

BÖLÜM 93

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA İMMUNOTERAPİ

Selahattin ÖZCAN ¹

GİRİŞ

İçerisinde altmışa yakın mezenkimal doku malignitesini barındıran heterojen bir grup olan yumuşak doku sarkomlarından bu kitabın konusunu teşkil eden ekstremitelerde yumuşak doku sarkomları (EYDS) tüm yetişkinlerde görülen tümörlerin % 1'inden daha azını teşkil etmektedir (1). Bu sarkomların çoğu yüksek oranda uzak metastaz riski taşır (2). Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren sağaltım seçeneklerine rağmen beklenen yaşam süreleri düşüktür (1). Yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır.

Mevcut tedavi yaklaşımlarının en önemli ve vazgeçilmez parçası olan ekstremitelerde koruyucu cerrahi ile rezeksiyon (3) bu kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Adjuvan veya neoadjuvan radyoterapi ve kemoterapi kullanımının bu sarkomların tedavisindeki kullanımı yine kitabın ilgili bölümlerinde tartışılmıştır.

Onkolojide yeni ortaya çıkan bir strateji immünoterapidir. İmmüno-onkolojide tümöre karşı savunma sistemini manipüle edilerek tedavi edici bir yanıt oluşturmak amaçlanır (4).

KANSER İMMÜNOTERAPİSİ

Kanser İmmünolojisi

Bağışıklık sistemi, kanserden korunma, oluşmasının önlenmesi ve vücudun kanserle mücadelesinde kritik bir rol oynar. Tedavi gerektirecek klinik bulgular ortaya çıkartan kanser hücre ve dokularının en belirgin ayırt edici özelliği bağışıklık sisteminin yıkıcı etkilerinden kurtulabilme becerileridir(5). Bu, kanserin immüno-modülasyonu teorisinde sırası ile eliminasyon, denge ve kaçış olarak üç aşamada tanımlanmıştır (6, 7).

İlk aşama olan eliminasyon aşamasında, bağışıklık sisteminin doğuştan gelen ve sonradan kazanılan elemanları potansiyel malign tümör hücrelerini tespit ederek yok edebilir. Eliminasyon fazı sırasında, tümör hücreleri yüksek oranda immünojenik antijenler salgılar. Bu antijenler, makrofajlar, B hücreleri ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreleri (APC) aktive eder. Aktive olan bu hücreler de Doğal Öldürücü (NK) hücrelerini ve T hücrelerini aktive eder. Aktive olan bu hücreler tümör bölgesine göç eder ve tümör hücrelerini parçalayacak molekülleri kullanarak daha fazla tümör antijeni salınımına yol açarlar (8). Şekil 1de eliminasyon aşaması özeti görülmektedir

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi AD., selahattinozcan@kastamonu.edu.tr

Sakomlarda Evlatlık Hücre Tedavisi (Adoptive Cell Therapy)

Kanser hücrelerinin bağışıklık sistemine karşı geliştirdiği mukavemetin üstesinden gelmek için in vitro otolog lenfositlerin seçimi, düzenlenmesi ve değiştirilmesine dayalı yeni bir tedavi yöntemidir. T hücreleri ya da NK hücreleri olabilen bu lenfositler değiştirilmiş immun yanıtın ana hücreleridir. T hücreleri Tümör ilişkili lenfositlerden (TILs) elde edilip çoğaltması sağlandıktan sonra donör hastaya geri infüze edilir. Hastaya verilen T lenfositleri spesifik olmayabileceği gibi, Lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücre veya sitokinle uyarılmış öldürücü hücre gibi sitokinlerle uyarılarak elde edilmiş aktive sitotoksik hücreler olabilmektedir. Tümör infiltrate edici lenfositler (TILs) olarak ,tümörle ilişkili antijen ya da gen mühendisliği ile elde edilen tümöre özgü antijen tanıtılmış sitotoksik T lenfositleri kullanılabilir (25).

TILs tümöre karşı immun cevabın potansiyel bir belirteci olduğundan ilgi çekici hedef olmuştur. TIL hücreleri melanom renal hücreli harsinom, meme kanseri, prostat adenokarsinomu, mesane, prostat, kolorektal kanser gibi çeşitli tümörlerde tanımlanmıştır (26). Çalışmalarda birkaç sarkom al tipinde TILs varlığı ve sağkallım üzerindeki etkileri belirtilmiş olsa da bunun hedeflenen tedavilere yanıtın bir öngörücüsü olup olmadığı bilinmemektedir. Gastrointestinal stromal tümör (GIST) dışı yumuşak doku sarkomlarının TILs varlığı ve prognoz üzerindeki etkileri değişkendir. TILs sadece nadiren anjiosarkom, liposarkom, sinovyal sarkom ve başka belirtilmeyen yüksek dereceli sarkom gibi alt tiplerde rapor edilmiştir (27, 28). Çok sayıda YDS alt tipi ve küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle bu raporların genel popülasyonu temsil kabiliyeti düşüktür. TILs heterojen doğası göz önüne alındığında Adoptif hücrelerin transferinin etkinliğini artırmak, yani bağışıklık sistemini yeniden programlamak için tümörle ilişkili veya tümöre özgü antijenler tanıtılmış sitotok-

sik T lenfositleri üretmek için daha komplike ve ileri düzey işlemler gerekebilir. Devam etmekte olan ve yeni planlara çalışmalar bu konuda yoğunlaşmaktadır (27).

KAYNAKLAR

1. Weitz Jr, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2719-25.
2. Jacobs AJ, Michels R, Stein J, Levin AS. Improvement in overall survival from extremity soft tissue sarcoma over twenty years. *Sarcoma*. 2015;2015.
3. Gadgeel SM, Harlan LC, Zeruto CA, Osswald M, Schwartz AG. Patterns of care in a population-based sample of soft tissue sarcoma patients in the United States. *Cancer*. 2009;115(12):2744-54.
4. Nathenson MJ, Conley AP, Sausville E. Immunotherapy: a new (and old) approach to treatment of soft tissue and bone sarcomas. *The oncologist*. 2018;23(1):71-83.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
6. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*. 2002;3(11):991-8.
7. Bhardwaj N. Harnessing the immune system to treat cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(5):1130-6.
8. Hagn M, Jahrsdörfer B. Why do human B cells secrete granzyme B? Insights into a novel B-cell differentiation pathway. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1368-75.
9. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(5):1137-46.
10. Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*. 2020;52(1):17-35.
11. Ayodele O, Razak A. Immunotherapy in soft-tissue sarcoma. *Current Oncology*. 2020;27(s1):17-23.
12. Dagher R, Long LM, Read EJ, Leitman SF, Carter CS, Tsokos M, et al. Pilot trial of tumor-specific peptide vaccination and continuous infusion interleukin-2 in patients with recurrent Ewing sarcoma and alveolar rhabdomyosarcoma: An inter-institute NIH study. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*. 2002;38(3):158-64.
13. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *International immunopharmacology*. 2018;62:29-39.
14. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(17):1974.

15. Pardoll DM. Immunology beats cancer: a blueprint for successful translation. *Nature immunology*. 2012;13(12):1129-32.
16. Maki RG, Jungbluth AA, Gnjatic S, Schwartz GK, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. A pilot study of anti-CTLA4 antibody ipilimumab in patients with synovial sarcoma. *Sarcoma*. 2013;2013.
17. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, Dickson MA, Gounder MM, Chi P, et al. Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):2972-80.
18. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2455-65.
19. Tawbi HA-H, Burgess MA, Crowley J, Van Tine BA, Hu J, Schuetze S, et al. Safety and efficacy of PD-1 blockade using pembrolizumab in patients with advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Results of SARC028—A multicenter phase II study. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
20. Marcove RC. A clinical trial of autogenous vaccines in the treatment of osteogenic sarcoma. *Investigation and stimulation of immunity in cancer patients*: Springer; 1974. p. 488-95.
21. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(5):411-22.
22. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(25):2780-8.
23. Dillman R, Barth N, Selvan S, Beutel L, de Leon C, DePriest C, et al. Phase I/II Trial of Autologous Tumor Cell Line-Derived Vaccines for Recurrent or Metastatic Sarcomas. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2004;19(5):581-8.
24. Kawaguchi S, Tsukahara T, Ida K, Kimura S, Murase M, Kano M, et al. SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: A study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *Cancer science*. 2012;103(9):1625-30.
25. Pedrazzoli P, Secondino S, Perfetti V, Comoli P, Montagna D. Immunotherapeutic intervention against sarcomas. *Journal of Cancer*. 2011;2:350.
26. Balch CM, Riley LB, Bae YJ, Salmeron MA, Platsoucas CD, Von Eschenbach A, et al. Patterns of human tumor-infiltrating lymphocytes in 120 human cancers. *Archives of Surgery*. 1990;125(2):200-5.
27. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(7):917.
28. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP, Kuk D, Qin L-X, Carvajal RD, et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Human pathology*. 2015;46(3):357-65.