Derleme / Rewiev

Böbrek ve mesane tümörlerinde aşı tedavileri

Vaccine therapy in kidney and bladder tumors

Mehmet Giray Sönmez[1], Cengiz Kara[1], Mehmet Kaynar[2]

[1] Medical Park Ankara Hastanesi, Üroloji Departmanı

[2] Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Departmanı

Geliş tarihi (Submitted): 07.05.2015
Kabul tarihi (Accepted): 01.09.2015

Yazışma / Correspondence
Mehmet Giray Sönmez
Medical Park Ankara Hastanesi
Kent koop mah.1808 sok. No:15
Batıkent/Ankara
Tel: 0505 914 2327
E-mail: drgiraysonmez@gmail.com

Özet

Genel olarak aşı tedavisi çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılabilir. Ancak tüm araştırmalara rağmen henüz pek çok kanser türünde başarılı olunamamıştır. Aşı tedavisinin uygulanabilmesi için; kanserin immünojenik olması ve dokuya özgü proteinler içermesi, yavaş ilerlemesi, tedavilerin uygulanabilir olması gereklidir. Bu nedenle, ürolojik kanserler içinde çoğu faz 1/2 ve faz 3 olmak üzere çalışmalar böbrek ve prostat, daha az miktarda da mesane üzerine yoğunlaşmıştır (1,2). Testis kanserlerinde aşı çalışmalarının olmaması hızlı yayılım ve metastaz göstermesi, çeşitli olması ve genellikle mix tümörler halinde izlenmesi, kantestis bariyerinin olması olarak açıklanabilir.

Aşı tedavisinin kullanımında amaç; tümörün tetiklediği toleransı yenerek, malign hücrelere karşı oluşan immun cevabı aktive etmektir. Bu tedaviler kansere karşı immun cevabı kullanarak etki göstermektedir. Literatür de yayınlanan ilk onkolojik aşı tedavisi 1893 yılında Coley tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada inoperable yumuşak doku sarkomlarının streptokokal toksinler ile non-spesifik immün cevap oluşturulurak regrese olduğu gösterilmiştir (3). Üroonkolojide kullanılan aşılar; tümör hücreleri (otolog ve allojenik), dentritik hücre, DNA viral vektör, protein/peptid, immün düzenleyiciler olmak üzere ana başlıklar halinde sayılabilir (4). Böbrek ve mesane tümörlerinde aşı tedavilerinin uygulanmasına ait geçmiş çalışmalar olmasına rağmen özellikle araştırmalar son dönem de yoğunlaşmıştır.

Biz de bu derlemede üroloji hekimlerinin çok aşina olmadığı, güncel literatür eşliğinde böbrek ve mesane tümörlerinde kullanılan aşı tedavilerinden bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: böbrek tümörü, mesane kanseri, immünoterapi, aşı tedavisi

Abstract

Not every type of cancer is suitable for vaccine therapies. For a vaccine therapy to be implemented, the cancer should be immunogenic and contain tissue specific proteins, should have a slow progression, and treatments should be feasible. For that reason, studies regarding urological cancers, most of which are phase 1/2 and phase 3, are mostly focused on the kidneys and the prostate and less focused on the bladder (1,2). The reason for lack of vaccine studies in testicular cancer can be explained by the fact that it spreads and forms metastases very fast, it has various types and it is mostly seen as mixed tumors, and there is blood-testis barrier.

The aim of implementing vaccine therapy is to activate immune response against malignant cells by overcoming the tolerance triggered by the tumor. These treatments are effective using the immune response against cancer. The first oncological vaccine therapy ever published in the literature belongs to Coley dating back to 1893. In that study it is demonstrated that inoperable soft tissue sarcomas regressed by stimulating non-specific immune response with streptococcal toxins (3). Vaccine therapies used in uro-oncology can be categorized under the following titles; tumor cells (autologous and allogenic), dendritic cell, DNA viral vector, protein/peptide, immune regulators (4). Although there are old studies on the implementation of vaccine therapies in kidney and bladder tumors, researches have only been intensified recently. In this compilation, we will discuss vaccine therapies used in kidney and bladder tumors, which urologists are not so familiar with, in the light of the up-to-date literature.

Key Words: kidney cancer, bladder cancer, immunotherapy, vaccine therapy

Kansere Karşı İmmün Cevap Nasıl Oluşur?

İlk olarak kanser hücreleri çoğalmaya başlayınca makrofajlar kanser hücrelerini fagosite eder, bu sırada diğer kanser hücreleri de yakındaki doku ve hücreleri işgal ederler. Makrofajlar kanser hücrelerini sindirir ve kanser hücrelerinin antijenik parçalarını yüzeyinde sergiler. Sonrasında T helper hücreleri makrofajlara (dentritik hücreler) bağlanarak sunulan antijenleri tanır. Bu birleşme her iki hücreden de birçok sitokinin salınmasına neden olur. Böylece kansere karşı immün cevap olarak antijen sunumu gerçekleşmiş olur. Salınan sitokinler özellikle interlökin 2 (IL-2), T helper, sitotoksik T ve B hücrelerini uyararak daha çok sitokin ve antikor oluşumunu indükler. İndüklenen sitotoksik T hücreleri aynı antijeni taşıyan kanser hücrelerine yönelerek üzerinde delikler oluşturmaya başlar. Böylece kansere karşı sitotoksik etki gösterilmiş olur. Son olarak B hücrelerinden salınan antikorlar serbest yüzen kanser hücrelerine bağlanır, makrofajlara yok etmeleri için hedef gösterilmiş olur ve kompleman sistemi aktive edilir. Kanser hücreleri kontrol altına alındığı zaman B ve T hücreleri, Süpresör T hücreleri tarafından pasifize edilirler. Bellek T ve B Hücreler kanser hücrelerine ait antijenler görülürse hızla yanıt vermek için hazır olarak kalırlar (5,6).

Böbrek Tümörlerinde Aşı Tedavileri

Otolog Tümör Hücre Aşıları

Hücre bazlı aşılar, temel olarak cansız otolog tümör hücrelerinden ve immun cevap oluşturmak için antijenlerden oluşmaktadır. Bu aşılar renal cell karsinomda (RCC) tümör ilişkili antijenleri eksprese ederek sitotoksik T lenfosit cevabını indüklerler. Aşıların yarattığı immün cevabı artırmak için adjuvan olarak interlökin 2 (IL-2), interlökin 12 (IL-12), granülosit monosit koloni stimülan faktör (GM-CSF), bacillus calmette-guerin (BCG) verilebilir (7,8).

120 nefrektomili T3a-b N0 M0/ T2-3 N1 M0 RCC hastası ile yapılan faz 2 çalışmada adjuvan olarak BCG verildikten sonra intradermal olarak ışınlanmış (irradiated) karışık otolog tümör hücreleri aşı olarak verilmiş, hastalar ortalama 61 ay takip edilmiş, bu hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım % 63 olarak bildirilmiştir (9).

T2-3b N0 M0 RCC'li 379 hastayı içeren faz 3 çalışmada hastalara nefrektomiyi takiben irradiated otolog tümör hücre lizatı 'RENIALE' verilmiş. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ilaç grubunda %77.4, kontrol grubunda %67.8 olarak ölçülmüştür (10). RENIALE tedavisi verilen 477 hasta ile yapılan faz 3 güncelleme çalışmasında, progresyonsuz sağkalım, kontrol grubuna göre iyi olmasına rağmen genel sağkalım da fark izlenmemiştir (11).

RENIALE tedavisi almış T2-3 NX-2 MO RCC'li 692 hastanın 10 yıllık retrospektif değerlendirmesinde özellikle evre T3 hastalar olmak üzere genel sağkalımda anlamlı iyileşme saptanmıştır (12).

Metastatik Çalışmalar: Otolog tümör hücre aşısı verilen 33 metastazik RCC'li faz 2 çalışma da, 8 hastada objektif cevap izlenmiştir. Genel sağ kalım 17 ay iken bu hastalarda ortalama sağkalım 32 ay olarak ölçülmüştür. Fakat bunun istatiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (13).

Metastazik RCC'li 14 hastada ışınlanmış tümör hücreleri kullanılmış (hastalara adjuvan olarak BCG , interferon alfa ve beta uygulanmış) 5 hastada stabil hastalık olduğu, 3 hastada minör cevap alındığı raporlanmıştır (14). Benzer başka bir çalışmada aşıya objektif cevap alınamamıştır (15).

Evre 4 RCC'li 31 hastalık faz 2 çalışmada hastalara 5 mm çaplı silika tanecikleri üzerinde hareketsiz otolog tümör hücresi plazma zarının uygulanması ile elde edilen otolog large multivalent immunogen (LMI) verilmiştir. Burada amaç tümör-spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL) tepkisini artırmaktır. Hastalara adjuvan siklofosfamid, IL2 verilerek baskılayıcı T hücre aktivasyonunu azaltmak ve immun cevabı artırmak amaçlanmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış, LMI grubunda 5 hasta da stabil hastalık, LMI+siklofosfamid grubunda 4 hasta da stabil hastalık, LMI+ siklofosfamid+ IL2 grubunda 3 hasta da stabil hastalık, 1 hasta da kısmi cevap saptanmıştır. Bu çalışmada olumlu bir klinik yanıt gözlenmesine rağmen, immün yanıtı değerlendirecek net kanıt olmadığı raporlanmıştır (16, 17). Bu çalışmalar nedeniyle otolog tümör hücre aşılarının böbrek tümörlerinde güvenli ve adjuvan olarak etkili olduğu sonucuna varabiliriz, fakat bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (17).

Genetik Modifiye Edilmiş Tümör Hücre Aşıları

Bu aşılarda immünolojik cevabı artırmak için otolog veya allojenik tümör hücre aşıları genetik kodlama ile B7 (CD80), GM-CSF, IL-2, IL-12 ve interferon-gama gibi sitokin ve kostimülatör moleküller ile birleştirilir. Bura-

Tablo 1. Dentritik Hücre Aşıları İle İlgili Çalışmalar

Araştırmacı	*Yıl*	*Hasta sayısı*	*Faz*	*Antijen*	*Adjuvan*	*Klinik Sonuçlar*
Höltl ve ark.	1999	4	1,2	Tümör lisatı + KHL	Yok	1 KC
Märten ve ark.	2002	15	1,2	Tümör lisatı + KHL	Yok	1 KC, 7 SH
Höltl ve ark.	2002	35	2	Tümör lisatı + KHL	Yok	2 TC, 1 KC, 7 SH
Märten ve ark.	2003	12	1,2	Tümör hücreleri	Yok	4 SH
Oosterwijk ve ark.	2003	12	1	Tümör lisatı + KHL	IL-2	8 SH
Gitlitz ve ark.	2003	14	1	Tümör lisatı	Yok	1 KC, 3 SH
Su ve ark.	2003	15	1	Tümör RNA	Yok	N/A
Arroyo ve ark.	2004	5	1	Tümör lisatı + KHL	Yok	3 SH
Pandha ve ark.	2004	5	1,2	Tümör lisatı	KHL	2 SH
Avigan ve ark.	2004	13	1	Tümör hücreleri + KHL	Yok	5 SH
Dannull ve ark.	2005	11	1	Tümör RNA	RTH	N/A
Barbuto ve ark.	2005	22	1,2	Tümör hücreleri	Yok	2 KC,14 SH
Höltl ve ark	2005	22	1,2	Tümör lisatı + KHL	SFA	2 MC, 3 SH
Wierecky ve ark.	2006	20	1,2	Musin peptit + PADRE	IL-2	1 TC, 2KC, 5 SH
Matsumoto ve ark.	2007	3		Tümör lisatı + KHL	Yok	1 SH
Blumer ve ark.	2007	6	1,2	CA 9 peptit + KHL	Yok	Cevap yok
Kim ve ark.	2007	9	1,2	Tümör lisatı + KHL	Yok	1KC, 5 SH
Wei ve ark.	2007	10	2	Dendritoma hücreleri	IL-2	1KC, 3 SH
Avigan ve ark.	2007	20	1,2	Tümör hücreleri	Yok	2KC, 8 SH
Schwaab ve ark.	2009	18	2	Tümör lisatı	IL-2, IFN alfa2a	%50 cevap
Soleimani ve ark.	2009	17	1,2	Telomeraz ve survivin/allogenik tümör hücreleri	IL-2	TC yok, spesifik T hücre cevabı
				Tümör lisatı + KHL		

**** Kısmi Cevap=KC, Tam Cevap=TC, Stabil Hastalık=SH, Minör Cevap=MC, RNA=Ribonükleik asit, N/A=uygulanamaz, Keyhole Limpet Hemocyanin=KHL RTH=Regulatuar T hücre, SFA=Siklofosfamid, PADRE=Pan dentritik hücre bağlayıcı peptit, CA 9= Karbonikanhidraz 9, IFN alfa2a=İnterferon alfa 2a***

da amaç lokal sitokin salgılama ile T hücresi ve natural killer hücrelerin aktivasyonunu ortaya çıkarmak ve aynı zamanda, tümörlere karşı enflamatuar tepkileri indüklemektir. (17).

Onaltı metastatik RCC'li hastaya otolog tümör hücrelerine retroviral vektör ile GM-CSF transferi yapılmıştır. Çalışmada immün yanıtta artış saptanmasına rağmen istatiksel anlamlı klinik cevap izlenmemiştir (18).

13 hasta ile yapılan faz 1 çalışma da hastalara genetik modifiye edilmiş tümör hücre aşısı (GMTA) kostimülatör olarak B7-1 (CD80) geni ile kombine edilmiş ve hastalara adjuvan olarak IL-2 verilmiş, sonuç olarak 2 hastada kısmi cevap, 2 hastada stabil hastalık olduğu saptanmıştır (19).

Otuz metastatik RCC'li hasta ile yapılan faz 2 çalışmada ışınlanmış allogenik GMTA ve IL-2 karışımı verilmiş, 1 hastada tam cevap, 4 hastada kısmi cevap, 9 hasta da stabil hastalık olduğunu raporlamıştır (20).

Otuzdokuz metastatik RCC'li hasta ile yapılan faz 2 çalışmada ışınlanmış B7-1 (CD80) geni ile transdüksiyon yapılmış otolog GMTA verilmiş, tümör hücrelerinde yüksek oran a gerileme olmamasına rağmen 1 hastada tam cevap, 2 hastada kısmi cevap, 25 hastada stabil hastalık olduğu belirtilmiştir (21).

Bu çalışmalar da bu aşılar faydalı gözükmektedir. Kesin sonuçlar için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Dentritik Hücre Aşıları

Dentritik hücre ile kültüre edilmiş tümör ilişkili antijen veya tümör hücre lizatları hastaya transfer edilerek primer immün cevap alınması hedeflenmektedir. Mono-

sit türevli dentritik hücre uygulamaları daha sık uygulanmaktadır (22).

2009 yılında Van Poppel ve ark. bu konudaki tüm çalışmaları (21 çalışma) meta-analizde birleştirmiş; 296 hastanın 4'ünde tam cevap, 12'sinde kısmi cevap, 79'unda stabil hastalık olmak üzere toplam 95 hastada (%37) klinik cevap alındığını bildirmiştir (23) (Tablo 1) .

Bu çalışmalar, dentritik aşıların mRCC hastalarda, antijen spesifik immün cevap oluşturduğu ve çoğu hastada tümör regresyonu sağladığı için güvenli olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Peptid Aşıları

Sentetik peptit bazlı aşılar 'kolay üretilebilmesi, stabil olması, güvenli olması, tümör dokusu gerektirmemesi ve maliyet etkinliği' nedeniyle diğer aşılara göre avantajlıdır (24). Karbonik anhidraz 9 (CA9), tümör ilişkili glikoproteindir. RCC'li hastaların %90'ında, normal dokularda da böbrek dahil olmak üzere sınırlı miktardadır. Tümör ilişkilli antijen (TAA) ve insan lenfosit antijenler (HLA) de RCC'de tanımlanmıştır. İlk peptit aşıları CA9 antijeni ile yapılmıştır. Peptit aşılarla ilgili çalışmalar metastazik ve adjuvan olmak üzere ikiye ayrılabilir (25).

Peptid Aşıları Metastazik Çalışmalar

Progresif sitokin refrakter HLA-A24+ metastazik RCC'li 23 hasta ile yapılan faz 1 çalışmada CA9 peptid aşısı uygulanmış. Hastaların yaklaşık %70' inde CA9 spesifik, sitotoksik T lenfosit (CTL) ve immunoglobulin G cevabı olduğu izlenmiştir. Klinik cevap oranı % 39 olmuştur. Fakat peptidin düşük immunojen etkisi nedeniyle CTL cevabı için en az 12 aşılama gerekmektedir. Bu hastalara aşı tedavisi uygulanması sonrasında akciğer metastazlarında ki gerileme resim 1'de izlenmektedir (26) (Resim 1).

Sekiz metastatik RCC'li hasta ile yapılan faz 1 çalışmada hastalara CA9 peptid aşısı uygulanmış, 5 intradermal enjeksiyona rağmen spesifik, CTL ve immunoglobulin G cevabı izlenmemiştir (27).

Üç metastatik RCC'li (mRCC) hasta ile yapılan faz 1-2 çalışmada Wilms tümör (WT1) peptid aşı uygulanmış, 2 hasta da uzun stabil hastalık olduğu izlenmiştir. 12 haftalık tedaviden sonra CTL cevabı ortaya çıktığı izlenmiştir. Fakat aşının miyelodisplastik sendromlu hastalarda ciddi lökopeni yaptığı saptanmıştır (28).

Patel ve ark. mRCC'li, 60 hastayı içeren non-randomize ve 36 hastayı içeren randomize faz 2 iki çalışmayı birlikte değerlendirmiş, hastalara Heat- Killed Mycobacterium Vaccae SRL172 peptid aşısı uygulanmıştır. İlk çalışmada SRL172 aşısı , IL-2 ve INF-alfa' dan daha efektif olduğu, 2. çalışmada ise farklı olarak IL-2' ye üstünlüğü olmadığını raporlamışlardır (29).

mRCC'li 6 hastayı içeren Faz 1-2 çalışmada hastalara mutant Von-Hippel-Lindau (VHL) peptid aşısı verilmiş, 4 hasta da spesifik immun cevap izlenmiştir. Hastaların genel sağkalımı 30.5 ay, progresyonsuz sağkalım 6.5 ay olarak ölçülmüştür. Aşıya bağlı ciddi yan etki olmadığı, iyi tolere edildiği izlenmiştir (30).

TroVax: Şeffaf ve papiller RCC'lerin %95' inde 5T4 transmembran glikoproteini vardır, normal böbrek dokusunda da sınırlı miktarda bulunmaktadır. TroVax tümör ilişkili antijen olan 5T4 bazlı aşıdır. Sonuçlanmış 9 adet faz 1-2 çalışmada toplam 190 hastada güvenli ve iyi tolere olduğu saptanmıştır. Yapılmış bütün çalışmalarda artmış spesifik immün yanıt ve artmış genel sağkalım olduğu raporlanmışır (31).

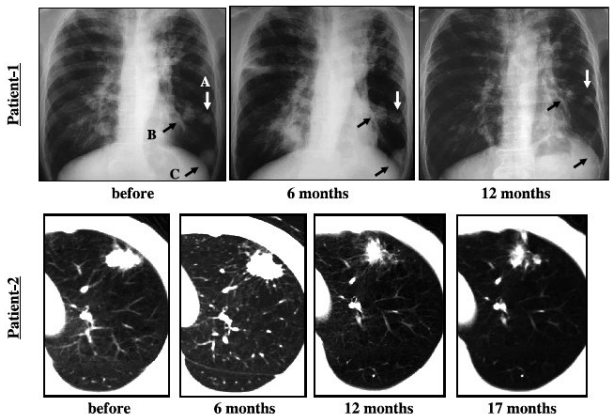
Faz 3 çift kör, plasebo kontollü 733 hasta ile yapılan **TRIST** çalışmasında; IL-2, INF-alfa, sunitinib tedavilerine göre daha iyi tolere edildiği, IL-2+ TroVax tedavisinin , IL-2 tedavisine göre iyi prognozu olan hastalarda daha anlamlı sağkalım avantajı gösterdiği fakat tüm hastalarda sağkalım açısından fark olmadığı izlenmiştir. Genel sağkalım ilaç grubunda 20.1 ay, placebo grubunda 19.2 ay ölçülmüş olup istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (32).

IMA901: Doğal insan kanser dokusunda doğal olarak bulunan multiple tümör ilişkili peptid içeren, RCC için düzenlenmiş ilk terapotik aşıdır. Yapılan faz 2 çalışmalarda sağkalım oranını artırdığı ve progresyon zamanını uzattığı gösterilmiştir. 96 mRCC'li hastayı kapsayan faz 1 ve faz 2 iki çalışmada, faz 1 çalışmada tümör ilişkili peptid sayısı ile orantılı T hücre cevabı ve daha iyi hastalık kontrolü olduğu, faz 2 çalışmada ise daha iyi immun cevap ve bununla ilişkili olarak daha uzun genel sağkalım olduğu raporlanmıştır (33). Bu aşıyla ilgili faz 3 çalışma hala devam etmektedir.

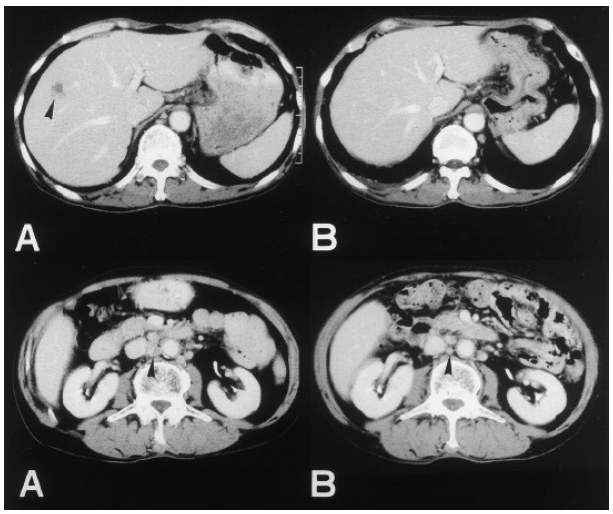
Peptid Aşıları Adjuvan Çalışmalar

Otolog HSPCC-96 (Oncophage):

371 nefrektomi sonrası yüksek rekkürens riski olan hastayla yapılan faz 3 çalışmada hastalara Oncophage



Resim 1: CA9 Peptid Aşısı Uygulaması Sonrası Akciğer Metastazlarında Gerileme



Resim 2. MAGE -3 peptid bazlı dentritik hücre aşı sonrası metastazlarda gerileme

verilmiş, progresyonsuz sağkalım, rekkürens oranlarında gözlem grubu ile arada fark olmadığı izlenmiştir. (%37.7 & %39.8) Bu çalışmada genel sağkalım verileri yeterli değildir (34). mRCC çalışmaları devam etmektedir.

Mesane Tümöründe Aşı Tedavileri

Mesane tümörlerinde yüksek rekkürens oranları, progresyon riski olması, immunoterapide en sık kulanılan ajan intravezikal BCG'nin, sık yan etki profili ve tedavi başarısızlığı oranları, daha az toksisite ve daha iyi etkinlik için yeni aşı çalışmalarına ihtiyaç duyulmuştur.

İntratümöral CD8 T hücrelerinin varlığı, kas-invaziv mesane kanseri olan hastalarda daha iyi progresyonsuz ve genel sağkalım oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu yüzden CD8 T hücre cevabı ortaya çıkaran aşı stratejileri önemlidir (35).

Kanser Testis Antijeni (CTA); tümör ilişkili antijendir. Güçlü immüjenik etkisi olup birçok kanser tipi ve sağlıklı testis germ hücrelerinden exprese edilir.

Mesane kanseri olan hastalardan alınan tümör örneklerinde dokuz tip CTA saptanmıştır. (NY-ESO-1, LAGE-1, MAGE-A1, MAGE A3, MAGE-A4, MAGE-A10, C T 7, CT10 ve GAGE). Bu antijenle yapılan çalışmalar sınırlı sayıda ve sadece ileri invaziv mesane kanserleri kapsamında yapılmıştır (36).

Otolog **MAGE -3** peptid bazlı dentritik hücre aşısı, 4 metastazik mesane tümörlü hastaya verilmiş, 3 hastada karaciğer metastazları ve lenf nodu boyutunda azalma saptanmıştır (37) (Resim 2).

Sistektomi ve/veya nefroüreterektomi yapılmış 6 ürotelyal karsinomlu hastaya adjuvan BCG/GM-CSF eşiliğinde **NY-ESO-1** protein bazlı aşı verilmiş, 1 hasta da CD8 T hücre yanıtı, 6 hastada CD4 T hücre yanıtı, 5 hastada antikor yanıtı olduğu gözlenmiştir (38).

Mesane tümörün de izlenen iki immünojenik peptid olan **MPHOSPH1** (M faz fosfoprotein-1) ve **DEPDC1** (DEP alanı içeren protein-1) bazlı aşı, 6 metastazik mesane tümörlü hastaya verilmiş, 4 hastada CD8 T hücre yanıtı saptanmıştır. Yanıtsız 2 hastada daha düşük genel sağkalım olduğu izlenmiştir (39).

Survivin2B80-88 peptid aşının 6 ürotelyal karsinomlu hastaya verildiği faz 1 çalışma da, hastaların tümör hacminde azalma, 5 hastada da aşı spesifik CTL aktivasyonu olduğu raporlanmıştır (40).

Modifiye Ag85A gene dendritik hücre aşısı ratlara verilmiş, mesanede IFN- γ , CD4-8 T hücre artışı ile antitümör aktivite ve antikanser etki gösterdiği saptanmıştır (41).

İntranazal (İN) ve intravajinal (İVAG) yollarla da aşılama ile de CD8 T hücre aktivasyonu ile mukozal tümörlerde regresyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (42). Rat mesane tümörü modellerinde E7 peptit ve HPV tümör antijen aşıları subkutan (SC), intranazal (İN), intravajinal (İVAG) yolları kıyaslanmış; SC ve IVAG yollarının her ikisi ile aşılamada mesane CD8 T lenfosit hücrelerinde artış, mesane de tümör regresyonu izlenmiş olup İN aşılama mesanede aşı spesifik T-hücrelerinin uyarılması için yetersiz olduğu gözlenmiştir (43).

Ratlarda intravezikal **CPG** (onkogen aşı) aşı ile mesa-

ne de aşı spesifik CD8 T lenfosit cevabı olduğu izlenmiştir (44). Sonuç olarak mesane anatomik özellikleri nedeniyle lokal aşı tedavileri için en ideal organlardan biridir.

Sonuç

Aşı tedavileri, genel sağkalımı uzatan, uzun vadede tümör yükünü azaltan ve kanser gelişimini azaltmak için etkili bir potansiyele sahip olmakla birlikte özellikle böbrek tümörlerinde metastazik hastalarda etkin olduğu izlenmektedir. Böbrek tümörlerinin immunogenik tümörler olması nedeniyle yakın gelecekte uygulanacak aşı tedavilerinin artış göstereceğini düşünmekteyiz. Mesane tümörleri için özellikle anatomik özellikleri nedeniyle lokal uygulanacak aşı tedavileri daha populer olacaktır. Fakat yinede aşı tedavilerinin olumlu etkilerini destekleyecek başka klinik verilere ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wang X, Yu J, Sreekumar A,Varambally S, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. Engl J Med 2005;353:1224–35.
2. Chi N, Maranchie JK, Appleman LJ, Storkus WJ. Update On Vaccine Development For Renal Cell Cancer. J Urol 2010;2:125-41.
3. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. Am J Med Sci 1893;5:487–511.
4. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. J Natl Cancer Inst 2012;104:599–613.
5. Jager D, Jager E, Knuth A. Immune responses to tumour antigens: implications for antigen specific immunotherapy of cancer. J Clin Pathol 2001;54:669-74.
6. Şakalar C, İzgi K, Canatan H. Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar. Fırat Sağ Bil Tıp Derg 2013;27:105–10.
7. Oki Y, Younes A. Heat shock protein-based cancer vaccines. Expert Rev Vaccines 2004;3:403–11.
8. Guida M, Colluci G. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: is it a therapeutic option yet? Ann Oncol 2007;18:149–52.
9. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. Cancer 1996;77:2560–6.
10. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. Lancet 2004;363:594–9.
11. Doehn C, Richter A, Theodor RA, et al. An adjuvant vaccination with Reniale prolongs survival in patients with RCC following radical nephrectomy: secondary analysis of a multicenter Phase-III trial. J Urol 2007;177:167-500.
12. May M, Brookman-May S, Hoschke B, et al. Ten-year survival analysis for renal carcinoma patients treated with an autologous tumour lysate vaccine in an adjuvant setting. Cancer Immunol Immunother 2010;59:687–95.
13. Kurth KH, Marquet R, Zwartendijk J, Warnaar SO. Autologous anticancer antigen preparation for specific immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. Eur Urol 1987;13:103–9.
14. Schwaab T, Heaney JA, Schned AR, et al. A randomized Phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant interferon gamma and human recombinant interferon alpha2B therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters. J Urol 2000;163:1322–7.
15. Dillman R, Barth N, Vandermolen L, et al. Autologous tumor cell line-derived vaccine for patient-specific treatment of advanced renal cell carcinoma. Cancer Biother Radiopharm 2004;19:570–80.
16. Dudek AZ, Mescher MF, Okazaki I, et al. Autologous large multivalent immunogen vaccine in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2008;31:173–81.
17. Yoshimura K, Uemura H. Role of vaccine therapy for renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. Int J Urol 2013;20:744–55.
18. Simons JW, Jaffee EM, Weber CE, et al. Bioactivity of autologous irradiated renal cell carcinoma vaccines generated by ex vivo granulocyte–macrophage colonystimulating factor gene transfer. Cancer Res 1997; 57: 1537–46.
19. Antonia SJ, Seigne J, Diaz J, et al. Phase I trial of a B7–1 (CD80) gene modified autologous tumor cell vaccine in combination with systemic interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 2002;167:1995–2000.
20. Pizza G, DeVinci C, Lo Conte G, et al. Allogeneic gene-modified tumor cells in metastatic kidney cancer. Folia Biol Praha 2004;50:175–83.
21. Fishman M, Hunter TB, Soliman H, et al. Phase II trial of B7-1 (CD-86) transduced, cultured autologous tumor cell vaccine plus subcutaneous interleukin-2 for treatment of stage IV renal cell carcinoma. J Immunother 2008;31:72–80.
22. Berntsen A, Geertsen PF, Svane IM, et al. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with renal cell carcinoma. Eur Urol 2006;50: 34–43.
23. Van Poppel H, Joniau S, Van Gool S. Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;55:1333–

44.
24. Frankenberger B, Regn S, Geiger C, et al. Cell-based vaccines for renal cell carcinoma: genetically-engineered tumor cells and moncyte-derived dendritic cells. World J Urol 2005;23:166–74.
25. Gouttefangeas C, Stenzl A, Stevanovic S, Rammensee HG. Immunotherapy of renal cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother 2007;56: 117–28.
26. Uemura H, Fujimoto K, Tanaka M, et al. A Phase I trial of vaccination of CA9-derived peptides for HLA-A24-positive patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2006;12:1768–75.
27. Bleumer I, Tiemessen DM, Oosterwijk-Wakka JC, et al. Preliminary analysis of patients with progressive renal cell carcinoma vaccinated with CA9-peptide pulsed mature dendritic cells. J Immunother 2007;30:116–22.
28. Liyama T, Udaka K, Takeda S, et al. WT1 (Wilms' tumor 1) peptide immunotherapy for renal cell carcinoma. Microbiol Immunol 2007;51:519–30.
29. Patel PM, Sim S, O'Donnell DO, et al. An evaluation of a preparation of Mycobacterium vaccae (SRL172) as an immunotherapeutic agent in renal cancer. Eur J Cancer 2008;44:216–23.
30. Rahma OE, Ashtar E, Ibrahim R, et al. A pilot clinical trial testing mutant von Hippel-Lindau peptide as a novel immune therapy in metastatic renal cell carcinoma. J Transl Med 2010;8:8–16.
31. Kim DW, Krishnamurthy V, Bines SD, Kaufman HL. Trovax, a recombinant modified vaccinia Ankara virus encoding 5T4. Lessons learned and future development. Hum Vaccin 2010;10:1–8.
32. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study. Clin Cancer Res 2010;22:5539–47.
33. Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. Nat Med 2012;18:1254–61.
34. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPCC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high-risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomized Phase III trial. Lancet 2008;372:145–54.
35. Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:3967–72.
36. Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. Cancer-testis antigens: expression and correlation with survival in human urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2006;12:5442–7.
37. Nishiyama T, Tachibana M, Horiguchi K, et al. Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen-A24-specific MAGE-3 peptide. Clin Cancer Res 2001;7:23-31.
38. Sharma P, Bajorin DF, Jungbluth AA, et al. Immune responses detected in urothelial carcinoma patients after vaccination with NY-ESO-1 protein plus BCG and GM-CSF. J Immunother 2008;31:849-57.
39. Obara W, Ohsawa R, Kanehira M, et al. Cancer peptide vaccine therapy developed from oncoantigens identified through genome-wide expression profile analysis for bladder cancer. Jpn J Clin Oncol 2012;42:591-600.
40. Honma I, Kitamura H, Torigoe T, et al. Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer. Cancer Immunol Immunother 2009;58:1801-7.
41. Zhang P, Wang J, Wang D, et al. Dendritic cell vaccine modified by Ag85A gene enhances anti-tumor immunity against bladder cancer. Int Immunopharmacol 2012;14:252-60.
42. Sandoval F, Terme M, Nizard M, et al. Mucosal imprinting of vaccine-induced CD8 T cells is crucial to inhibit the growth of mucosal tumors. Sci Transl Med 2013;5:172.
43. Domingos-Pereira S, Derré L, Warpelin-Decrausaz L, et al. Intravaginal and subcutaneous immunization induced vaccine specific CD8 T cells and tumor regression in the bladder. J Urol 2014;191:814-22.
44. Domingos-Pereira S, Decrausaz L, Derré L, et al. Intravaginal TLR agonists increase local vaccine-specific CD8 T cells and human papillomavirus-associated genital-tumor regression in mice. Mucosal Immunol 2013;6:393-404.