

Bölüm 22

PANKREAS KANSERİNDE İMMÜNOTERAPİ

Ali Murat SEDEF¹

GİRİŞ

Tüm pankreas kanserlerinin %95'inden fazlası ekzokrin pankreastan kaynaklı olup bunlarında en önemli kısmını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Hastaların % 80'i tanı anında metastatik evrede olup, 5 yıllık sağkalım oranı % 6' dan azdır.¹ Pankreas kanserli hastalarda tek küratif tedavi seçeneği olan cerrahi tedavi şansı metastatik olmayan hastalar için uygun olup erken evrede tanı alan hasat sayısı oldukça azdır. Tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi alanlarındaki önemli gelişmelere ve uygulanan tedavilere rağmen, pankreas kanserine bağlı ölüm oranlarında büyük değişiklikler olmamıştır.² Diğer solid tümörler için tedavide önemli yere sahip hedefe yönelik tedavilerin pankreas kanserindeki yerini araştıran çalışmaların sonucunda pratiği değiştirecek ve anlamlı fayda sağlayan bir tedavi seçeneğine ulaşılamamıştır. Bu nedenlerle pankreas kanseri tedavisinde konvansiyonel tedavilerin dışında yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyaç immünoterapilerin tedavideki yerinin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur.

Pankreas kanseri, tümör mikroçevre özellikleri, düşük mutasyon yükü ve immünojenitesinin düşük olması göz önüne alındığında teorik olarak immünoterapiye dirençli solid tümörler arasında gösterilmiş olup bu nedenle diğer kanser türlerine göre immünoterapi çalışmaları daha geç başlamıştır.³⁻⁵ Özellikle tümör hücre antijenlerine maruziyet sonrası gelişen immün yanıtın tespiti neticesinde tümör aşılı ve diğer immünoterapi seçenekleri klinik çalışmalarda değerlendirilmeye alınmış ve faz 1 ve faz 2 çalışmalarda umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle pankreas kanserinde antitümör immünitenin tekrar aktif hale getirilmesinin yeni bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır.

¹ Doç.Dr. Tarsus Medical Park Hastanesi, alimuratsedef@gmail.com

tedavisi, immün baskılanmayı tersine çevirebilir ve makrofajları aktive ederek antitümör T-hücre yanıtlarını teşvik edebilir. Bu şekilde kontrol noktası inhibitörleri gibi immünoterapinin etkinliğini artırabilir.³⁹

Kemokin Yolu İnhibisyonu

Kemokinler immünoterapide önemli rol oynar. Monositler ve makrofajlarca eksprese edilen CCR2, immün hücrelerin kemotaksisine aracılık eden bir kemokin reseptörüdür. CCR2'yi inhibe ederek tümörle ilişkili makrofajların (TAM) hedeflenmesi, tümör ortamındaki immün hücreleri azaltarak kemoterapinin etkinliğini arttırabilir.⁴¹ Yeni bir CCR2 inhibitörü olan PF-04136309 monekülünün prelinik çalışmalarda TAM'leri ve enflamatuar monositleri azaltarak pankreas kanserinde antitümör aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve 41 hastadan oluşan faz I çalışmada hastalara FOLFIRINOX ile birlikte PF-04136309 tedavisi uygulanmış. Değerlendirilebilir 23 hastanın 12'sinde (% 52.2) kısmi yanıt, 11'inde (% 47.8) stabil hastalık tespit edilmiş. Sınırdaki rezektabl beş hastadan dördünde ve lokal ileri hastalığı olan iki hastada küratif rezeksiyon yapılmış.⁴² Bu veriler umut verici olmakla birlikte daha fazla doğrulanmaya ihtiyacı vardır. Diğer immün modüle edici ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

Tüm dünyada onkolojik alandaki gelişmeler ışığında birçok solid tümörün tedavisinde immünoterapilerin rolleri giderek artmakta ve bazı tümörler için immünoterapiler vazgeçilmez bir tedavi modalitesi haline gelmiştir. Pankreas kanserinin immünolojik koşulları nedeni ile günümüz bilgileri ışığında İmmünoterapinin sağkalım verilerinin diğer tümör tiplerine göre geride kaldığı ve standart tedavi seçeneği haline gelmediği bilinmektedir. Ancak aşılama stratejilerinin umut vaat eden sonuçları takip edilmekte ve yeni sonuçlar beklenmektedir. Ayrıca aşılama, immünoterapi ve sistemik kemoterapilerin kombinasyonlarının etkinliğini araştıran çalışmalar da devam etmektedir. Bu kombinasyonlar ile immünosüpresif mikro ortamı kırmak pankreas kanseri tedavisinde umut verici bir strateji sunabilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2015 ; 65: 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
2. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas. 2013;42:1157-1163. doi: 10.1097/MPA.0b013e318291fbc5.
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. Science. 2013; 339: 1546–1558. doi: 10.1126/science.1235122.

4. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, et al. Taveson, The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2012 ;18:4266-4276. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3114.
5. Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature.* 2017; 551: 512–516. doi: 10.1038/nature24462.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12: 252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
7. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 ; 13: 227–242. doi: 10.1038/nri3405.
8. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA4 blockade. *Science.* 1996; 271:1734–1736.
9. Royal RE, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother.* 2010; 33:828–833. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181eec14c.
10. Kalyan A, Kircher SM, Mohindra NA, et al. Ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreas cancer: a phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2016; 34 Suppl 15:e15747.
11. Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, et al. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1750–1755. doi: 10.1093/annonc/mdl205
12. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol.* 2002; 169: 5538–5545.
13. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
14. Weiss GJ, Waypa J, Blaydorn L, et al. A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus). *Br J Cancer.* 2017; 117: 33–40. doi: 10.1038/bjc.2017.145.
15. Wainberg ZA, Hochster HS, George B, et al. Phase I study of nivolumab (nivo) + nab-paclitaxel (nab-P) ± gemcitabine (Gem) in solid tumors: interim results from the pancreatic cancer (PC) cohorts. *J Clin Oncol.* 2017; 35 Suppl 4: 412
16. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013; 500: 415–412. doi: 10.1038/nature12477.
17. Gjertsen MK, Bakka A, Breivik J, et al. Vaccination with mutant ras peptides and induction of Tcell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the corresponding RAS mutation. *Lancet.* 1995; 346: 1399– 1400.
18. Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR et al. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92:441–450.
19. Marshall JL, Hawkins MJ, Tsang KY, et al. Phase I study in cancer patients of a replication-defective avipox recombinant vaccine that expresses human carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 332–337.
20. Bilusic M, Heery CR, Arlen PM, et al. Phase I trial of a recombinant yeast-CEA vaccine (GI-6207) in adults with metastatic CEA-expressing carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014; 63: 225–234. doi: 10.1007/s00262-013-1505-8.
21. <https://www.fda.gov/articles/87938therion-reports-results-of-panvac-vf-trial>, <http://www.lifesciencesworld.com/news/view/7586>; 6 Jan 2019.
22. Brett BT, Smith SC, Bouvier CV, et al. Phase II study of anti-gastrin-17 antibodies, raised to G17DT, in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4225–4231.
23. Gilliam AD, Broome P, Topuzov EG, et al. An international multicenter randomized controlled trial of G17DT in patients with pancreatic cancer. *Pancreas.* 2012; 41: 374–379. doi: 10.1097/MPA.0b013e31822ade7e.
24. Shapiro J, Marshall J, Karasek P, et al. G17DT+gemcitabine [Gem] versus placebo+Gem in untreated subjects with locally advanced, recurrent, or metastatic adenocarcinoma of the pancreas:

- results of a randomized, double-blind, multinational, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2005; 23 Suppl 16:LBA4012.
25. Sahraei M, Roy LD, Curry JM, et al. MUC1 regulates PDGFA expression during pancreatic cancer progression. *Oncogene.* 2012; 31: 4935–4945. doi: 10.1038/onc.2011.651.
26. Behrens ME, Grandgenett PM, Bailey JM, et al. The reactive tumor microenvironment: MUC1 signaling directly reprograms transcription of CTGF. *Oncogene.* 2010; 29: 5667–5677. doi: 10.1038/onc.2010.327.
27. Hinoda Y, Ikematsu Y, Horinouchi M, et al. Increased expression of MUC1 in advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 1162–1166.
28. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21:687–692. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860.
29. Le DT, Ko AH, Wainberg ZA, et al. Results from a phase 2b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared to chemotherapy in adults with previously-treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *J Clin Oncol.* 2017; 35 Suppl 4: 345.
30. Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg.* 2011; 253: 328– 335. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c.
31. <https://www.onclive.com/web-exclusives/pancreatic-cancer-vaccine-falls-short-inphase-ii-trial>; 6 Jan 2019.
32. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012;12:265–277. doi: 10.1038/nrc3258
33. Koido S, Homma S, Okamoto M, et al. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 4228–4239. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0314.
34. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012;12:269–281. doi: 10.1038/nri3191.
35. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia, *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1509–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1215134.
36. Panel OKs CAR T Therapy for Leukemia. *Cancer Discov.* 2017; 7:924. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-108.
37. H Mirzaei HR, Pourghadamyari H, Rahmati M, et al. Gene-knocked out chimeric antigen receptor (CAR) T cells: tuning up for the next generation cancer immunotherapy, *Cancer Lett.* 2018;423: 95–104. doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.010.
38. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science.* 2011; 331: 1612–1616. doi: 10.1126/science.
39. Luheshi NM, Coates-Ulrichsen J, Harper J, et al. Transformation of the tumour microenvironment by a CD40 agonist antibody correlates with improved responses to PD-L1 blockade in a mouse orthotopic pancreatic tumour model, *Oncotarget.* 2016; 7: 18508–18520. doi: 10.18632/oncotarget.7610.
40. Beatty GL, Torigian DA, Chiorean EG, et al. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870,893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Nov 15;19(22):6286-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1320.
41. Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res.* 2013; 73: 1128– 1141. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2731.
42. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17: 651–662. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00078-4.