

# Malign Plevral Mezotelyoma Tedavisinde Yeni Gelişmeler

## New Developments in Malignant Pleural Mesothelioma Treatment

Dr. Onur YAZICI<sup>1</sup>, Dr. Murat ACAT<sup>2</sup>, Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

<sup>3</sup>Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Karabük

### ÖZET

Malign mezotelyoma (MM) büyük çoğunluğu plevra olmak üzere perikard, periton ve tunika vajinalisten de gelişen nadir görülen ve kötü prognozlu bir tümördür. Malign plevral mezotelyoma (MPM), plevrayı döşeyen mezotel hücrelerinden köken alır. Hastalığın erken evrelerinde; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin oluşturduğu trimodal tedavi standart tedavi yöntemidir. Trimodal tedavide uygulanan kemoterapi neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanabilir. Neo-adjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar öncelikle sisplatin-pemetreksed veya sisplatin-gemsi-tabin kombinasyonudur. Sisplatin-vinorelbin kombinasyonunun da neoadjuvan kemoterapide kullanılabilceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Adjuvan kemoterapide sisplatin-pemetreksed kombinasyonu kullanılması önerilir. Cerrahi tedaviye aday olmayan ya da herhangi bir nedenle opere edilemeyen iyi performanslı MPM'li hastaların tedavisinde primer kemoterapi uygun bir seçenektir. Primer kemoterapide bugün için kabul edilmiş standart yaklaşım sisplatin ile pemetreksed veya raltitreksed kombinasyonudur. Sisplatin kullanılmayan hastalarda karboplatin verilebilir. Bu tedaviye alternatif olarak sisplatin-gemsi-tabin kombinasyonu alternatif olarak düşünülebilir. Bunun dışında birinci sıra tedavide immunomodulator ajanlar, hedef biyoterapiler ve aşılardan klinik çalışma protokolleri dışında kullanılması uygun değildir. MPM'de primer kemoterapiden sonra idame tedavisinin yararı henüz gösterilememiştir. İkinci sıra kemoterapide ise birinci sıra platin-pemetreksed kombinasyonu kullanan hastalarda, progresyonsuz survi (PFS) 12 aydan fazla ise pemetreksed tek ilaç veya platin ile kombine olarak tercih edilebilir. Bu grupta PFS<12 ay ise vinorelbin ya da gemsi-tabin tercih edilebilir. Birinci sıra pemetreksed dışı ilaç kullanan hastalarda, ikinci sıra kemoterapide pemetreksed tercih edilebilir. İkinci sıra ve üçüncü sıra kemoterapide hedefe yönelik tedavilerin, biyolojik ajanların ve immunoterapinin henüz yararı gösterilememiştir. Kemoterapiye uygun olmayan hastalar için destek tedavi önerilir. MPM'de uygulanan tedavilere rağmen hastalık halen kürabl değildir ve yüksek mortaliteye sahiptir. Bütün bu sonuçlar karşısında yeni tedavi rejimleri için çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde halen rehberlere girecek sonuçlara ulaşılmamasına rağmen hedefe yönelik tedaviler, biyolojik ajanlar ve immunoterapi tedavileri için çok sayıda çalışma devam etmektedir. Bu çalışmalarla ilgili iyi sonuçlar bildirilmesine rağmen halen rehberlere girmemiştir. Bu makalede yeni tedavilerden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Malign plevral mezotelyoma, hedef hücre tedavisi, immunoterapi, aşılardan

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Onur YAZICI

Kurum: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

e-posta: dronur\_yazici@hotmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.064

## SUMMARY

*Malignant mesothelioma is a poor prognosed tumour, often developed from pleura and pericard, peritone and tunica vaginalis. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is originated from the mesothelial cells laying pleura. In the early stages of disease, trimodal therapy is combined of surgery, radiotherapy and chemotherapy. Chemotherapy applied within trimodal therapy can be applied neoadjuvan or adjuvan. Agents used at neoadjuvan chemotherapy are primarily the combination of cisplatin–pemetrexed or cisplatin–gemcitabine. There are studies showing that cisplatin–vinorelbine combination can also be used at neoadjuvan chemotherapy. The use of cisplatin-pemetrexed combination is suggested at adjuvan chemotherapy. Primary chemotherapy is an appropriate option of the MPM patients with good performance who can not be operated and do not be a good case for surgery. Today for primary chemotherapy the accepted common approach is cisplatin with pemetrexed or raltitrexed. Carboplatin can be given to the patients who cannot get cisplatin. Cisplatin-gemcitabine combination can be considered as an alternative to this medication. Apart from that, at initial medication immunomodulator agents, targeted biotherapies and the use of vaccines out of the clinic study protocols are not appropriate to apply. After primary chemotherapy, benefits of maintenance treatment haven't been shown. Pemetrexed can be used single agent or combined with platin in second line therapy if the progression free survival (PFS) is longer than 12 months at the patients using primary platin-pemetrexed combination. If PFS < 12 months vinorelbine or gemcitabine can be preferred within this group. Pemetrexed can be preferred in second line chemotherapy for the patients do not use the pemetrexed at first line therapy. The benefits of targeted therapy, biologic agents and immunotherapy havent been shown yet in second or third line chemotherapy. Supportive therapy is suggested for the patients who can not take chemotherapy. Despite the treatments of MPM, the disease still can not be curable and has a high rate of mortality. New treatment modalities have been still being researched after all these results. There are a considerable number of ongoing studies for targeted therapy, biologic agents and immunotherapy treatments although no results to be registered in guides have been gained. Even though good results have been reported those studies havent been indexed. New treatments will be discussed in this article.*

**Keywords:** Malignant pleural mesothelioma, targeting therapy, immunotherapy, vaccines

## GİRİŞ

Malign plevral mezotelyomada (MPM) halen etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Bu durum yeni tedavi yöntemlerinin bulunması için araştırmalara yönlendirmiştir. Günümüzde halen çalışmalar devam etmektedir. Bu yazıda MPM tedavisindeki gelişmelerden bahsedilecektir. Hedefe yönelik tedaviler, immunomodülatör ajanlar ve aşılarda MPM tedavisinde uygulanan ve halen çalışmaların devam ettiği yöntemlerdendir.

## Hedefe Yönelik Tedaviler

### Anti mesotelin antikolar

Mezotelin; mezotelyal ve peritoneal hücrelerden salınan bir hücre yüzey glikoproteinidir. Biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılmasa da mezotelin CA 125 antijenine bağlanır ve hücre adezyonunda görev alır<sup>(1)</sup>.

Amatuximab (MORAb-009): Mesotelini hedefleyen kimerik Ig G1 antikordur. Amatuximabın çalışmaları mesotelinin CA125 antijenine bağlanmasını engellediği gösterilmiş ve bu etkisiyle tümör metastasını engellemek için kullanılabilirliği düşünülmüştür<sup>(2)</sup>. Mezotelyoma hastalarında yapılan bir faz 1 çalışmada

amatuximab iyi tolere edilmiştir ve halen bir faz 2 çalışmada test edilmektedir<sup>(3)</sup>.

Psödomonas eksotoksin A (PE38); amatuximab ile bağlanarak (SS1 (dsFv) PE38) malign hücrelere taşınır ve bu hücrelere sitotoksik etki gösterir. SS1 (dsFv) PE38'in prelinik çalışmalarda aktivite gösterdiği belirtilmiştir<sup>(4)</sup>.

SD1; anti mesotelin antikor olup insan Fc füzyon proteini olarak formüle edilir. Mezotelyoma hücrelerindeki güçlü sitotoksik etkisi incelendiğinde bu etkinin sadece antikor etkisine bağlı olmadığı ayrıca kompleman aktive edici etkisine de bağlı olduğu görülmüştür<sup>(5)</sup>.

HN1; mezoteline karşı yüksek bağlanma afinitesi gösteren insan antikor immunotoksin bileşeni içerir ve mezotelinin CA 125 antijeni ile etkileşimini inhibe eder<sup>(6)</sup>.

22A31 C-ERC; mesotheline karşı oluşan fare monoklonal antikordur ve deneysel çalışmalarda ölçülmüştür. Natural killer (NK) hücreleriyle ilişkili antikor bağımlı sitotoksik etkiyle güçlü tümör inhibitör etki gösterir<sup>(7,8)</sup>.

M912; Ig G türünde ilk insan anti mesotelin antikordur ve in vitro çalışmalarda bu molekülün iyi bağlayıcı ve güçlü sitotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>(9)</sup>.

Mezoteline karşı açıklanan pasif immunolojik müdahalelerin aksine aktif spesifik aşılama ile de hedeflenebilir. Canlı atenue listeria aşısı (CRS 207) mesotelin bulunan tümörlerde faz 1 çalışmada test edilmiştir. Bu çalışmada CRS-207'nin iyi tolere edildiği görülmüş ve mesotelin spesifik CD8 T hücre yanıtı saptanmıştır<sup>(10)</sup>. ASCO 2014 de sunulan verilerde CRS 207 uygulanan 15 hastanın 9 tanesinde belirgin bir kısmi yanıt alınmış ve 4 tanesinde stabil hastalık görülmüştür. Bu aşının ümit verici bir anti tümör aktivitesi olduğu gösterilmiş ve standart kemoterapi ile güvenle kombine edebileceği belirtilmiştir.

### Diğer antikolar

**Bevasizumab:** Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) A inhibitörü olan monoklonal antikordur ve solid kanserlerin tedavisinde ruhsatlı bir tedavi seçeneğidir. Randomize faz 2 çalışmada tedavi edilmemiş MPM hastalarında bevasizumabın sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyonu tek başına sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu verilen grupla karşılaştırılmıştır. Bevasizumab eklenen tarafta sadece kemoterapi verilen grupla kıyaslandığında PFS ve toplam sağkalımda (OS) yanıt gelişmediği görülmüştür<sup>(11)</sup>. Bevasizumabın; pemetreksed-sisplatin tedavilerine eklendiği faz 2 çalışmada primer sonlanım noktası olan PFS'ye ulaşamadığı görülmüştür<sup>(12)</sup>.

**Cetuximab, panitumumab ve trastuzumab** epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) hedefleyen monoklonal antikordur. Plevral mezotelyoma hücrelerinde EGFR upregülasyonu gösterilerek malign mezotelyomada potansiyel tedaviler olduğu görüşü desteklenmiştir<sup>(13,14)</sup>.

**Cixutumumab (IMC-A12);** İnsüline like growth faktör 1 reseptörüne karşı monoklonal Ig G antikordur. Halen faz 2 çalışmalarda değerlendirilmeye beraber deneysel çalışmalarda bu antikorum yararının hedef reseptör üretimine bağlı olduğu ve bu üretimin malignitesi olan hastaların hepsinde aynı olmadığı gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

**Podoplanin, MPM hastalarında** yüksek düzeyde üretilen bir glikopeptiddir. NZ1 ve NZ2 podoplanine karşı oluşturulan antikordur. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda in vivo ve in vitro MPM'ye karşı antikorum bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve kompleman bağımlı sitotoksiste oluşturdukları görülmüştür. Çalışmalar MPM hastalarında yeni tedavi modeli olarak anti podoplanin antikorumlarının kullanılabilirliğini belirtmektedir<sup>(16)</sup>.

### Diğer Hedefe Yönelik Tedaviler

İmmunohistokimyasal olarak mezotelyoma hücrelerinde %70-95 EGFR üretimi gösterilmiş ve bu durum

iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Erlotinib ve gefitinib EGFR'yi hedefleyen birinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleridir (TKI). 33 hasta ile yapılan bir çalışmada erlotinibin MPM hastalarında etkisiz olduğu gösterilmiştir<sup>(17)</sup>. Başka bir çalışmada 24 MPM'li hastada platin bazlı kemoterapi sonrasında uygulanan erlotinib ve bevasizumaba karşı herhangi bir yanıt alınmamıştır<sup>(18)</sup>. 42 hastayı içeren bir faz 2 çalışmada hastalara günlük oral 500 mg gefitinib verilmiş ve sonuçta sadece 2 tane objektif yanıt raporlanmıştır. Yazarlar gefitinibin etkili olmadığı görüşüne varmıştır<sup>(19)</sup>.

**İmatinib mesylate:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR)  $\alpha$ - $\beta$ , bcr/abl ve c kit inhibitörüdür. Mezotelyomada tek ajan olarak kullanılan imatinib ile ilgili 4 faz 2 çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmalarda toplam 94 hasta tedavi edilmiş, objektif yanıt görülmemiş ve PFS 2 ay daha düşük bulunmuştur<sup>(20-23)</sup>.

**Talidomid:** VEGF, fibroblast büyüme faktör (FGF), TGF  $\beta$ , ve tümör nekroz faktör (TNF)  $\alpha$  inhibisyonu gösteren anti anjiyogenik bir ajandır. Yapılan bir faz 1 ve faz 2 çalışmada 40 hastaya talidomid verilmiş. Çalışmanın sonucunda 11 hasta 6 ayın üzerinde stabil kalmış ve ortanca yaşam süresi 230 gün bulunmuştur<sup>(24-26)</sup>. 2 paralel yayınlanmamış faz 2 çalışmada talidomid tek ajan ve gemsitabin-sisplatin kombinasyonu ile değerlendirilmiştir. Talidomid ile birlikte gemsitabin ve sisplatin verilen 32 hastanın %14'ünde kısmi yanıt alınmış ve OS 11 ay bulunmuştur<sup>(27)</sup>. Kemoterapi için uygun olmayan veya kemoterapi öncesi 72 hastaya talidomid verilmiş ve hastaların %6'da yanıt görülmüş, OS 11 ay bulunmuştur. Mezotelyoma hastalarında devam tedavisi olarak talidomidin yararı 222 hastalık büyük bir faz 3 randomize çalışmada platinli veya platiniz pemetreksed tedavisinden 4-6 kür sonra progresyon olmayan hastalarda 1 yıl boyunca ölçülmüş ve progresyon için primer sonlanım noktası deney kolunda 3,6 ay iken plasebo kolunda 3,5 ay bulunmuştur. Bu da talidomid destek tedavisinin yararı olmadığını göstermiştir<sup>(28)</sup>.

**Kalmodulin bağlayıcı protein (CBP501):** G2 kontrol noktası inhibisyonu ile kemoterapi duyarlılığını arttırmayı hedefler. Sisplatin ile pemetreksed tedavisine CBP eklenerek yapılan bir faz 1 ve faz 2 çalışmada PFS değeri CBP eklenen kolda sadece sisplatin ve pemetreksed verilen kola göre 4 ay daha fazla ölçülmüştür<sup>(29)</sup>.

**Everolimus:** MTOR inhibitörüdür. Nörofibromatoz 2 sinyalizasyonunu değiştirmeyi hedefleyerek uygulandığı faz 2 çalışmanın ön sonucunda MPM hastalarında aktif olduğu gösterilememiştir.

**Sunitinib:** VEGFR 1, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR  $\beta$  ve c-kit TKI'dır. 53 hasta için yapılan faz 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Sonuçta 6 hastada kısmi yanıt, 34 hastada stabil yanıt görülmüştür<sup>(30)</sup>. Başka bir faz 2 çalışmada sadece 35 hastada kısmi yanıt alınmış an-

cak objektif yanıt alınmamıştır<sup>(31)</sup>. Yine bir başka faz 1 çalışmada standart pemetreksed ve sisplatin dozuyla verilen 37.5 mg sunitinib dozu tolere edilememiş ve kümülatif miyelosupresyon nedeniyle doz ayarlanması gerektiği görülmüştür<sup>(32)</sup>.

Sorafenib: VEGFR 2, VEGFR 3, Raf, PDGFR  $\beta$  ve c kit inhibitörüdür. Bir faz 2 çalışmada 50 hastadan 3 tanesinde kısmi yanıt, 27 hastada stabil yanıt kaydedilmiş ancak sorafenib için sonuçlar değerlendirme için yeterli görülmemiştir<sup>(33)</sup>. Başka bir faz 2 çalışmada sorafenib 53 hastaya uygulanmış, tedavi iyi tolere edilmiş ve PFS'de 5,1 aylık ılımlı bir etkinlik görülmüştür<sup>(34)</sup>.

Pazopanib: VEGFR1-3, PDGFR  $\alpha$  ve  $\beta$  ve c kit TKI'dır. 34 MPM'li hastada yapılan faz 2 çalışmada tek ajan olarak uygulanmış ve hastaların %34'de 6 aylık PFS görülmüştür.

Cediranib: VEGFR 1-3 TKI'dır. 2 faz 2 çalışmada 54 hastanın 4 tanesinde ve 51 hastanın 5 tanesinde kısmi bir remisyon görülmüş ancak ciddi bir toksik etki görülmüştür<sup>(35, 36)</sup>.

Tüm bu çalışmaların sonucunda görülen negatif sonuçlara karşın cediranib, imatinib, sunitinib veya sorafenibin küçük bir hasta grubunda etkili olduğu gözlenmiştir. Bu ajanlarla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TKI'lerine birkaç yanıt nedeniyle kemoterapi ile kombine rejimler devam etmektedir. Cediranib ve kemoterapi kombinasyonu ile giden bir çalışma devam etmekte ve başka bir faz 1-2 çalışmada axitinib (VEGFR inhibitörü) ile siplatin ve pemetreksed kombinasyonu veya sadece sisplatin ve pemetreksed verilen hastalar randomize edilmektedir. Yine diğer hedef ajanlardan MET inhibitörü olan tivantinib ve FGFR-3 TKI olan dovitinible ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Vorinostat: Platin ve pemetreksed tedavisi sonrası progresyon gösteren 660 mezotelyoma hastası ile plasebo kontrollü bir faz 3 çalışma sunulmuştur. Sonuçlar ECCO-ESMO 2011 de sunulmuş ve tüm sonlanma noktaları negatif bulunmuştur<sup>(37)</sup>.

Belinostat: HDAC inhibitörüdür. Küçük bir faz 2 çalışmada sonuçlar negatif olarak görülmüştür<sup>(38)</sup>.

Bortezomib: Proteozom inhibitörüdür. Tek kollu bir faz 2 çalışmada 33 hastada birinci ve ikinci basamak tedavide zayıf performans durumu ile inaktif bulunmuştur<sup>(39)</sup>. Bortezomib ayrıca sisplatinle kombine edildiği bir prospektif faz 2 çalışmada primer sonlanım noktası olarak PFSR 18 hafta bulunmuştur<sup>(40)</sup>.

BNC105P: Tubulin polimerizasyonunu inhibe eden küçük bir moleküldür. Tümör vasküler yapıları normal vasküler yapıları etkilemeden tıkamaktadır. Preklinik modeller BNC105P ile başarılı tümör supresyonu ve regresyonu göstermiştir<sup>(41)</sup>. BNC105P ikinci basamak

tedavide denenmiş ve 30 hastayla yapılan bir çalışmada etkisiz olduğu gösterilmiştir<sup>(42)</sup>.

NGR-h TNF: Tümör vasküler yapılardan aşırı salınan aminopeptidaz N'yi bağlayarak etki eder. MPM'de bir faz 2 çalışmaya dayanarak NGR h TNF ile en iyi yaşam desteğini karşılaştıran bir çalışma devam etmektedir.

### Immunoterapötik Yaklaşımlar

İnterlökinler (IL) ve interferonlar (IFN) gibi sitokinler virüslere ve tümör hücrelerine karşı konak immün yanıtı aktive eder. IFN'lar ayrıca in vitro ortamda mezotelyoma hücrelerine karşı direk sitotoksik etki gösterir. İntraplevral IL 2 verilen 22 MPM hastasının 12 tanesinde (%54) objektif yanıt görülmüştür. Bu çalışmada tüm yanıt alınanlar erken evre ve epiteloid histolojiye sahipti ve yanıt alınanlarda ortanca sağkalım 28 ay ve yanıt alınmayanlarda ise 4 ay bulunmuştur<sup>(43)</sup>. IL 2'nin diğer uygulama yollarındaki klinik çalışmalar kuşkuludur<sup>(44)</sup>.

Faz 1 çalışmada erken evreli 89 MPM'li hastada intraplevral IFN gama verilmesi ile %20 genel yanıt oranıyla klinik yarar görülmüştür<sup>(45)</sup>. Bununla beraber IFN gama aşırı toksik etkisi nedeniyle terkedilmiştir.

IFN  $\beta$ : antiviral, antiproliferatif, antianjiojenik ve immün hücre stimulan fonksiyonları olan tip 1 sitokindir. IFN  $\beta$  eklenmiş adenovirüs veya IFN @2 $\beta$  eklenmiş adenovirüsün intraplevral verilmesiyle değerlendirilen klinik çalışmalar bu sitokinleri MPM için güçlü bir tedavi olarak önermektedir. Hastalığın stabilizasyonu veya tümör regresyonu hastaların alt kümesinde görülmüştür (Adenovirüs-IFN  $\beta$  verilen 18 hastanın 5 tanesinde ve Adenovirüs-IFN @2b verilen 9 hastanın 5 tanesinde). Hastalığın erken evre olması ve adenovirüs nötralizan antikorların oluşması nedeniyle dozların tekrarlanması sınırlanması MPM hastalarında yanıtın sınırlanmasına neden olmuştur<sup>(46-48)</sup>.

TGF  $\beta$ ; kanser hücreleri, stroma ve immün hücrelerden üretilen pleiotropik bir sitokindir<sup>(49-51)</sup>. GC1008 (Fresolimumab) bir anti TGF  $\beta$  antikorudur olup bir faz 2 çalışmada ileri evre MM hastalarında bir veya 2 kür sitotoksik tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. GC1008 her 21 günde bir 3 mg/m<sup>2</sup> iv infüzyonla verilmiş ve 13 hasta kayıt altına alınmış ama sonrasında üretici onkolojik endikasyonlar için ileri araştırma yapılması gereken bu maddeyi üretmemiştir. GC1008 uygulanan 3 hastada 3 aylık tedavi sonrasında stabilizasyon görülmüş ve iyi tolere edilmiştir. 5 hastada tümör hücre parçalarına karşı antikorlar bulunmuş ve bu antikorların bulunması bulunmayanlara göre anlamlı ölçüde ortanca OS'da yükselme ile ilişkili görülmüştür (15-7,5 ay p 0,03)<sup>(52)</sup>.

## Aşılar

Virüsler immun sistemin güçlü uyarıcılarıdır. Kızamık virüsü onkolitik bir virüsdür. Bu virüs dendritik hücreler vasıtasıyla T hücre çalışmasına izin verir ve bu durum tümör hücrelerinin ölümü ve antijen salınımıyla sonuçlanır. Ayrıca kızamık virüsünün immuno-adjuvan özellikleri kızamık virüsü enfekte edilmiş mezotelyoma hücrelerinde dendritik hücrelerin dolmasıyla gösterilmiştir. Bu olay dendritik hücre matürasyonu ile sonuçlanır<sup>(53)</sup>.

Wilms tumor suppressor gene 1 aşısı: Wilms tümör 1 (WT1) MPM'de fazlasıyla üretilen bir transkripsiyon faktörüdür. WT1 peptidleri immunojeniktir ve mezotelyoma hücre dizisine karşı yanıt veren T hücreleri uyarır<sup>(54)</sup>. Hastalar için multimodal tedavinin tamamlanmasından sonra aşıyla ilgili yapılan randomize faz 2 çalışma halen devam etmektedir. Sınıf 1 ve sınıf 2 birinci klinik çalışmada WT1 peptid, T hücrelerin çalışmasını arttıran dendritik hücrelerin olgunlaşması için kullanılan granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile aşılamada kullanılmıştır. Bu çalışmada mezotelyomalı 9 hasta tedavi edilmiş 1 tanesi 3 yıl progresyonsuz yaşamış ve beş tanesinde CD8 yanıtı dokümanite edilmiştir. Faz 1 çalışmada bu aşının ilerlemiş mezotelyomalı hastalarda antijene duyarlı CD4 ve CD 8 hücre proliferasyonu ve aktivasyonu ile kompleks immün yanıt oluşturduğu görülmüştür<sup>(55-56)</sup>.

Dendritik hücre aşısı: Deneysel çalışmalarda bu aşının mezotelyoma dokusu içeren hayvanlarda tümör büyümesini engellediği ve sağkalımı arttırdığı görülmüştür<sup>(57-58)</sup>.

Antimesotelin T lenfosit aşısı: Deneysel çalışmalarda mezotelin pozitif kanserlerde bu aşının in vivo ve in vitro olarak hedefe yönelik sitotoksik etkisi gösterilmiştir<sup>(59-60)</sup>.

Granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) aşısı: Bir klinik çalışmada tümör hücre parçaları ve GM-CSF içeren bir aşının hücre aracılı immun yanıt oluşturduğu gösterilmiştir<sup>(61)</sup>.

Listeria monositogenez aşısı: CRS-207 faz 2 çalışmada mezotelin pozitif kanserlerde doğumsal ve edinsel immuniteyi aktive etmesine yönelik değerlendirilmiştir<sup>(14-62)</sup>.

Vaksiniası aşısı: Tro Vax mezotelyomada kemoterapinin etkisini arttırmak için incelenmiş atenü viral aşısıdır. Preklinik çalışmalarla aşının hücre ve antikör aracılı immun mekanizma ile uzun süreli tümörisidal etki oluşturduğu gösterilmiştir<sup>(63)</sup>.

GL-ONC1 başka bir vaksiniası aşısıdır ve çiçeğe karşı aşı hazırlanması için kullanılan suştan geliştirilmiştir. İmmunojenitesi çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Şu anda MPM'li hastalarda intraplevral tedaviye değerlendirilmektedir<sup>(64)</sup>.

## Nonspesifik aşılar

Detox Pc; Salmonella minesotadan üretilmiş lipid a ve mikobakteri phlei hücre duvarı komponentinin birleşmesiyle oluşmuştur. MM hastalarında kemoterapi ile eşzamanlı olarak verildiği araştırmalar vardır.

Mezotelyoma hücre içeriği de aşılama için kullanılıp antitümör yanıtı uyandırabilir. 22 hasta otolog tümör hücre içeriği ve GM-CSF ile tedavi edilmiş ve hastaların %32'sinde bir immun yanıt oluşmuştur. Ama bu çalışmada objektif yanıt görülmemiştir<sup>(65)</sup>.

Bir klinik faz 1 çalışmada adjuvan (ISCOMATRIX) ile birlikte otolog tümör hücre aşısı ve selekoksib antijen sunumunu arttırmak için test edilmiştir. Selekoksib ve siklofosamidle kombine edilen allojenik tümör hücre aşısının (K526-GM) değerlendirildiği başka bir faz 1 çalışma halen devam etmektedir. Mezotelyomalı 10 hasta tümör içeriğiyle dolu otolog dendritik hücrelerle aşılanmış ve 4 hastada dendritik hücre aşılması sitotoksik T hücrelerini uyarmıştır<sup>(66)</sup>. Düşük doz siklofosamidle kombine edilen aşı dendritik hücreler ile ilgili çalışma halen devam etmektedir.

## SONUÇ

Malign plevral mezotelyomada yapılan ve halen yapılmakta olan çalışmalara rağmen kanıtlanmış ve rehberlere girmiş tedavi yöntemi bulunamamıştır. Şu an için yeni tedavi modellerinin standart tedavi protokollerinde kullanılması önerilmemektedir. Prognozu kötü olan bu hastalığın tedavisi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Tang Z, Qian M, Ho M. The role of mesothelin in tumor progression and targeted therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 276-80.
2. Ma J, Tang WK, Esser L, Pastan I, Xia D. Recognition of mesothelin by the therapeutic antibody MORAb-009: structural and mechanistic insights. *J Biol Chem* 2012; 287: 33123-31.
3. Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, Pastan I, Sharon E, Kelly RJ, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6132-8.
4. Li Q, Verschraegen CF, Mendoza J, Hassan R. Cytotoxic activity of the recombinant anti-mesothelin immunotoxin, SS1(dsFv)PE38, towards tumor cell lines established from ascites of patients with peritoneal mesotheliomas. *Anticancer Res* 2004; 24: 1327-35.
5. Tang Z, Feng M, Gao W, Phung Y, Chen W, Chaudhary A, et al. A human single-domain antibody elicits potent antitumor activity by targeting an epitope in mesothelin

- close to the cancer cell surface. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 416-26.
6. Ho M, Feng M, Fisher RJ, Rader C, Pastan I. A novel high-affinity human monoclonal antibody to mesothelin. *Int J Cancer* 2011; 128: 2020-30.
  7. Inami K, Abe M, Takeda K, Hagiwara Y, Maeda M, Segawa T, et al. Antitumor activity of anti-C-ERC/ mesothelin monoclonal antibody in vivo. *Cancer Sci* 2010; 101: 969-74.
  8. Ishikawa K, Segawa T, Hagiwara Y, Maeda M, Abe M, Hino O. Establishment of novel mAb to human ERC/ mesothelin useful for study and diagnosis of ERC/mesothelin-expressing cancers. *Pathol Int* 2009; 59: 161-6.
  9. Feng Y, Xiao X, Zhu Z, Streaker E, Ho M, Pastan I, et al. A novel human monoclonal antibody that binds with high affinity to mesothelin-expressing cells and kills them by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1113-8.
  10. Le DT, Brockstedt DG, Nir-Paz R, Hampl J, Mathur S, Nemunaitis J, et al. A live-attenuated *Listeria* vaccine (ANZ- 100) and a live-attenuated *Listeria* vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: phase I studies of safety and immune induction. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 858-68.
  11. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/ cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2509-15.
  12. Dowell JE, Dunphy FR, Taub RN, Gerber DE, Ngov L, Yan J, et al. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2012; 77: 567-71.
  13. Favoni RE, Daga A, Malatesta P, Florio T. Preclinical studies identify novel targeted pharmacological strategies for treatment of human malignant pleural mesothelioma. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 532-53.
  14. Kindler HL. Systemic treatments for mesothelioma: standard and novel. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 171-9.
  15. Kalra N, Zhang J, Yu Y, Ho M, Merino M, Cao L, et al. Efficacy of anti-insulin-like growth factor I receptor monoclonal antibody cixutumumab in mesothelioma is highly correlated with insulin growth factor-I receptor sites/cell. *Int J Cancer* 2012; 131: 2143-52.
  16. Abe S, Morita Y, Kaneko MK, Hanibuchi M, Tsujimoto Y, Goto H, et al. A novel targeting therapy of malignant mesothelioma using anti-podoplanin antibody. *J Immunol* 2013 Jun 15; 190: 6239-49.
  17. Garland LL, Rankin C, Gandara DR, Rivkin SE, Scott KM, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2406-13.
  18. Jackman DM, Kindler HL, Yeap BY, Fidias P, Salgia R, Lucca J, et al. Erlotinib plus bevacizumab in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2008; 113: 808-14.
  19. Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE 2nd, Niehans GA, Vollmer R, Watson D, et al; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30101). Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2300-4.
  20. Porta C, Mutti L, Tassi G. Negative results of an Italian Group for Mesothelioma (G.I.Me.) pilot study of single-agent imatinib mesylate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 149-50.
  21. Mathy A, Baas P, Dalesio O, van Zandwijk N. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer* 2005; 50: 83-6.
  22. Villano JL, Husain AN, Stadler WM, Hanson LL, Vogelzang NJ, Kindler HL. A phase II trial of imatinib mesylate in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 2004; 22: 14.
  23. Millward M, Parnis F, Byrne M, Powell A, Dunleavy R, Lynch K, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with advanced pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2003; 22: 912.
  24. Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, van Zandwijk N. Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 48: 291-6.
  25. Tamilarasan KP, Kolluru GK, Rajaram M, Indhumathy M, Saranya R, Chatterjee S. Thalidomide attenuates nitric oxide mediated angiogenesis by blocking migration of endothelial cells. *BMC Cell Biol* 2006; 7: 17.
  26. De Sanctis JB, Mijares M, Suarez A, Compagnone R, Garmendia J, Moreno D, et al. Pharmacological properties of thalidomide and its analogues. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010; 4: 144-8.
  27. Pavlakis N, Abraham R, Harvie R, Brock C, Bell D, Boyle F, et al. Thalidomide alone or in combination with cisplatin/gemcitabine in malignant pleural mesothelioma (MM); interim results from two parallel non randomized phase II studies. *Lung Cancer* 2003; 41: 11.
  28. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, Korse CM, van Klaveren RJ, Schramel FM, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 543-51.
  29. Shapiro GI, Tibes R, Gordon MS, Wong BY, Eder JP, Borad MJ, et al. Phase I studies of CBP501, a G2 checkpoint abrogator, as monotherapy and in combination with cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3431-42.
  30. Nowak AK, Millward MJ, Creaney J, Francis RJ, Dick IM, Hasani A, et al. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in progressive ma-

- lignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol* 2012; 7: 1449-56.
31. Laurie SA, Gupta A, Chu Q, Lee CW, Morzycki W, Feld R, et al. Brief report: a phase II study of sunitinib in malignant pleural mesothelioma. *The NCIC Clinical Trials Group. J Thorac Oncol* 2011; 6: 1950-4.
  32. Camidge DR, Blais N, Jonker DJ, Soulières D, Doebele RC, Ruiz-Garcia A, et al. Sunitinib combined with pemetrexed and cisplatin: results of a phase I dose escalation and pharmacokinetic study in patients with advanced solid malignancies, with an expanded cohort in non-small cell lung cancer and mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 307-19.
  33. Dubey S, Janne PA, Krug L, Pang H, Wang X, Heinze R, et al. A phase II study of sorafenib in malignant mesothelioma: results of Cancer and Leukemia Group B 30307. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1655-61.
  34. Papa S, Popat S, Shah R, Prevost AT, Lal R, McLennan B, et al. Phase 2 study of sorafenib in malignant mesothelioma previously treated with platinum containing chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 783-7.
  35. Garland LL, Chansky K, Wozniak AJ, Tsao AS, Gadgeel SM, Verschraegen CF, et al. Phase II study of cediranib in patients with malignant pleural mesothelioma: SWOG S0509. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1938-45.
  36. Campbell NP, Kunnavakkam R, Leigh N, Vincent MD, Gandara DR, Koczywas M, et al. Cediranib in patients with malignant mesothelioma: a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *Lung Cancer* 2012; 78: 76-80.
  37. Krug L. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have failed prior pemetrexed and either cisplatin or carboplatin therapy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In ECCO-ESMO 2011. Stockholm: 2011.
  38. Ramalingam SS, Belani CP, Ruel C, Frankel P, Gittle B, Koczywas M, et al. Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 97-101.
  39. Fennell DA, McDowell C, Busacca S, Webb G, Moulton B, Cakana A, et al. Phase II clinical trial of first or secondline treatment with bortezomib in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1466-70.
  40. O'Brien ME, Gaafar RM, Popat S, Grossi F, Price A, Talbot DC, et al. Phase II study of first-line bortezomib and cisplatin in malignant pleural mesothelioma and prospective validation of progression free survival rate as a primary end-point for mesothelioma clinical trials (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08052). *Eur J Cancer* 2013; 49: 2815-22.
  41. Siemann DW. The unique characteristics of tumor vasculature and preclinical evidence for its selective disruption by tumor-vascular disrupting agents. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 63-74.
  42. Nowak AK, Brown C, Millward MJ, Creaney J, Byrne MJ, Hughes B, et al. A phase II clinical trial of the vascular disrupting agent BNC105P as second line chemotherapy for advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 422-7.
  43. Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR, Boutin C. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Cancer* 1998; 83: 2099-104.
  44. Bograd AJ, Suzuki K, Vertes E, Colovos C, Morales EA, Sadelain M, et al. Immune responses and immunotherapeutic interventions in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1509-27.
  45. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vanderschueren R, Guerin JC, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460-7.
  46. Stermen DH, Recio A, Carroll RG, Gillespie CT, Haas A, Vachani A, et al. A phase I clinical trial of single-dose intrapleural IFN-beta gene transfer for malignant pleural mesothelioma and metastatic pleural effusions: high rate of antitumor immune responses. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4456-66.
  47. Stermen DH, Recio A, Haas AR, Vachani A, Katz SI, Gillespie CT, et al. A phase I trial of repeated intrapleural adenoviral-mediated interferon-beta gene transfer for mesothelioma and metastatic pleural effusions. *Mol Ther* 2010; 18: 852.
  48. Stermen DH, Haas A, Moon E, Recio A, Schwed D, Vachani A, et al. A trial of intrapleural adenoviral-mediated Interferon- $\alpha 2b$  gene transfer for malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1395-9.
  49. Suzuki E, Kapoor V, Cheung HK, Ling LE, DeLong PA, Kaiser LR, et al. Soluble type II transforming growth factorbeta receptor inhibits established murine malignant mesothelioma tumor growth by augmenting host antitumor immunity. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5907-18.
  50. Fitzpatrick DR, Peroni DJ, Bielefeldt-Ohmann H. The role of growth factors and cytokines in the tumorigenesis and immunobiology of malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 455-60.
  51. Marzo AL, Fitzpatrick DR, Robinson BW, Scott B. Antisense oligonucleotides specific for transforming growth factor beta2 inhibit the growth of malignant mesothelioma both in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1997; 57: 3200-7.
  52. Stevenson JP, Kindler HL, Pappasavvas E, et al. Immunological effects of the TGFbeta-blocking antibody GC1008 in malignant pleural mesothelioma patients. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26218.
  53. Gauvrit A, Brandler S, Sapède-Peroz C, Boisgerault N, Tangy F, Gregoire M. Measles virus induces oncolysis of mesothelioma cells and allows dendritic cells to cross-prime tumor-specific CD8 response. *Cancer Res* 2008; 68: 4882-92.

54. May RJ, Dao T, Pinilla-Ibarz J, Korontsvit T, Zakhaleva V, Zhang RH, et al. Peptide epitopes from the Wilms' tumor 1 oncoprotein stimulate CD4+ and CD8+ T cells that recognize and kill human malignant mesothelioma tumor cells. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4547-55.
55. Maslak PG, Dao T, Krug LM, Chanel S, Korontsvit T, Zakhaleva V, et al. Vaccination with synthetic analog peptides derived from WT1 oncoprotein induces T-cell responses in patients with complete remission from acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 171-9.
56. Krug L, Dao T, Brown A, Maslak P, Travis W, Bekele S, et al. WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 1467-79.
57. Mahaweni NM, Kaijen-Lambers MEH, Dekkers J, Aerts JG, Hegmans JP. Tumour-derived exosomes as antigen delivery carriers in dendritic cell based immunotherapy for malignant mesothelioma. *J Extracell Vesicles* 2013; 2.
58. Strioga MM, Felzmann T, Powell DJ Jr, Ostapenko V, Dobrovolskiene NT, Matuskova M, et al. Therapeutic dendritic cell-based cancer vaccines: the state of the art. *Crit Rev Immunol* 2013; 33: 489-547.
59. Carpenito C, Milone MC, Hassan R, Simonet JC, Lakhani M, Suhoski MM, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3360-5.
60. Lanitis E, Poussin M, Hagemann IS, Coukos G, Sandatzopoulos R, Scholler N, et al. Redirected antitumor activity of primary human lymphocytes transduced with a fully human anti-mesothelin chimeric receptor. *Mol Ther* 2012; 20: 633-43.
61. Powell A, Creaney J, Broomfield S, et al. Recombinant GM-CSF plus autologous tumor cells as a vaccine for patients with mesothelioma. *Lung Cancer* 2006; 52: 189-97.
62. Kelly RJ, Sharon E, Pastan I, Hassan R. Mesothelin-targeted agents in clinical trials and in preclinical development. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 517-25.
63. Harrop R, Ryan M, Myers K, Redchenko I, Kingsman SM, Carroll MW. Active treatment of murine tumors with a highly attenuated vaccinia virus expressing the tumor associated antigen 5T4 (TroVax) is CD4+ T cell dependent and antibody mediated. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 1081-90.
64. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov). Intra-pleural administration of GL-ONC1, a genetically modified vaccinia virus, in patients with malignant pleural effusion: primary, metastases and mesothelioma. 2013.
65. Powell A, Creaney J, Broomfield S, Van Bruggen I, Robinson B. Recombinant GM-CSF plus autologous tumor cells as a vaccine for patients with mesothelioma. *Lung Cancer* 2006; 52: 189-97.
66. Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, de Vries IJ, Figdor CG, Hendriks RW, et al. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1383-90.