



Pankreas Kanseriinde İmmünoterapi

Immunoterhapy in Pancreatic Cancer

Semih Dalkılıç¹, Lütüye Kadioğlu Dalkılıç², Lütfü Uygur³

Geliş Tarihi (Received): 01.04.2025

Kabul Tarihi (Accepted): 20.07.2025

Yayın Tarihi (Published): 25.08.2025

Abstract: Cancer is a complex and deadly group of diseases that seriously affects individuals' quality of life. Among these diseases, pancreatic cancer stands out due to its aggressive course, late diagnosis, and low response rate to current treatments. The immunosuppressive tumor microenvironment of pancreatic adenocarcinoma, its low immunogenicity, and its dense stromal component play a significant role in the development of treatment resistance. Currently, standard treatment methods such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy provide limited success; therefore, there is a need for new treatment approaches such as immunotherapy. Immunotherapy is a rapidly developing treatment method that aims to activate the immune system and create a specific and long-lasting response against tumor cells. However, the effectiveness of immunotherapy in pancreatic cancer is quite low compared to other types of cancer. This situation stems from the decrease in immune cell infiltration in the tumor microenvironment and the effectiveness of immune escape mechanisms. Recent studies have shown that combining immunotherapies with chemotherapy or radiotherapy may yield more effective results. The aim of this review is to evaluate the current status of immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer, the biological and clinical challenges encountered, and current strategies to improve treatment efficacy in light of the literature. Additionally, new-generation treatment combinations and ongoing clinical trials that may guide future clinical applications will also be discussed.

Keywords: Pancreatic cancer, Immunotherapy, Chimeric antigen receptor, Dendritic cells, Oncolytic viruses

&

Öz: Kanser, bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, kompleks ve ölümcül bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar arasında pankreas kanseri, agresif seyri, geç evrede tanı alması ve mevcut tedavilere düşük yanıt oranı ile dikkat çekmektedir. Pankreatik adenokarsinomun immün baskılayıcı tümör mikroçevresi, düşük immünojenik yapısı ve yoğun stromal komponenti, tedaviye direnç gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Günümüzde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi standart tedavi yöntemleri sınırlı başarı sağlamakta; bu nedenle immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. İmmünoterapi, bağışıklık sistemini aktive ederek tümör hücrelerine karşı spesifik ve uzun süreli bir yanıt oluşturmayı amaçlayan, hızla gelişen bir tedavi yöntemidir. Ancak pankreas kanserinde immünoterapinin etkinliği, diğer kanser türlerine kıyasla oldukça düşüktür. Bu durum, tümör mikroçevresinde immün hücre infiltrasyonunun azalması ve immün kaçış mekanizmalarının etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, immünoterapilerin kemoterapi veya radyoterapi ile kombinasyonunun daha etkili sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Bu derlemenin amacı, pankreas kanserinde immünoterapötik yaklaşımların mevcut durumunu, karşılaşılan biyolojik ve klinik zorlukları ve tedavi etkinliğini artırmaya yönelik güncel stratejileri literatür ışığında değerlendirmektir. Ayrıca, gelecekteki klinik uygulamalara yön verebilecek yeni nesil tedavi kombinasyonlarına ve devam eden klinik çalışmalara da yer verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, İmmünoterapi, Kimerik antijen reseptörü, Dendritik hücreler, Onkolitik virüsler

Atıf/Cite as: Dalkılıç S, Dalkılıç LK, Uygur L. Pankreas Kanseriinde İmmünoterapi. Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi. 2025;5(2):97-108.

İntihal-Plagiarism/Etik-Ethic: Bu makale, en az iki hakem tarafından incelenmiş ve intihal içermediği, araştırma ve yayın etiğine uyulduğu teyit edilmiştir. / This article has been reviewed by at least two referees and it has been confirmed that it is plagiarism-free and complies with research and publication ethics. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabited/policy>

Telif Hakkı/Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2021 – Bolu

¹Doç. Dr. Semih Dalkılıç, Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Elazığ, Türkiye, sdalkilic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-247X>

²Dr. Lütüye Kadioğlu Dalkılıç, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Elazığ, Türkiye, tkadioglu85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6791-3811>

³Lütfü Uygur, Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Elazığ, Türkiye, lutfuuygur@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5113-2703> (Sorumlu Yazar/Corresponding Author)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

Kanser insanlık tarihinde çok uzun zamanlardan beri var olup günümüze kadar gelen, insanlık üzerinde büyük tehditler meydana getiren çok önemli bir patolojidir (1). Kanser; genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (2). Kanserın genel mekanizması, bir hücrenin genetik materyalinde ortaya çıkan onarılamayacak bir hasar sonucunda neoplastik sürece girerek kontrolsüz bir şekilde hızlıca ve anormal büyümesi, bölünmesi ve çoğalması sürecidir (3). Vücutta yayılım göstermesi ile birden çok organı etkileyebilir ve bu evrede yüksek oranda riskli ve ölümcüldür (4). Kanser yılda 10 milyondan fazla ölüm ile dünyanın önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (5, 6). Kanser, hücrelerin çoğalmasını, hayatta kalmasını, onarımını, hareketini ve istilasını düzenleyen ve sınırlayan genlerdeki mutasyonların somatik hücrelerde birikmesiyle oluşan oldukça karmaşık bir hastalıktır (7). Kanser gelişimi için hücrelerin ilk olarak kontrolsüz çoğalma yeteneğini geliştirmeleri gerekmektedir. Daha sonra hücreler komşu dokuyu istila edebilmeli ve kendilerine besin ve oksijen desteği sağlayabilmelidirler. Ayrıca diğer dokulara yayılmak için yeni oluşan kütleden ayrılmalrı gerekirken, onları yok etmek için hazır olan bir bağışıklık sisteminden de kaçınılmalıdır (8).

Bu derlemenin amacı, prognozu son derece kötü ve mevcut konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına karşı dirençli seyreden pankreas kanserinde immünoterapötik stratejilerin güncel durumunu kapsamlı bir şekilde değerlendirmektir. Pankreatik adenokarsinom, immünolojik olarak “soğuk tümör” fenotipi sergilemesi nedeniyle immünoterapilere karşı sınırlı yanıt vermekte, bu da etkin tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu çalışma kapsamında, immün kontrol noktası inhibitörleri, tümöre özgü aşilar, adoptif hücre tedavileri ve tümör mikroçevresine yönelik modülasyon stratejileri gibi immünoterapötik yöntemler detaylı şekilde ele alınacaktır. Ayrıca, bu tedavi yaklaşımlarının etkinliğini kısıtlayan biyolojik bariyerler ve bu engelleri aşmaya yönelik yenilikçi çözümler de tartışılacaktır. Derleme, pankreas kanseri tedavisinde immünoterapinin mevcut ve potansiyel katkılarını ortaya koymayı, aynı zamanda bu alandaki translayyonel ve klinik araştırmalar için bir çerçeve sunmayı hedeflemektedir.

Pankreas Kanserine Yakından Bakış

Pankreas kanseri, genellikle ileri yaşlı (40-85 yaş arası) erkeklerde görülen ve dünya genelinde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında önde gelen, agresif seyirli bir ölümcül tümördür (9). Son 20 yılda pankreas kanseri insidansı iki katına çıkmış olup özellikle düşük gelirli ülkelerde diğer ülkelere kıyasla daha önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (10). Pankreas kanserine bağlı ölümler genellikle yaşlanan nüfustan kaynaklansa da, sigara ve alkol kullanımı, obezite ve diyabet gibi risk faktörleri de pankreas kanseri için önemli etmenlerdir. Kalıtsal faktörler, patojenik gen varyantları, pankreatit ile ilişkili genler ve genom çapında yapılan çalışmalarda tanımlanan yaygın varyantlar da pankreas kanseri riskinin önemli bileşenleridir. Pankreas kanseri ve bu kanserin öncül lezyonlarının tespiti kolaylaştıkça, temel risk faktörlerini anlamak ve önleyici stratejiler üzerinde çalışmak, hastalığın artan insidansının azaltılmasına yardımcı olacaktır (11). Pankreas kanseri, adenokarsinom ve pankreas endokrin tümörleri olmak üzere iki temel tümör tipine ayrılır (11). Pankreatik duktal adenokarsinoma (PDAC)'lar, tipik olarak Pankreas intraepitelyal neoplazi (PanIN) olarak bilinen yapıları içerir. PDAC karsinogenezi süreci, sürücü mutasyonlarının, onkojenler ve tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere, ilerleyici bir birikimini içerir. Bu moleküler değişikliklere, PDAC'nin histolojik özelliklerinde görülen değişiklikler eşlik eder (12). Patolojik olarak, PDAC, yoğun bir desmoplastik stroma içinde düzenli bir yapıya sahip olmayan malign bezlerden oluşur. PDAC, onkojenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki somatik mutasyonlardan kaynaklanır.

Pankreas endokrin tümörleri (PET'ler), pankreas nöroendokrin tümörleri (PNET'ler) olarak da adlandırılır, pankreasın endokrin hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir neoplazm grubudur. Tüm pankreas malignitelerinin yaklaşık %1,3'ünü oluştururlar ve klinik olarak karşılaşılan pankreas tümörlerinin yaklaşık %10'unu temsil ederler ve çeşitli biyolojik davranışları, hormonal işlevselliği ve histopatolojik özellikleri nedeniyle klinik önemlerini vurgularlar (13) PET'ler işlevlerine göre iki kategoriye ayrılabilir: işlevsel ve işlevsel olmayan tümörler. İşlevsel tümörler, sırasıyla insülin, gastrin ve glukagonun aşırı salgılanmasıyla karakterize insülinomalar, gastrinomalar ve glukagonomalar gibi spesifik klinik sendromlara yol açan hormonlar salgırlar. Vakaların yaklaşık %15 ile %82'sini oluşturan işlevsel olmayan

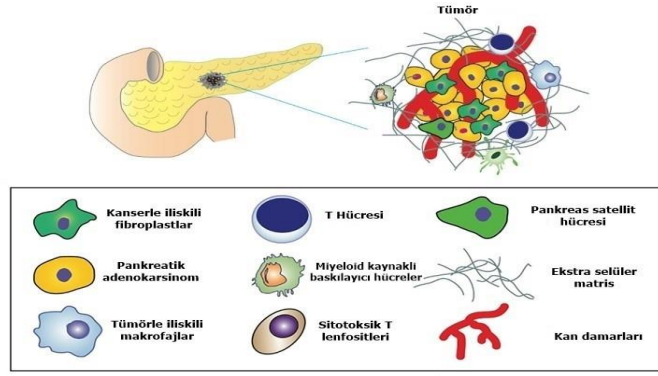
pankreas endokrin tümörleri, spesifik hormonal sendromlardan yoksundur ve öncelikle kitle etkileriyle ortaya çıkar ve pankreas adenokarsinomunun semptomlarıyla örtüşen semptomlara yol açar (14, 15).

Pankreas Kanseri ve İmmünoterapi

Kanserin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, hormon terapisi, radyoterapi, hedeflenmiş terapiler ve gen terapisi gibi biyolojik terapiler tek başına veya birlikte kullanılabilir (16). Bununla birlikte kanserin kişiye özel bir hastalık olması, uygulanan tedavilerin bireyden bireye değişiklik göstermesi, uygulanan her tedavinin kendine özgü farklı olumlu veya olumsuz yan etkilerinin oluşu nedeniyle günümüzde kanser için tek bir tedaviden bahsetmek oldukça zordur. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan radyoterapi, kanserli hücreleri ışınlar kullanarak ortadan kaldırmaya dayanan bir tedavi yöntemidir. Vücutta sadece belirli bölgeleri veya tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır. Hastalığın ve hastanın özelliklerine bağlı olarak farklı radyoterapi çeşitleri uygulanmaktadır (17). Kanser tedavi türlerinden birisi olan kemoterapinin asıl amacı kanser hücrelerini kemoterapötik ajanlar kullanarak ortadan kaldırmak olup, sitotoksik anti-neoplastik ajanlar bu tip tedavide başlıca kullanılır. Kemoterapi, cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvan tedavi şeklinde veya tek başına uygulanabilir (18). Bir diğer temel tedavi yöntemlerinden olan cerrahi yöntem ise tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. Cerrahi yöntem, kanser yayılmadan önce önlem olarak dokudan bir parça alınıp tanı koyulması ve metastaz olmayan durumda tümörün vücuttan çıkarılabilmesi amacı ile uygulanmaktadır. Kanserde cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel yöntemlerdeki gelişmelere rağmen, kanser günümüzde çözülmesi gereken sorunlardan biridir. Bu sorunu çözmek veya kanser görülme sıklığını en aza indirmek için yeni tedavi yöntemleri gerekmektedir. İmmünoterapi de bu yöntemlerden biridir. İmmünoterapinin temelinde hastanın bağışıklık sisteminin uyarılarak tümöre saldırmasını sağlamak yer almaktadır (19).

İmmünoterapi, geleneksel tedavilerin yol açtığı birçok olumsuz etkiyi hafifletmeyi hedefler. Günümüzde immünoterapi alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Son yıllarda kanser tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan birçok immünoterapi yöntemi bulunmaktadır. Bu immünoterapiler arasında Sipuleucel-T gibi ilerlemiş prostat kanseri için ilk kanser aşısı, ipilimumab, pembrolizumab ve nivolumab gibi kontrol noktası inhibitörleriyle ilerlemiş melanom ve diğer katı kanserlerin tedavisi, onkolitik virüs Talimogene laherpervect (T-Vec) ile melanom tedavisi, blinatumomab ve Tisagenlecleucel ile akut lenfoblastik lösemi tedavisi ve Kimerik antijen reseptörü T (CAR T) hücreleri ile belirli lenfoma ve lösemilerin tedavisi yer almaktadır. Ayrıca immünoterapideki gelişmelerden biri olarak bir antikör ilacı olan Dinutuximab nöroblastoma adı verilen agresif bir pediatrik kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır (20).

Bu gelişmeler, kanser tedavisinde immün sistemin doğal savunma mekanizmalarının kullanılmasını hedeflemekte ve kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını ve yok edilmesini sağlamaktadır. Bu tedavilerin başarısı, hastaların sağkalım sürelerini uzatmak, tümörleri küçültmek veya tamamen ortadan kaldırmak gibi olumlu sonuçlar elde etmek için umut vermektedir (21). Son yıllarda bilgi birikimi hızla artmış ve kanser immünoterapisi alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Kanser immünoterapisi, birçok mevcut engeli aşmak için artan bilgi, tedavi teknolojilerindeki gelişmeler ve yeni kanser hedeflerinin belirlenmesi gibi faktörlerle büyük bir ivme kazanmıştır. Pankreas kanseri özelinde ise; bu kanserin oluşumu hızlı ilerleme ve erken metastazda gizlidir. Pankreas kanseri tanısı konulmuş hastaları tedavi etmenin şu anda en yaygın yolu cerrahi tedavi olsa da genelde hastalar erken dönemde semptomların olmaması veya belirsiz olması nedeniyle çoğunlukla ameliyat fırsatını kaçırmaktadır (22). Son on yılda geliştirilen Fluorourasil, folinik asit, irinotekan ve oksaliptatin (FOLFIRINOX) kombinasyon kemoterapisi oldukça ilerlemiş ve metastatik hastalığı olan bireyler için önemli bir seçenek olmuştur ancak FOLFIRINOX' a verilen yanıt tam anlamı ile yeterli olmamakla birlikte görülen toksisite oldukça önemli seviyededir (23). Dönüşüme uğramamış herhangi bir doku stromasının ana işlevi bağışıklık, vasküler ve yağ dokusu bileşenleri ile yaralanmalara karşı homeostatik yanıt sağlamaktır. Bununla birlikte kanser, başarılı bir büyüme gerçekleştirebilmek için uygun bir tümör mikro çevresi (tumour microenvironment-TME) oluşturmak amacı ile bu tür fizyolojik tepkilerden kaçır (24). Pankreas kanseri TME'si Şekil 1'de detaylı bir şekilde açıklanmıştır.



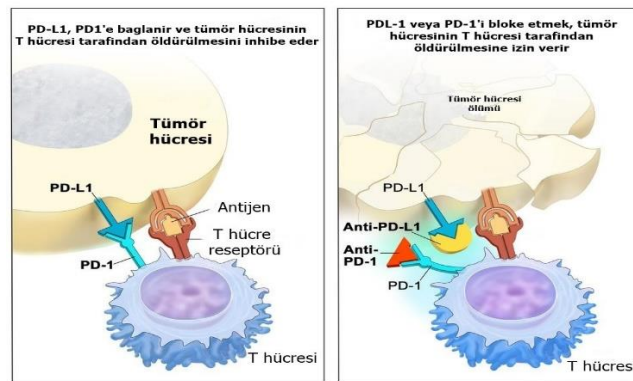
Şekil 1. Pankreas kanseri tümör mikroçevresi (49).

İmmünoterapiye yanıtı etkileyen başlıca etmenlerden biri TME' dir (25). TME oldukça karmaşıktır ve dinamik hücre-hücre etkileşimleri ile korunur, ayrıca yapılan son araştırmalar çeşitli türdeki bağışıklık hücrelerinin tümördeki seviyelerinin hasta prognozu ve immünoterapotik yanıt üzerine yoğun etkilerini ortaya çıkarmıştır (26). Pankreas kanseri, etkili hedefli terapötiklerden yoksun benzersiz bir TME' ye sahiptir. İnsan bağışıklık sistemi ile tümör hücreleri arasındaki çatışma temel olarak eliminasyon, denge ve kaçış olmak üzere üç ana aşamadan geçmektedir. Tümör hücreleri kaçış aşamasında immünosupresif bir TME oluşturmak için immünosupresif hücreleri toplar ve tümör gelişimini destekler (27). Yakın tarihte yapılan çalışmalar immünoterapinin diğer tedavilere ek olarak bir diğer önemli anti-tümör yöntemi olduğunu göstermiştir. Aktif olarak kullanılan ve çalışmaları devam eden birçok immünoterapi çeşidi bulunmaktadır.

Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, bağışıklık sisteminin düzenleyici mekanizmalarını hedefleyen monoklonal antikor ilaçlarıdır. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, özellikle T hücrelerinin aktivitesini düzenleyen ve bağışıklık tepkisini sınırlayan inhibisyon mekanizmalarına müdahale eder. Bu ilaçlar, tümör hücreleriyle etkileşim halinde olan bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırarak anti-tümör etkilerini artırır (28).

Şekil 2'de de gösterildiği gibi programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1), Programlanmış hücre ölümü proteini ligandı 1 (PD-L1) ve Sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) aracılığıyla zayıflık kontrol noktalarının hedeflenmesi, çeşitli kanser türlerinde hasta sağkalımını artırmak için etkili bir strateji olmuştur. Bununla birlikte, pankreas kanseri hastalarında, düşük PD-L1 ifadesi ve immünosupresif TME gibi faktörler nedeniyle yanıt oranı oldukça düşüktür (29).



Şekil 2. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri mekanizması (53).

PD-1, bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan bir kontrol noktasıdır ve normalde bağışıklık tepkisini sınırlamak için kullanılır. PD-L1 ise, kanser hücrelerinde ve çevrelerinde bulunan bir protein olup, PD-1 ile etkileşime geçerek bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine saldırmasını engeller. Bu etkileşim, tümörlerin immün kaçış mekanizmaları arasında yer alır (30). Pankreas kanseri hastalarında, düşük PD-L1 ifadesi nedeniyle immün yanıtın baskılanması yaygın bir sorundur. Ayrıca, tümör mikro çevresinde

bulunan immünoşupresif hücreler ve moleküller de immünojeniteyi azaltır. Bu faktörler, immünoterapiye tepki oranının düşük olmasına yol açar. CTLA-4 ise immün sistemin bağışıklık yanıtını kontrol eden sinyal mekanizmalarında önemli bir düzenleyici olarak tanımlanmaktadır. CTLA-4, T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek immün toleransı sağlamakta ve aşırı immün yanıtın kontrol altında tutulmasına yardımcı olmaktadır. Bu mekanizmalar, immün kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır (31), ancak bu ilaçlar tek başına kullanıldığında %15-20 civarında bir klinik yanıt görülmektedir. Daha etkili bir sonuç alınabilmesi için bu ilaçların diğer yöntemlerle birlikte uygulanması gerekmektedir (32).

Tümör Terapötik Aşılar

Tümör terapötik aşıları, tümör immünoterapisinde aktif bir rol oynayan, tümör hastalarının anti-tümör bağışıklık yanıtını güçlendirmeyi amaçlayan bir tedavi stratejisidir. Bu aşılar, bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine karşı spesifik bir bağışıklık yanıtı oluşturmaya teşvik eder (33). Tümör terapötik aşılarının temel prensibi, immünoşupresif durumu aşmak, immünojeniteyi artırmak ve tümör hücrelerine karşı bağışıklık tepkisini indüklemek için çeşitli şekillerde tümör antijenlerini hastalara sunmaktır. Bu antijenler, tümörle ilişkili proteinler veya peptitler, tümör antijenlerini eksprese eden genler gibi çeşitli formlarda olabilir (34). Tümör terapötik aşıları temelde granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör aşıları (GVAX), peptit aşıları, DNA aşıları, antijen içeren dendritik hücre (DC) aşılarını içerir (35).

Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör Aşıları

Pankreas kanseri hücrelerinin Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) eksprese etmesini sağlayacak şekilde tasarlanmış tümör aşılarıdır (36). Bu prosedür, antijen sunan hücre (APC) antijen alımının ve T hücresinin hazırlanmasının uyarılmasına yol açar (37). GM-CSF, dendritik hücre antijen sunumunu güçlü bir şekilde aktive eden bir sitokin aktivatörü olduğundan ideal aşı adjuvanı olarak kabul edilir. Bu özelliği sayesinde bağışıklık sistemini harekete geçirir, toleransı kırar ve antitümör bağışıklık tepkisi geliştirmek için gerekli tehlike sinyallerinin başlatılmasına katkıda bulunur (38). GVAX aşılarının kombine bir şekilde kullanıldığında daha çok etkili olduğu belirtilmektedir (39).

Peptit Aşıları

Peptit bazlı aşı geliştirme çalışmaları 20 yılı aşkın süredir devam etmektedir. Tümörün antijenlerine özel olan bir aşı birçok kötü huylu tümörde nüksün önlenmesinde farklı uygulamalara sahip olabilir. Peptit bazlı aşılar, tümör hücreleri tarafından seçici olarak ifade edilen antijenlere karşı spesifik T hücrelerini ortaya çıkarmak için tasarlanmıştır (40). Peptit bazlı aşılar sağ kalım oranını arttırabilir ve düşük toksisite nedeniyle normal dokuyu koruyabilir. Tümörle ilişkili antijen (TAA)' lar, kanser hücrelerinde özgün olarak bulunan proteinlerdir. Bu antijenler kanser hücrelerinin yüzeyinde veya içinde ifade edilir. TAA' lar bağışıklık sistemi tarafından algılanır ve kanser hücrelerini tanıyarak bağışıklık sisteminin aktivasyonuna neden olur (41). Bir peptit aşısı, kanser hastalarına enjekte edildiğinde APC' ler tarafından işlenir ve sunulur. Bu aşamada TAA' lar T hücrelerinin tanıyabileceği bir form olan peptitlere parçalanır, peptitler T hücrelerinin yüzeyinde bulunan T hücre reseptörleri ile etkileşime girebilmesi için belirli bir Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülüne bağlanır (42). Peptit/MHC kompleksi, antijen sunan hücrelerin yüzeyine taşınır ve T hücreleri tarafından tanınır. T hücre reseptörü (TCR)' ler, peptit/MHC kompleksini algıladığında T hücrelerinin aktivasyonunu başlatır. Bu, T hücrelerinin çoğalmasına ve kanser hücrelerine saldırabilen etkin bağışıklık hücreleri haline gelmesine yol açar (43). Aktive olan T hücreleri, kanser hücrelerine doğrudan saldırabilir veya diğer bağışıklık hücrelerini uyarak bağışıklık yanıtını güçlendirebilir. Aynı zamanda, aktivasyon sonrasında T hücreleri, bağışıklık hafızası oluşturarak, vücutta kanserin tekrar nüks etmesi durumunda hızlı bir bağışıklık yanıtı sağlayabilir.

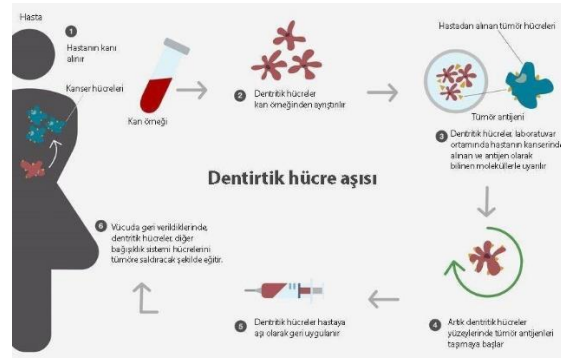
Deoksiribonükleik Asit Aşıları

Deoksiribonükleik Asit (DNA) aşıları, kanser immünoterapisi için farklı bir yaklaşım oluşturmuştur. DNA aşıları, basitlik, kararlılık ve güvenlik gibi avantajlara sahiptir (44). DNA aşılamaında, kanserle ilişkili antijenlerin genetik materyali kullanılır. Bu genetik materyal, hedeflenen antijenin kodladığı bir geni içerir (45). DNA aşısı, genellikle bir vektör aracılığıyla hedef hücrelere ulaştırılır. Vektörler genellikle zararsız virüsler veya plazmid DNA'ları olabilir (46). DNA aşıları, kodladıkları antijenin hem MHC sınıf I hem de

MHC sınıf II molekülleri üzerinde sunulabilmesini sağlayarak, hem CD8 T hücreleri (sitotoksik T hücreleri) hem de CD4 T hücreleri (yardımcı T hücreleri) tarafından tanınmasını sağlar (47). Antijen özgüllüğü ve kanser DNA aşılarının güvenliği, birçok yan etkiye sahip olabilen ve normal dokularda büyük hasara yol açabilen diğer spesifik olmayan ve hedeflenmemiş tedavilere kıyasla çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Kanser DNA aşıları, vücutta sistematik bir bağışıklık tepkisi oluşturarak kanser hücrelerine karşı etkili olabilir. DNA aşısı ile kodlanan antijenler, hedef hücreler tarafından üretilir ve immün sistemin farklı bileşenleri tarafından tanınır. Bu, sistemik bir bağışıklık tepkisinin başlatılmasına ve kanser hücrelerinin vücudun farklı bölgelerinde yayılmış metastatik lezyonlara karşı da etkili olmasına olanak sağlamakta birlikte DNA aşıları, immünolojik hafızayı desteklediği için kullanımı umut verici bir hal almaktadır (48).

Dendritik Hücre Aşıları

Dendritik hücreler (DC) saf T hücrelerini uyarma ve anti-tümör immün yanıtını çoğaltma yetisine sahip APC' lerdir (49). DC'lerin özelleşmiş özellikleri, antijen yakalama, içselleştirme ve işleme süreçlerine izin verir. Şekil 3'te de gösterildiği gibi bir DC, çevredeki patojenleri veya yabancı maddeleri özelleşmiş yüzey reseptörleri aracılığıyla algılar.

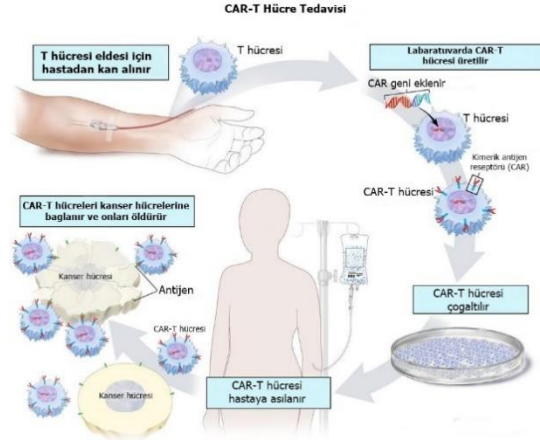


Şekil 3. Dendritik hücre aşısı mekanizması.

Bu antijenleri yakalar ve hücre içine içselleştirir. Daha sonra içselleştirilen antijenler, hücre içinde parçalanır ve antijen parçacıkları özelleşmiş moleküler yapılar olan MHC sınıf I veya II molekülleri ile birleşir. MHC sınıf I molekülleri, hücrelerin yüzeyinde bulunur ve endojen antijenlerin sunumunu yaparlar. Bu antijenler, hücre içinde üretilen ve özellikle virüs veya tümör gibi hücre içi patojenler tarafından üretilen protein parçaları olabilir. MHC sınıf I molekülleri, CD8+ T hücreleri tarafından tanınan peptitleri sunar (50). Antijenleri yakalayan DC daha sonra dalak ve lenf düğümü gibi lenfoid organlara göç ederek TCR ("sinyal 1") yoluyla antijene özgü T hücreleriyle karşılaşır ve bunları etkinleştirir. DC aynı zamanda B7 molekül ailesi ("sinyal 2") aracılığıyla T hücrelerine kostimulatör sinyaller sağlayarak genişleme ve klonal seçimle sonuçlanan sinyalleri iletir (51). DC' ler naif T hücresi tepkilerinin etkili başlatıcılarıdır. Uzun yıllara dayanan çalışmalar, anti-tümöre özgü bir bağışıklık tepkisini başlatmak ve şekillendirmek ve/veya mevcut spontan anti-tümör T hücresi tepkilerini artırmak için kansere karşı DC aşılarının kullanımına odaklanmıştır (52–55).

Adoptif T Hücre Tedavisi

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücresi tedavisi, immünoterapi yaklaşımının bir türüdür. Bu tedavide, hastalardan veya donörlerden alınan T hücreleri, laboratuvar ortamında genetik mühendislik teknikleri kullanılarak modifiye edilir. Şekil 4'te görüldüğü üzere bu süreç, öncelikle hastadan veya donörden T hücrelerinin toplanmasıyla başlar.

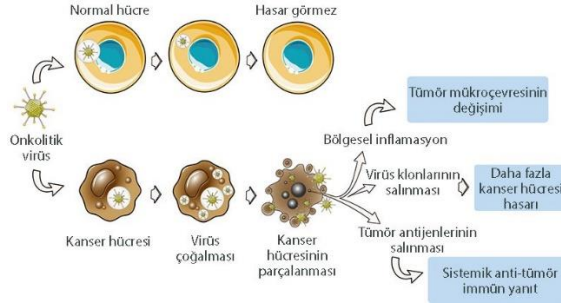


Şekil 4. CAR-T tedavisi uygulama basamakları.

Bu işlem genellikle aferez adı verilen bir işlemle gerçekleştirilir, bu işlemde kan alınır ve T hücreleri ayrıştırılır. Sonrasında, toplanan T hücreleri laboratuvar ortamında çoğaltılır (amplifiye edilir). Bu, daha fazla CAR-T hücre elde etmek için T hücrelerinin sayısını artırmayı amaçlar. Daha sonra, genetik mühendislik teknikleri kullanılarak T hücreleri genetik olarak modifiye edilir. CAR geni, T hücrelerine eklenir, böylece T hücreleri tümör hücrelerini tanıyabilir ve hedefleyebilir. CAR, tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan belirli bir antijeni tanımak için tasarlanmış bir yapının kombinasyonudur. Son aşamada, modifiye edilmiş CAR-T hücreleri hastaya enjekte edilir. Bu CAR-T hücreleri, tümör hücrelerini tanıyarak ve bağışıklık yanıtını aktive ederek kanser hücrelerini hedef alır ve öldürmeye çalışır (56, 57).

Onkolitik Virüs Tedavisi

1900' lerin başında, doğal viral enfeksiyonların tümör gerilemesine neden olduğu keşfedilmiş ve bu durumun kanser tedavisinde virüslerin kullanımına yönelik ilginin artışına sebep olarak zamanla onkolitik virüslerin keşfini ortaya çıkartmıştır. Onkolitik virüsler, kanser hücrelerinde seçici olarak çoğalabilen ve ardından sağlıklı hücrelere zarar vermeden öldürebilen virüsler olarak tanımlanmaktadır (Şekil 5) (58).



Şekil 5. Onkolitik virüslerin çalışma mekanizması.

Bu yetenekleri ile kanser tedavilerinde kullanımı oldukça yaygınlaşan bu virüsler düşük toksisite ve ilaca karşı düşük dirençli oluşu gibi özellikleri nedeniyle avantaj sağlamaktadır (34). Kanser tedavisinde umut veren yeni terapötik yaklaşım olarak kabul görülen onkolitik virüsler, doğal olarak oluşmuş veya genetik olarak tasarlanmış virüsler olarak ikiye ayrılmaktadır (59). Doğal olarak oluşmuş onkolitik virüsler kanser hücrelerini doğal olarak hedefleyen ve enfekte eden virüslerdir (60, 61). Bu virüsler kanser tedavisinde potansiyel olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Çünkü mekanizmaları kanser hücrelerini öldürmekle kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sistemini aktive ederek antitümöral immün yanıtı da güçlendirmeyi sağlar. Kanser hücrelerinde seçici olarak çoğalma ve öldürme etkisi gösterirken normal hücrelere minimal zarar verebilirler. Bu zararların neredeyse yok denecek kadar aza indirilmesi için hedef kanserli hücreye direkt ulaşabilen genetiği değiştirilmiş onkolitik virüsler zamanla geliştirilmiştir (62). Genetiği değiştirilmiş onkolitik virüsler modern genetik mühendisliği tekniklerinin kullanıldığı bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, viral genomun işlevlerini ve yapılarını daha iyi anlamamızın yanı sıra, patojenik olmayan bir virüsü tasarlamak ve manipüle etmek için kullanılır (63). Günümüzde kanser tedavisi için prelinik ve klinik aşamalarda geliştirilen onkolitik virüsler arasında adenovirüsler, herpes virüsleri,

kızamık virüsleri, coxsackie virüsleri, çocuk felci virüsleri, reovirüsler, poksvirüsler ve Newcastle hastalığı virüsleri gibi birçok virüs bulunmaktadır (59).

Sonuç ve Öneriler

Pankreas kanseri, immünoterapinin kullanılabileceği kanser türlerinden biridir. Ancak, immünoterapi pankreas kanserinde diğer kanser türlerine kıyasla daha sınırlı bir başarı oranına sahiptir. Bunun birkaç nedeni vardır, bunlardan birisi immün yanıtın sınırlı olmasıdır. Pankreas kanseri, immün sistemi baskılayan ve kaçış mekanizmalarını aktive eden faktörlere sahip olabilir. Tümör hücreleri, immün yanıtı bastıran moleküllerin (örneğin PD-L1) artışını indükleyebilir veya immün hücrelerin tümör bölgesine sınırlı infiltrasyonuna neden olabilir. Bir diğer nedeni ise pankreas kanserinin tümör mikro çevresidir. Pankreas kanseri, yoğun fibrotik dokuya sahip bir mikro çevreyle karakterizedir. Bu durum, immün hücrelerin tümör bölgesine ulaşmasını ve etkin bir şekilde çalışmasını zorlaştırabilir. Pankreas kanseri için immünoterapi yöntemlerinin geliştirilmesi hala aktif bir araştırma alanıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar ve klinik çalışmalar, pankreas kanserinde immünoterapinin etkinliği ve kombinasyon tedavilerinin potansiyelini göstermektedir. Pankreas kanseri, immünoterapiye genellikle dirençli olan bir kanser türüdür. İmmünoterapi bazı durumlarda etkili olabilir ve şu anda klinik çalışmalarda denenmektedir. Bu nedenle, bu tedavi yöntemiyle ilgili bazı önerilerde bulunmak mümkündür.

Yeni İmmünoterapi Ajanları

İmmünoterapi alanında sürekli olarak yeni ajanlar geliştirilmektedir. Mevcut PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerine ek olarak, yeni immünoterapi hedefleri ve ajanları üzerinde çalışmalar yapılabilir. Bu yeni ajanlar, immün sistemi kanser hücrelerine karşı daha etkili bir şekilde aktive edebilir ve pankreas kanserinde immünoterapinin etkinliğini artırabilir.

Bireyselleştirilmiş tedavi

Pankreas kanserinin moleküler profili, her hastada farklılık gösterebilir. Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, tümördeki özel genetik değişikliklere veya moleküler işaretlere dayalı olarak tedavi seçimini optimize etmeyi amaçlar. Bu yaklaşım, immünoterapiye yanıtı artırmak için daha spesifik ve kişiye özel bir tedavi stratejisi sunabilir.

Aşılar ve immünoterapi kombinasyonları

Antijen bazlı aşılar veya hücre tabanlı aşılar gibi farklı türlerde aşılar geliştirilmektedir. Aşılar, immünoterapi ile kombinasyon halinde kullanıldığında, bağışıklık sistemini kanser hücrelerine karşı daha etkili bir şekilde uyarabilir ve tedavi yanıtını artırabilir.

Mikroçevre hedeflemesi

Tümör mikroçevresi, pankreas kanserinin ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, mikroçevreye yönelik tedavi stratejileri geliştirilebilir. Mikroçevreye yönelik tedaviler, immünoterapinin etkinliğini artırabilir ve pankreas kanserinde daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Bu yaklaşımlar ve çalışmalar, pankreas kanserinde immünoterapinin gelecekteki gelişimini şekillendirebilecek potansiyele sahiptir. Ancak bu alan günümüzde hala çok bilinmeyenli ve araştırmaya açık bir alandır.

Etik Beyan: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere, Helsinki Bildirgesi'ndeki araştırma ilkelerine bağlı kalındığı ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan edilmektedir.

Yazarların Katkıları: Çalışma konsepti/tasarımı: SD – Veri toplama: LU – Makalenin yazımı: LU – İçeriğin eleştirel incelenmesi: LKD, SD – Son onay ve sorumluluk: SD, LKD, LU – Süpervizyon: SD, LKD.

Akran Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmada finansal destek bulunmamaktadır.

Teşekkür: Teşekkür açıklaması yoktur.

Diğer Beyanlar: Yok.

Kaynaklar

1. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *J Cancer Sci Ther.* 2009;1(2):1-4.
2. Schoeman J. Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):186-190.
3. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Sig Transduct Target Ther.* 2020;5(1):1-17.
4. Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med.* 2006;12(8):895-904.
5. Zaimy MA, Saffarzadeh N, Mohammadi A, et al. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther.* 2017;24(6):233-243.
6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends--an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
7. Sodir NM, Evan GI. Finding cancer's weakest link. *Oncotarget.* 2011;2(12):1307-1313.
8. Piazzesi A, Afsar SY, van Echten-Deckert G. Sphingolipid metabolism in the development and progression of cancer: one cancer's help is another's hindrance. *Molecular Oncology.* 2021;15(12):3256-3279.
9. Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(14):5619-5624.
10. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2019;4(12):934-947.
11. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(7):493-502.
12. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(9):527-540.
13. Oh S, and Park JT. Zebrafish model of KRAS-initiated pancreatic endocrine tumor. *Animal Cells and Systems.* 2019;23(3):209-218.
14. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammisetti VS, vd. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification. *RadioGraphics.* 2020;40(5):1240-1262.
15. DelBaugh RM, Kerr DA, Dominguez-Konicki L, et al. Metastatic neuroendocrine neoplasms to the pancreas: two unusual cases and a review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2024;32(3):523-532.
16. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-527.
17. Chen H, Louie AV, Boldt RG, Rodrigues GB, Palma DA, Senan S. Quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):e141-e149.
18. Baykara O. Current modalities in treatment of cancer. *BSBD.* 2016;5(3):154-165.
19. McCarthy EF. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-158.
20. Hutzen B, Paudel SN, Naeimi Kararoudi M, Cassady KA, Lee DA, Cripe TP. Immunotherapies for pediatric cancer: current landscape and future perspectives. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38(4):573-594.

21. Slaney CY, Kershaw MH. Challenges and opportunities for effective cancer immunotherapies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3164.
22. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020.
23. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, vd. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703.
24. Foster DS, Jones RE, Ransom RC, Longaker MT, Norton JA. The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight*. 2018;3(18):e99911, 99911.
25. Arneth B. Tumor microenvironment. *Medicina*. 2020;56(1):15.
26. Zheng Q, Yu X, Zhang Q, He Y, Guo W. Genetic characteristics and prognostic implications of m1A regulators in pancreatic cancer. *Bioscience Reports*. 2021;41(4):BSR20210337.
27. Liu Q, Liao Q, Zhao Y. Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int*. 2017;17:68.
28. Kabacaoglu D, Ciecieski KJ, Ruess DA, Algül H. Immune checkpoint inhibition for pancreatic ductal adenocarcinoma: Current limitations and future options. *Front Immunol*. 2018;9:1878.
29. Koikawa K, Kibe S, Suizu F, et al. Targeting Pin1 renders pancreatic cancer eradicable by synergizing with immunochemotherapy. *Cell*. 2021;184(18):4753-4771.e27.
30. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520.
31. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
32. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-264.
33. Kartikasari AER, Prakash MD, Cox M, et al. Therapeutic cancer Vaccines-T cell responses and epigenetic modulation. *Front Immunol*. 2018;9:3109.
34. Wu J, Cai J. Dilemma and challenge of immunotherapy for pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 2021;66(2):359-368.
35. Van Der Burg SH, Arens R, Ossendorp F, Van Hall T, Melief CJM. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(4):219-233.
36. Rosenberg A, Mahalingam D. Immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma - Overcoming barriers to response. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2018;9(1):143-159.
37. Laheru D, Biedrzycki B, Jaffee EM. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. *Methods in Molecular Biology*. 2013;980:175-203.
38. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treatment Reviews*. 2020;86:102016.
39. Whiting C, Lutz E, Nair N, et al. Phase II, randomized study of GVAX pancreas and CRS-207 immunotherapy in patients with metastatic pancreatic cancer: Clinical update on long term survival and biomarker correlates to overall survival. *JCO*. 2015;33(3_suppl):261-261.
40. Milani A, Sangiolo D, Montemurro F, Aglietta M, Valabrega G. Active immunotherapy in HER2 overexpressing breast cancer: current status and future perspectives. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1740-1748.
41. Parmiani G, Castelli C, Dalerba P, et al. Cancer immunotherapy with peptide-based vaccines: what have we achieved? Where are we going? *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(11):805-818.

42. Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial watch. Oncoimmunology. 2013;2(12):e26621.
43. Mohme M, Neidert MC, Regli L, Weller M, Martin R. Immunological challenges for peptide-based immunotherapy in glioblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(2):248-258.
44. Yang B, Jeang J, Yang A, Wu TC, Hung C-F. DNA vaccine for cancer immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;10(11):3153-3164.
45. Karaman A, Karlik E. İnsan endojen retrovirüslerin kanserle olan ilişkisinin incelenmesi. *Int J Life Sci Biotechnol.* 2022;5(1):110-130.
46. Attar A. Gene therapy techniques: Physical and chemical methods Gen terapisi yöntemleri: Fiziksel ve kimyasal metotlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2017;74(1). doi:10.5505/turkhijyen.2016.43255.
47. Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(3):313-329.
48. Lopes A, Vanvarenberg K, Préat V, Vandermeulen G. Codon-Optimized P1A-Encoding DNA Vaccine: Toward a Therapeutic Vaccination against P815 Mastocytoma. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;8:404-415.
49. Palucka K, Ueno H, Fay J, Banchereau J. Dendritic cells and immunity against cancer. *Journal of Internal Medicine.* 2011;269(1):64-73.
50. Nussenzweig MC, Steinman RM, Gutchinov B, Cohn ZA. Dendritic cells are accessory cells for the development of anti-trinitrophenyl cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med.* 1980;152(4):1070-1084.
51. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007;449(7161):419-426.
52. Santos PM, Butterfield LH. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines. *J Immunol.* 2018;200(2):443-449.
53. Masoumi J, Ghorbaninezhad F, Saeedi H, et al. siRNA-Mediated B7H7 Knockdown in Gastric Cancer Lysate-Loaded Dendritic Cells Amplifies Expansion and Cytokine Secretion of Autologous T Cells. *Biomedicines.* 2023;11(12):3212.
54. Pizzurro GA, Barrio MM. Dendritic cell-based vaccine efficacy: Aiming for hot spots. *Front Immunol.* 2015;6. doi:10.3389/fimmu.2015.00091.
55. Pan J, Zeng W, Jia J, et al. A novel therapeutic tumor vaccine targeting MUC1 in combination with PD-L1 elicits specific anti-tumor immunity in mice. *Vaccines.* 2022;10(7):1092.
56. Liu J, Zhong JF, Zhang X, Zhang C. Allogeneic CD19-CAR-T cell infusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in B cell malignancies. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):35.
57. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T cell immunotherapy for cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6(1):e0004.
58. Cao G-D, He X-B, Sun Q, et al. The Oncolytic Virus in Cancer Diagnosis and Treatment. *Front Oncol.* 2020;10:1786.
59. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 2016;107(10):1373-1379.
60. LaRocca CJ, Warner SG. Oncolytic viruses and checkpoint inhibitors: combination therapy in clinical trials. *Clinical and Translational Medicine.* 2018;7(1):e35.
61. Muthukutty P, Yoo SY. Oncolytic virus engineering and utilizations: Cancer immunotherapy perspective. *Viruses.* 2023;15(8):1645.

62. Tanimoto T, Tazawa H, Ieda T, Nouse H, Tani M, Oyama T, vd. Elimination of MYCN-Amplified Neuroblastoma Cells by Telomerase-Targeted Oncolytic Virus via MYCN Suppression. *Molecular Therapy – Oncolytics*. 2020;18:14-23.
63. Mantwill K, Klein FG, Wang D, et al. Concepts in oncolytic adenovirus therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10522.