

Bölüm 25

KOLOREKTAL KARSİNOMLARIN TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ

Erkan BİLEN¹

GİRİŞ

Dünya genelinde yılda yaklaşık 1.200.000 yeni kolorektal kanser vakası görülmektedir, bu sayı kanser insidansının %10'unu oluşturmaktadır. Kolorektal kansere bağlı mortalite yıllık ortalama 609.000 civarındadır⁽¹⁾. Kolorektal kanser dünya genelinde erkeklerde en sık üçüncü kanser iken kadınlarda ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2018 verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser en sık gözlenen dördüncü kanser iken, mortalitede de ise kolorektal kanser ülkemizde beşinci sıradadır⁽²⁾. Yeni tanı olguların yaklaşık %20'si metastatik evrede başvurmaktadır (senkron metastaz). En sık metastaz alanları lenf nodu, karaciğer, akciğer ve peritondur. Hastaların yaklaşık yarısında zaman içerisinde uzak metastaz gelişmektedir (metakron metastaz)⁽³⁻⁵⁾.

Son 15 yıllık süreçte metastatik kolorektal kanser tedavisinde önemli gelişmeler izlenmiştir. En iyi destek tedavi ile ortalama sağ kalım 5 ile 6 aylar düzeyinde iken sistemik fluorourasil tedavisinin uygulanmaya başlanmasıyla ortalama sağ kalım bir yıla ulaşmıştır. Takip eden yıllarda irinotekan ile oksaliptatinin keşfi ve bu ajanların fluorourasile eklenmesi ile FOLFOX ve FOLFİRİ gibi protokoller kullanılmaya başlanmış, angiogenesizi inhibe eden bevacizumab, regorafenib, aflibercept ve regorafenib ile epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü setüksimab ve panitumab kullanıma girmesi ile sağ kalım süreleri artmaya devam etmiştir. Her ne kadar söz konusu yeni ajanların en iyi destek tedavi ile bire bir karşılaştırıldığı çalışma olmazsa da metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılan ajanların tamamının kullanılabildiği olgularda ortalama sağ kalımların 3 yıla ulaştığı, bazı çalışmalarda sadece kemoterapi kullanılan hastalarda 5 yıllık sağ kalımların %20'ler düzeyine ulaştığı gösterilmiştir⁽⁶⁻¹⁰⁾.

¹ Uzm. Dr, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır. erkanbilen@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(8):1893–1907.
2. GLOBOCAN 2018 Graph production :IARC World Health Organization (<http://gco.iarc.fr/today>)
3. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343:1405–1410.
4. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990;77:1241–1246.
5. Sugarbaker PH. Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver. *Radio-logy*. 1990;174:621–626.
6. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:904.
7. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306:752.
8. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group*. *BMJ* 2000; 321:531.
9. Heinemann V, vonWeikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065.
10. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:266-273
11. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:1685.
12. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Liu B, et al. Mutations of GTBP in genetically unstable cells. *Science* 1995; 268:1915.
13. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Work shop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248.
14. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129:787.
15. Azad N, Overman M, Gray R, et al. Nivolumab in mismatch-repair deficient (MMR-d) cancers: NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis forTherapyChoice) arm Z1D preliminary results (abstract). Data presented at the 32nd annual meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2017), National Harbor MD, Nov 8 to 12, 2017. LBA 37. Abstract available online at: <https://jitc.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40425-017-0297-3> (Accessed on March 26, 2019).
16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261.
17. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1758.
18. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* 2018; 7:746.
19. Niu B, Ye K, Zhang Q, et al. MSI sensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data. *Bioinformatics* 2014; 30:1015.

20. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/125554Orig1s034ltr.pdf (Accessed on August 04, 2017).
21. US Food and Drug Administration pres 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).
22. U.S. Food&Drug Administration. Package insert. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection.2019.
23. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509.
24. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357:409.
25. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:773.
26. Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update (abstract). *J Clin Oncol* 2019; 37:(suppl; abstr 3521). Abstract available online at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/171818/abstract> (Accessed on November 14, 2019).
27. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab+low dose ipilimumab as first line therapy in microsatellite instability-high DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer (mCRC) : Clinical update. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:3521-3521.