur. Paraneoplastik hastalık (PNH) olarak adlandırılan bu durumlarda, hastanın adaptif immün sistemi, genellikle rutin klinik yöntemlerle tespit edilemeyecek kadar küçük bir kanser dokusunu başarıyla hedeflemekte, ancak hedeflenen tümör proteininin normal ve kanserle ilişkisiz bir hücreyi de çapraz-reaksiyon ile tahrip etmesi sonucu, normal doku hasarı ve bunun sonucunda da klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır (6). Paraneoplastik sendromlar bir çok tür kanserle birlikte ortaya çıksa da en sık görüldükleri durumların başında küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) gelmektedir (6). Böyle durumlarda, tümör hücrelerindeki birçok proteine karşı gelişen bir yanıt olmakla birlikte, PNH oluşumundan genellikle sadece bir protein/antijene karşı gelişmiş bir immün yanıt sorumludur. Bu yanıt, tümör antijenini bulduran sağlıklı hücreleri çevrelerinde bu proteini bulundurmayan dokuları etkilemeden, tamamen ortadan kaldırabilir (7). Bu derece etkin bir yanıtın, tümör hücrelerini de öldürüyor olması beklenir. Nitekim, PNH sendromları, hastada rutinde kullanılan yöntemler ile kanser tespit edilmesinin mümkün olduğu tarihten ortalama 1 sene önce ve hatta bazı durumlarda 10 sene kadar öncesinde görülebilir (8-10). PNH ile doktoruna başvuran bir hastada o an kanserin tespit edilemeyip, ancak uzun süreli takiple teşhis edilebilmesinin sebebinin PNH gelişiminin tümör oluşumunun çok erken aşamalarına denk gelmesinden ve bu aşamalarda tümörün bir kaç milimetrelilik bir boyuta ulaşmamış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu durumda PNH, akciğer kanseri erken teşhisi için bir araç gibi görülebilir.

Kanserle aktif mücadelenin kanıtları

Bir kaç yıl önce tamamlanan bir grup çalışmanın sonuçları, gelişmekte olan kanser ile immün sistemin mücadele ettiğini düşündüren çok önemli bulgular oluşturmuştur. I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Project) gurubu 2006 yılında sonuçlarını yayınladıkları çalışmada, bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer kanserinin %100'e yakınına erken teşhis edebildiklerini, ve böyle vakaların %92'sinin 10 senelik bir takip suresince ölmediklerini gördüklerinden akciğer kanserinin BT ile erken teşhis edilmesi halinde tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu önerdiler (11). Ancak daha sonraki bir çalışma, BT ile teşhisin akciğer kanserinden ölüm oranını ancak %2 kadar azalttığını gösterdiğinden, ABD'de BT ile taramanın akciğer erken teşhisi için önerilmemesi kararı verildi (12). Birbirleriyle çelişen bu iki çalışmadaki verilerin dikkatle incelenmesi daha önceden tahmin ettiğimiz ancak ispatlayamadığımız bir bilginin: kanserlerin sağlıklı kişilerde de oluşup,

kendiliğinden kaybolduğu bilgisinin gerçek olduğunu gösterdi: BT ile I-ELCAP programı dahilinde teşhis edilen akciğer kanserlerinin yıllık olgu sayısı, türüne göre değişiklik göstermekle birlikte, normalde beklenen oranların 5 ila 10 misli üstünde idi (Tablo 1). I-ELCAP çalışmasındaki olgu oranlarını A.B.D. kanser istatistik veri tabanı SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) istatistikleriyle karşılaştırmalı olarak göstermektedir. Tablo 1'den görüleceği üzere, BT ile yapılan ilk tarama sonucunda teşhis edilen akciğer kanser olgu sayısı (ensidansi), SEER 2000-2003 istatistiklerinden ortalama 5.7 oranında daha fazladır. Dolayısıyla, toplumda varlığı gösterilebilen her 5.7 kanserden ancak biri klinik anlamda bildiğimiz kanseri oluşturabilmektedir. Bu da, kanser teşhis edildiği halde, tedavi edilmek zorunluluğu oluşturmayacak kanserlerin toplumda var olduğunu göstermektedir. İşte, BT ile teşhis edilen böyle hastalara tedavi önerilmesi halinde tedavi ile ilgili yan etkilerde arttığı, ve net bir fayda elde edilmediği için, bu yöntem şu anda rutin kullanımda değildir (12). Diğer bir deyişle, %80'i "klinik kanser"e dönmeyecek bu tümörler, patolojik incelemeler ile klasik tümörlerden ayrılmaya da, her hastaya

tedavi önerilmek durumundadır ve bu da morbitite ve mortalite artışıyla sonuçlanmaktadır. Bu tümörlerin %80'inin klinik kansere dönmemelerinin iki sebebi olabilir. Birincisi, hücrelerin kendi kendilerine yok olmaları (ölmeleri), diğeri ise geliştikleri konak tarafından ortadan kaldırılmalıdır. Birinci ihtimalin muhtemel olduğunu düşünmüyoruz. Zira, bilim tarihinde hastalardan elde edilen tüm tümör hücrelerinin hücre kültüründe ölümsüz olduklarını biliyoruz. İkinci ihtimal doğru ise, bu hücreleri ortadan kaldıran mekanizmanın hastanın immün sistemi olması ihtimali çok büyüktür. Bununla ilgili destekleyici bilgileri altta özetledik. Tablo 1'den görüleceği üzere, BT ile teşhis edilen olgular ile klinik kansere sebep olacak kanser oranının en büyük olduğu gurubun 50 yaş altı hasta gurubu olması çok önemlidir. 50 yaşın üstünde immün sistem fonksiyonlarının azaldığı ve akciğer kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. I-ELCAP tarama tasarımı, ilk taramayı (baseline screening; [B]) takip eden yılda tüm hastaları tekrar taramayı (annual screening; [A]) hedeflemişti. İlk sene teşhis edilen kanserler ile ancak ikinci sene kanserli olduğu görülen hasta oranlarının ([B/A]) kıyaslanması kanserin bir senelik zamanda ne oranda ortaya çıktığını göster-

Tablo 1. I-ELCAP** ve SEER'e göre akciğer kanseri ensidansları karşılaştırması

Yaş grubu	Kanser ensidansı (I-ELCAP-ilk tarama)*	Kanser ensidansı (I-ELCAP-ikinci yıl taraması)*	Kanser ensidansı (SEER 2000-2003)*	I-ELCAP/SEER (ilk tarama)	I-ELCAP/SEER (ikinci yıl taraması)
40-49	0.20	0.08	0.02	10.5	4.0
50-59	0.67	0.10	0.08	8.2	1.3
60-69	1.69	0.24	0.25	6.9	1.0
70-79	2.40	0.49	0.42	5.7	1.2
80-89	2.46	0.45	0.38	6.5	1.2
Toplam	1.30	0.27	0.23	5.7	1.2

*rakamlar yüzde cinsinden gösterilmiştir ** (11)

Tablo 2. I-ELCAP** ilk ve ikinci taramalarda türlerine göre akciğer kanseri ensidansları

Kanser türü	Kanser ensidansı (I-ELCAP-ilk tarama [B])*	Kanser ensidansı (I-ELCAP-ikinci yıl taraması [A])*	I-ELCAP ilk tarama/ikinci yıl taraması [B/A]	5-yıl hayatta kalım yüzdesi#
Bronkoalveoler k.	0.063	0.004	17.4	>53
Adenokarsinom	0.770	0.109	7.05	20.3
Yassı hücreli k.	0.143	0.051	2.80	16.8
Büyük hücreli k.	0.048	0.029	1.63	12.1
Küçük hücreli k.	0.029	0.025	1.12	6.0
Tüm akciğer kanserleri	1.283	0.270	4.76	

*rakamlar yüzde cinsinden gösterilmiştir ** (11), # (13, 14)

mesi açısından önemlidir. I-ELCAP çalışmasında erken teşhisi yapılan akciğer kanseri histolojik alt guruplarına göre ayrıldığında, ve ilk tarama ile ikinci yıl taraması karşılaştırıldığında, mortalitesi en yüksek olan türlerin (küçük hücreli akciğer kanseri, büyük hücreli akciğer kanseri gibi) [B/A] oranlarının, iyi seyirli tümörlerden (bronkoalveoler karsinom) daha düşük olduğu görülmektedir (Tablo 2). Bu da hastanın, daha az öldürücü olduğunu bildiğimiz tümörler ile daha uzun süre (bir yıldan fazla) birlikte yaşayabildiğini ve aynı zamanda bunların bir çoğunu ortadan kaldırdığını, çok öldürücü olan tümörleri ise ortadan kaldırmakta güçlük çektiğini ve dolayısıyla böyle tümörlerin hastada hızla klinik hastalık oluşturduğunu göstermektedir. Bu gözlem, kötü seyirli diye tarif ettiğimiz tümörlerin hasta immün sisteminden daha kolay kaçabilen tümörler olduğu düşündürmektedir.

Kanserle immün sistemin savaşı

Kanser geliştiren hastaların bu doku ile immün bir savaşa girdiğini en iyi şekilde destekleyen bulgular kanser geliştirme riski yüksek kişilerin yıllar boyu yapılan takipleri ile ortaya çıkmıştır. Sağlıklı kişilerde görülmemesine rağmen, kanserli hastaların %10-20'si tümörlerindeki p53 proteinine karşı antikor geliştirmektedir (otolog anti-tümör antikor). Bu bilgi ışığında bir kaç çalışma, riskli kişilerde birbirini takip eden yıllarda toplanan kan örneklerinde otolog p53 antikorunu tespit etmeye çalışmıştır (Tablo 3). Kanser geliştirme riski olan bu tür kişilerde anti-p53 antikorunun teşhis tarihinden ne kadar önce tespit edilebildiğini gösteren çalışmaları özetlemektedir. Her hasta için serum elde edilme tarihi ve sıklığı değişik olsa da, tablodan görüleceği üzere, p53 antikorları teşhisten en çok 12 yıl (vaka #20), ve en az 1 ay önce (vaka #9) kanda tespit edilebilmektedir. İkinci bir grup hasta ise, p53 antikorları oluşturdukları halde kanser geliştirmemiş olan vakalardır (Tablo 4). Böyle vakaların en önemli özelliği, p53 antikorları geliştirmiş olmalarına rağmen bu antikorun bir yada iki yıl içinde kanlarından kaybolmasıdır. Kanser geliştiren hastalarda ise p53 antikorunun gelişiminden sonraki tarihlerde ve teşhis tarihine kadar kanda varlığını devam ettirmekte, asla kaybolmamaktadır (Tablo 3). p53 antikorunun tümör dokusu ile savaşan bir immün yanıtın göstergesi olduğunu düşünürsek Tablo 3 ve 4'de özetlenen bilgiler ışığında, kişinin kanserine karşı savaşını kazanması halinde bu savaşın göstergesi (ve belki silahları) olan anti-tümör antikorlarının da serumdan kaybolduğunu, savaşın kazanılmadığı durumlarda ise, müteakip yıllarda kanda böyle antikorların idame ettiğini düşünebiliriz. Bunu destekle-

yen diğer bir grup veri ise aynı sorunun tersten sorulmasıyla elde edilmiştir: Tümöre karşı gelişen antikor yanıtlarının tümörün kemoterapi veya cerrahi müdahale ile tedavi edilmesi halinde ortadan kalktığı görülmüştür (15, 16). Diğer bir deyişle, savaş sebebi olan hücreler ortadan kalkınca, savaşın göstergesi olan antikorlar da kaybolmaktadır.

Anti-tümör antikorların akciğer kanseri erken teşhisinde önemi

Tüm kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinin de çok erken teşhis edilmesi geç evrelere göre çok daha başarılıdır (17). Üstte tarif edildiği üzere, az sayıda örnek olmasına rağmen, özetlediğimiz bilgilerin doğruluğu saptandığı an, anti-tümör antikorlarının kanda 1 seneden uzun süreli bulunması halinde, BT ile kanser teşhisi konmuş bir hastanın kanserine karşı savaşı kaybediyor olduğu düşünülebilir, ve ancak böyle hastalara tedavi önerilebilir. Kanserle savaşı kazanan kişilerde ise antikorda kaybolacağından, bu kişilere lüzumsuz müdahalenin yapılması engellenebilir. Riskli kişilerden temin edilecek az bir miktar kanda yapılabilecek böyle bir testin rutin kullanıma girebilmesi için gereken uzun süreli ve pahalı çalışmalara başlamadan önce bu konudaki en önemli iki sorunun cevaplandırılması gerekmektedir. Bunlar: (1.) az sayıda örnek temelinde oluşturduğumuz üstteki hipotezin doğruluğunun çok daha büyük hasta guruplarında gösterilmesi; ve (2.) riskli kişiler arasında klinik kanser geliştirecek olanların hemen hepsinin bu yöntemle ve doğru olarak teşhis edilmesinin mümkün olup olmadığının tespitidir. Birinci soruya cevap verebilmek için kullanılacak çok iyi kaynaklar vardır. Örneğin, PLCO (<http://prevention.cancer.gov/plco>) veya ATBC (<http://atbcstudy.cancer.gov/>) çalışmaları sırasıyla 155,000 ve 29,133 kişiyi kapsayan kanser tarama çalışmalarıdır. Tarama çalışmaları PLCO için üç, ATBC için sekiz sene sürmüştü de, klinik çalışmaya katılan hastaların takibi PLCO için 2016'ya kadar devam edecektir. Her hasta için tüm yıllarda kan örnekleri temin edilmiştir. Dolayısıyla tarama sırasında veya sonrasında kanser tespit edilen vakalarının teşhis tarihi öncesindeki yıllarda elde edilen kan örnekleri mevcuttur. İşte bu kan örnekleri kullanılarak, kanser geliştirmiş kişilerin anti-kanser antikorlarının ne durumda olduğu belirlenip, hipotezimize uygun, teşhisten önceki tarihlerde, birden fazla ve müteakip senelerde kanda tespit edilip edilemedikleri bilgisi netleştirilebilir. Bahsedilen türde bir çalışma olmadığından bu sorunun cevabını daha bilmiyoruz. Ancak Türk hastaları ile yapılan çalışmalar, anti-tümör antikorları bulunduran hastaların bu antikorları hastalık teşhisinde

alınan kanda bulduklarını, böyle antikörlerin hastalık teşhisinden sonra ortaya çıkmadığını, ve tedavi sonrasında kaybolabildiklerini göstermiştir (18). İkinci önemli soru ise, tespit edilecek anti-tümör antikörlerinin kanser geliştirecek hemen herkesi tespit edebildiklerinin (hassasiyetlerinin yüksek olması), ve aynı zamanda kanser dışı sebeplerden ortaya çıkmamış olduklarının (kansere özgünlüklerinin yüksek olması)

gösterilmesidir. Bu soruya cevap vermek üzere 1995'den bu yana yapılan çeşitli çalışmalarda tespit edilmiş bir çok anti-tümör antikör mevcuttur (<http://ludwig-sun5.unil.ch/CancerImmunomeDB/>). Ancak bu erken çalışmaların çoğu duyarlık ve özgünlük analizlerini içermediğinden tespit edilen antikörlerin kullanımı ile ilgili bir bilgi elde edilmesi çok güç olmuştur. Halihazırda devam etmekte olan projelerimiz ile en son

Tablo 3. Klinik kanser teşhis edilmiş hastaların önceki serumlarında p53 antikör varlığı

Vaka #	Hastalık	Anti- p53 antikör pozifliği					Kanser turu	Yöntem	Kaynak
		≥4yıl	-3 yıl	-2 yıl	-1 yıl	ay			
1				18.3 ay	+	+	SCC*	ELISA	(19)
2	VC	11(>10)					AS	ELISA	(20)
3	VC					4	AS	ELISA	(20)
4	KOAH					7	akciğer	ELISA/IP/W#	(21)
5	KOAH		(-)	(-)	(-)	6	akciğer	ELISA/IP/W	(21)
6	KOAH				+	5	göğüs	ELISA/IP/W	(21)
7	KOAH		+	+	+		prostat	ELISA/IP/W	(21)
8	BM					2	SCC-E	ELISA/IP/W	(22)
9	BM					1	AC-E	IP/W	(22)
10	ASB	+	+	+	+		akciğer	ELISA	(23)
11	ASB		+	+	+		akciğer	ELISA	(23)
12	ASB	6	+	+	+		lenfoma	ELISA	(23)
13	ASB	+		+			akciğer	ELISA	(23)
14	ASB			+	+		mezotely.	ELISA	(23)
15	ASB	(-)	(-)	+			akciğer	ELISA	(23)
16	ASB			(-)	+		akciğer	ELISA	(23)
17	ASB	10					akciğer	ELISA	(23)
18	ASB			+			akciğer	ELISA	(23)
19	ASB				+		akciğer	ELISA	(23)
20	ASB	12					akciğer	ELISA	(23)

*VC.: vinil klorid maruziyeti; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; BM: Barret metaplazisi; ASB: asbestos; SCC, skuamuz hücreli kanser.; AS: karaciğer anjiosarkomu; SCC-E: özofagus skuamuz hücre karsinomu; AC-E: özofagus adenokarsinomu. #IP: immünopresipitasyon; WB: Western blotting; (-): antikör negatif; +: antikör pozitif

Tablo 4. Klinik kanser teşhis edilemeyen hastaların önceki serumlarında p53 antikör varlığı

Vaka #	Hastalık	Anti- p53 antikör pozifliği					Yöntem	Kaynak
		1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl		
1	ASB*	+	(-)	(-)	(-)	(-)	ELISA	(23)
2	ASB		(-)	(-)	+	(-)	ELISA	(23)
3	ASB			+		(-)	ELISA	(23)
4	ASB		(-)	(-)	+	(-)	ELISA	(23)

*VC.: vinil klorid maruziyeti; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; BM: Barret metaplazisi; ASB: asbestos; SCC, skuamuz hücreli kanser.; AS: karaciğer anjiosarkomu; SCC-E: özofagus skuamuz hücre karsinomu; AC-E: özofagus adenokarsinomu. #IP: immünopresipitasyon; WB: Western blotting; (-): antikör negatif; +: antikör pozitif

teknolojileri kullanarak akciğer kanseri dahil bir çok kanser türüyle ilişkili çok sayıda antikör tespit ettik. Bu antikörlerin hassasiyet ve özgünlük çalışmaları devam etmektedir. İdeal sonuç, akciğer kanserine özgü, ve bu hastalığı çok yüksek hassasiyetle tespit edebilecek bir antikör paneli tespit etmektir. Bu durumda, üstte tarif edilen kohortlarda, teşhis için bu antikörlerin yararlılığını gösterecek çalışmalar yapılabilir.

Anti-tümör antikörlerin akciğer kanseri tedavisindeki önemi

Tümöre karşı kendiliğinden gelişen adaptif immün yanıtın kanser prognozunu iyileştirebileceğine dair ilk önemli delil, PNH vakalarının kanser prognozu açısından PNHsiz vakalara göre daha iyi seyirli olmalarıdır (24). Böyle hastalarda metaztas görülme riskinin de daha az olduğunu gösteren çalışmalar vardır (15). PNH'la ilişkisiz antikörlerin de akciğer kanseri prognozunu iyi yönde değiştirebileceği ile ilgili veriler de elde edilmiştir (25). Bu ön bilgiler temelinde, anti-tümör antikörleri kanında bulunduran (seropozitif) vakaların kanında antikör olmayan (seronegatif) vakalara göre daha iyi bir hastalık seyri izleyebileceklerini düşünen çeşitli araştırmacılar bu iki gurup hastayı çeşitli prognoz kriterleri bakımından karşılaştırdılar. Bu çalışmaların bazılarında anti-tümör antikörleri (anti-SOX2 veya anti-HuD) ile iyi prognoz kriterleri arasında doğrusal bir ilişki gözlenirken, başka çalışmalarda aynı antikörler için böyle bir ilişki olmadığını gösteren veriler elde edildi (16, 23, 26-28). Özellikle PNH ile ilişkisi olmayan anti-SOX2 gibi antikörlerin iyi prognozla doğrusal bir ilişkisinin kesinlikle saptanmış olması halinde, böyle antikörleri bulunmayan vakaların aşılınarak seropozitif hale getirilmesinin hastalık seyri üzerinde iyi etkisi olacağı düşünüldükçe aşılama çalışmaları başlayabilirdi (29). Ancak sonuçların çelişkili çıkmış olması bu gelişmeleri durdurmuştur. Bununla birlikte son yaptığımız çalışmalarda bu eski çalışmaların yeni bir değerlendirmesinin gerekli olduğunu düşündüren sonuçlar elde ettik: En çok çalışılan HuD antikoru KHAK vakalarında %15 oranında, anti-SOX2 ise %20 oranında görülmektedir. KHDAK'de ise bu oranlar daha düşüktür. Ancak, her iki antikoru aynı anda barındıran vaka sayısı, anti-HuD'li hastaların %30'unu aşmamaktadır. Son çalışmalarımızla KHAK vakalarında 20'den fazla antikora yanıt geliştiğini saptadık. Bu antikör yanıtlarının çoğunun hastaların ancak %10 ila %5'inde görüldüğünü tespit ettik. Bu durumda, aynı antikoru geliştiren hasta oranının da çok düşük olduğunu gösterebildik. Devam etmekte olan bu çalışmalarımızda hangi antikörler ile iyi prognoz arasında ilişki olduğunu tespit etmeyi hedefliyoruz. Ön sonuçlarımız, belli antikör kombinasyonlarının iyi prognozla ilişkili, başka kombinasyonların ise ilişkisiz olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar her tümörün değişik antikör yanıtları oluşturduğunu ve böylece tespit ettiğimiz antikör profilinin tümör prognozunun nasıl olacağı ile ilgili bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlarımız ışığında, hem tümörlerin biyolojisi hem de prognozu ile ilgili bir bilgi elde etmeyi düşünüyoruz. Bahsi geçen çalışmalar sonunda, kanserli hastaların %20-30 kadarında hiçbir antikör yanıtı oluşmadığını da saptadık. Kanser hastalarının immün baskılanmış olduğunu biliyorduk (30). Dolayısıyla bazı kanserli hastaların, önceden çok iyi bilindiği şekilde, immün baskılanmış olduğunu da saptadığımızı düşünüyoruz.

Anti-tümör antikörlerin akciğer kanseri takibinde önemi

Akciğer kanseri vakalarında sıklıkla tespit edilebilen ve özgün bir oto-antikör panelinin kanserli vakaların takibinde iki temel rolü olabilir (1). Cerrahi veya kemoterapi ile küratif amaçlı tedavi gören kişide tedavinin başarısını değerlendirmede; (2) hastanın prognozunu belirlenmesinde. Anti-tümör antikörler geliştirmiş bir hastanın tümörünün tamamen rezeksiyonu veya küratif kemoterapisi akabinde antikör titresinin de düşmesi ön görülebilir (15, 16). Dolayısıyla tedavi sonrasında, tedavi öncesindeki seviyelerde idame eden antikörler, tedavinin tam başarılı olmadığını gösterebilir. Diğer taraftan, tümör tedavisinin başarılı olması halinde ise, tedavi sonrası nüksün belirlenmesinde antikörlerin kanda izlenmesi çok önemli bir rol oynayabilir. Bunlara ilaveten, hangi otolog antikörlerin prognozla ilişkili olduğu saptanırsa, hastalar, böyle antikörleri bakımından değerlendirilip tedavileri yönlendirilebilir. Örneğin, uzun yaşam süresi göstergesi olan bir antikörün varlığı, hastaya daha az agresif bir tedavinin uygun olduğunu düşündürülebilir. Eğer belli bir antikörün bir tur tedaviye yanıtla ilişkisi tespit edilebilirse, bu durumda da antikör varlığı tedavinin niteliğini belirlemede yardımcı belirteç olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Moyron-Quiroz JE, Rangel-Moreno J, Kusser K, et al. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity. *Nat Med* 2004;10:927-34. [CrossRef]
2. Asano K, Nabeyama A, Miyake Y, et al. CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by cross-presenting dead cell-associated antigens. *Immunity* 2011;34:85-95. [CrossRef]
3. Daniels MA, Teixeira E, Gill J, et al. Thymic selection threshold defined by compartmentalization of Ras/MAPK signalling. *Nature* 2006;444:724-9. [CrossRef]

4. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplant Proc* 2008;40:S40-3. [\[CrossRef\]](#)
6. Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Immunol* 1997;9:723-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931-7.
8. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2004;4:5. [\[CrossRef\]](#)
9. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18. [\[CrossRef\]](#)
10. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48. [\[CrossRef\]](#)
11. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71. [\[CrossRef\]](#)
12. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *Jama* 2007;297:953-61. [\[CrossRef\]](#)
13. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-52. [\[CrossRef\]](#)
14. Gloeckler Ries LA, Eisner MP. Chapter 9, Cancer of the Lung. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, editors. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 2007.
15. Verschuuren JJ, Perquin M, ten Velde G, et al. Anti-Hu antibody titre and brain metastases before and after treatment for small cell lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:353-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009;27:4260-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49. [\[CrossRef\]](#)
18. Vural B, Chen LC, Saip P, et al. Frequency of SOX Group B (SOX1, 2, 3) and ZIC2 antibodies in Turkish patients with small cell lung carcinoma and their correlation with clinical parameters. *Cancer* 2005;103:2575-83. [\[CrossRef\]](#)
19. Lubin R, Zalzman G, Bouchet L, et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med* 1995;1:701-2. [\[CrossRef\]](#)
20. Trivers GE, Cawley HL, DeBenedetti VM, et al. Anti-p53 antibodies in sera of workers occupationally exposed to vinyl chloride. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1400-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Trivers GE, De Benedetti VM, Cawley HL, et al. Anti-p53 antibodies in sera from patients with chronic obstructive pulmonary disease can predate a diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1767-75.
22. Cawley HM, Meltzer SJ, De Benedetti VM, et al. Anti-p53 antibodies in patients with Barrett's esophagus or esophageal carcinoma can predate cancer diagnosis. *Gastroenterology* 1998;115:19-27. [\[CrossRef\]](#)
23. Li Y, Karjalainen A, Koskinen H, et al. p53 autoantibodies predict subsequent development of cancer. *Int J Cancer* 2005;114:157-60. [\[CrossRef\]](#)
24. Posner JB. Neurological complications of cancer. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1995.
25. Winter SF, Sekido Y, Minna JD, et al. Antibodies against autologous tumor cell proteins in patients with small-cell lung cancer: association with improved survival. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:2012-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Graus F, Dalmau J, Rene R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2866-72.
27. Maddison P, Thorpe A, Silcocks P, et al. Autoimmunity to SOX2, clinical phenotype and survival in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;70:335-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, et al. Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:795-800. [\[CrossRef\]](#)
29. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008;70:924-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909-15. [\[CrossRef\]](#)