

Bölüm 32

ONKOLOJİK TEDAVİDE KANSER AŞILARININ YERİ

Cengiz YILMAZ¹

GİRİŞ

Kanser immunoterapisi, bağışıklık sistemini manipüle ederek kanseri tedavi etmeyi hedefleyen bir tedaviler bütünüdür. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile beraber kanser tedavisinin en önemli bileşenlerinden biri haline gelmiştir.¹ İmmün sistem, normal koşullarda hatalı gelişim göstermiş olan hücreleri, hücre yüzeylerinde bulunan antijenler vasıtasıyla tanır ve çoğunlukla hücresel sitotoksikite yolu ile yok eder. Ancak tümör zamanla immünsüpresif mekanizmalar geliştirmeye başlar. Kanser hücrelerinin immün sistem tarafından tanınamaması, tanınma bile yok edilmemesine (immün tolerans) bağlı olarak zamanla immün duyarlılık hali ortaya çıkar. Bu immün duyarlılık halini aşmak ve immün sisteminin kanser hücrelerini yok etmek üzere manipüle edilmesi kanser immunoterapisinin ana hedefidir.²

Kanser immunoterapilerini dolayısı ile kanser tedavi edici aşılarını (terapötik kanser aşıları) anlayabilmek için öncelikle bağışıklık sisteminin kanser ile nasıl mücadele ettiğini (kanser immünitesi) ve tümörün immünsüpresyona neden olarak bağışıklık sisteminden nasıl kaçtığını kısaca anlatmak gereklidir.

Tümör hücrelerini yok etmek için çalışan en önemli immün sistem hücreleri, tümör antijenlerini T lenfositlere sunan dentritik hücreler, tümör hücrelerini yok eden sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücrelerdir. Bir kanser hücresinin yok edilebilmesi için NK hücreler antijen sunumuna ihtiyaç duymazlar (antijen bağımsız). Sitotoksik T lenfositler ise dentritik hücreler tarafından tümör antijen sunumuna ihtiyaç duyarlar (antijen bağımlı). Dentritik hücreler en önemli antijen sunucu hücreler (Antigen Presenting Cell-APC)

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drcengizyilmaz@gmail.com

tijenlerini hedefleyerek tümör hücrelerini yok edebildiğini göstermektedir. Malignitelerin neden olduğu immünsüpresif mekanizmaları bypass ederek ve tümör immünitesini körükleyerek kür elde etme potansiyeline sahip tedaviler oldukları düşünülmektedir. Ancak terapötik kanser aşılı ile henüz çok da yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir. FDA tarafından onaylanmış 3 tane terapötik kanser aşısı mevcuttur. Konvansiyonel tedavilere göre daha az toksiktirler. Kişiye özel aşı tedavileri, kombinasyon tedavileri, yeni neoantijenler keşfederek bunlara karşı aşı geliştirme, daha iyi adjuvanlar ve taşıyıcı sistemler ile aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, kanser aşısı, terapötik kanser aşılı

KAYNAKÇA

1. Burugu S, Dancsok AR, Nielsen TO. Emerging targets in cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 2):39-52.
2. Miao D, Van Allen EM. Genomic determinants of cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2016 Aug;41:32-38.
3. Vickers E. (2018). *A Beginner's Guide to Targeted Cancer Treatments*. Hoboken, NJ: Wiley.
4. FDA (2020). *FDA-GARDASIL*. (16 Ocak 2020 tarihinde <https://fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil> adresinden ulaşılmıştır).
5. FDA (2020). *FDA-CERVARIX*. (16 Ocak 2020 tarihinde <https://fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix> adresinden ulaşılmıştır).
6. WHO (2020) *WHO-HEPATITIS B*. (16 Ocak 2020 tarihinde <https://who.int/immunization/diseases/hepatitisB/en/> adresinden ulaşılmıştır).
7. Baumeister S.H.C, Dranoff G. (2015). Chapter 47 - Immunotherapy of Cancer. Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel Lux (Ed.) *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood E-Book. Eighth Edition* içinde (s 1452-1455).
8. Keenan BP, Jaffee EM. Whole Cell Vaccines – Past Progress and Future Strategies. *Semin Oncol.* 2012 Jun;39(3):276-286.
9. Melief CJ, van Hall T, Arens R, et al. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest.* 2015 Sep;125(9):3401-12.
10. Vermaelen K. Vaccine strategies to improve anti-cancer cellular immune responses. Review Article. *Front. Immunol.* 22 January 2019
11. Schwartzenruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 2;364(22):2119-27
12. Kenter GG, Welters MJ, ValentijnAR, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1838-1847.
13. van Willigen WW, Bloemendal M, Gerritsen WR et al. Dendritic Cell Cancer Therapy: Vaccinating the Right Patient at Right Time. *Front Immunol.* 2018 Oct 1;9:2265.
14. Fountzilias C, Patel S, Mahlingam D. Review: Oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget.* 2017 Nov 24; 8(60):102617-102639.
15. Martuza RL, Malick A, Markert JM, et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science.* 1991;252:854-56.
16. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):150-161.
17. Schlom J, Hodge JW, Palena C et al. Therapeutic Cancer Vaccines. *Adv Cancer Res.* 2014;121:67-124.

18. Ladjemi MZ. Anti-idiotypic antibodies as cancer vaccines: achievements and future improvements. *Front Oncol.* 2012 Nov6;2:158.
19. Alfonso S, Valdes-Zayas A, Santiesteban ER et al. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2014 Jul 15;20(14):3660-71.
20. Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018 Mar 23;359(6382):1355-1360.
21. FDA (2020). *FDA - PROVENGE.* (6 Ocak 2020 tarihinde <https://fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t> adresinden ulaşılmıştır).
22. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115(16):3670-9.
23. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
24. FDA (2020). *FDA-IMLYGIC.* (18 Ocak 2020 tarihinde <https://fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/imlygic-talimogene-laherparepvec> adresinden ulaşılmıştır).
25. Conry RM, Westbrook B, McKee S, et al. Talimogene laherparepvec: first in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(4):839-46.
26. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780-8.
27. FDA (2020). *FDA - TICE BCG.* (9 Ocak 2020 tarihinde <https://fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/tice-bcg> adresinden ulaşılmıştır).
28. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325(17):1205-9.
29. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002; 168(5):1964-70.