

Bölüm 20

ÖZEFAGUS KANSERİNDE İMMUNOTERAPİ

Nazan DEMİR¹

GİRİŞ

Özefagus kanseri Dünya çapında en sık görülen dokuzuncu kanser olmakla birlikte, kansere bağlı ölüm nedenleri içinde altıncı sıradadır.⁽¹⁾ Gelişmekte olan ülkelerde sıklığı artış gösterirken, bölgesel olarak insidansı ve görülen histolojik alt tipi değişse de büyük bir kısmı adeno ve skuamöz hücreli karsinomlardan oluşmaktadır.

Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) obezitenin artmasıyla birlikte, Barret özefagus sıklığında görülen artış adenokarsinom insidansının da artmasına neden olmuştur.⁽²⁾ Diğer kanser türlerinde olduğu gibi özefagus kanserinde de yakın bir zamana kadar tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarıyla sınırlıydı. Özellikle ilk basamakta 5-fluorourasil, platin ve taksan bazlı standart kemoterapi rejimlerine yanıtı olmayan hastalarda sonraki basamaklarda kemoterapinin etkisi sınırlı kalmaktaydı. Günümüzde hedefe yönelik tedavilerin ve immün check-point inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle tedavide yeni alternatifler oluşmuştur.

İmmün check-point inhibitörlerinin (ICIs) keşfiyle pekçok kanser türünün tedavisinde güncellemeler yapıldığı gibi özefagus kanserinde de bazı yeniliklere gidilmiştir. Bu alanda halihazırda devam eden çok sayıda çalışma mevcuttur. İmmunoterapinin, bu çalışmalardan gelecek veriler ışığında özefagus kanserinde daha geniş bir kullanım alanı elde edeceği öngörülebilir.

Bu bölümde özefagus kanseri tedavisinde immunoterapinin yeri ve yapılan çalışmalarından bahsedilecektir.

¹ Araşt.görev., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim dalı, nznldr@yahoo.com.tr

saptanmıştır. Başka bir çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası küratif rezeksiyon uygulanan skuamöz hücreli özefagus skuamöz karsinomu olan hastalara peptid aşısı yapılmıştır. Kanser aşısı yapılan hastalar, yapılmayanlara göre daha iyi bir 5 yıllık özefagus kanserine özgü sağ kalım gösterme eğiliminde saptanmıştır.⁽²⁹⁾

Farklı solid tümörlerde yeni antijenleri hedefleyen bireyselleştirilmiş peptid aşının klinik denemeleri devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Özefagus kanseri, immunoterapi

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1468.
3. US Food and Drug Administration press release. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm> (Accessed on May 24, 2017).
4. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:61.
5. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180013.
6. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol* 2019; 5:546.
7. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2461.
8. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2836.
9. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23:5671.
10. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019;37:2.
11. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
12. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
13. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
14. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391:123.

15. Kojima T, Muro K, Francois E, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-181 study. 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 2. Presented January 17, 2019.
16. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1506.
17. Kato K, Shah MA, Enzinger P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019 Apr;15(10):1057-1066.
18. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol*. 2019 Mar;15(9):943-952.
19. Kelly RJ, Lockhart AC, Jonker DJ, et al.: CheckMate 577: a randomized (Nivo) or placebo in patients (Pts) with resected lower esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl4): TPS212-TPS212.
20. Toh U, Yamana H, Sueyoshi S, et al. Locoregional cellular immunotherapy for patients with advanced esophageal cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6:4663-4673.
21. www.clinicaltrials.gov, advanced search; esophageal cancer, adoptive T cell therapy. 14.01.2020.
22. De Gruijl TD, Janssen AB, van Beusechem VW. Arming oncolytic viruses to leverage antitumor immunity. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15:959.
23. Andtbacka R, Collichio FA, Amatruda T, et al. Primary overall survival from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous GM-CSF for the treatment of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. *Am Soc Clin Oncol*. 2014.
24. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2780.
25. Tanabe S, Tazawa H, Kagawa S, et al.: Abstract CT123. Phase I/II trial of endoscopic intratumoral administration of OBP-301, a novel telomerase-specific oncolytic virus, with radiation in elderly esophageal cancer patients. *Cancer Res* 2015;75:CT123.
26. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411.
27. Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, et al. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *J Transl Med*. 2012;10:141.
28. Kawabata R, Wada H, Isobe M, et al. Antibody response against NY-ESO-1 in CHP-NY-ESO-1 vaccinated patients. *Int J Cancer*. 2007;120:2178-2184.
29. Yasuda T, Nishiki K, Yoshida K, et al. Cancer peptide vaccine to suppress postoperative recurrence in esophageal SCC patients with induction of antigen-specific CD8+ T cell. *Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):e14635.