

Bölüm 35

KOMBİNE İMMÜNOTERAPİ TEDAVİLERİ

Senar EBİNÇ¹

GİRİŞ

İmmünoterapi kombinasyon tedavileri daha çok bir anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) olan ipilimumab ve bir anti-PD-1 (programmed cell death-1) olan nivolumabın kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Nivolumab ve ipilimumab kombinasyon tedavisi özellikle malign melanom tedavisinde monoterapiye karşı yüksek yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) avantajı sağlamıştır⁽¹⁾. Ayrıca tedavi naif renal hücreli karsinomda nivolumab ve ipilimumab kombinasyon tedavisi sunitinibe karşı yüksek yanıt oranı ve GS avantajı yakalamıştır. Bununla birlikte kombinasyon tedavisinde monoterapiye göre grade 3-4 yan etki oranında artış izlenmektedir⁽²⁾. Ayrıca birçok kanser türünde immünoterapi kombinasyon tedavileri denenmiş olup, değişik yanıt oranları elde edilmiştir.

Malign Melanom

Faz I ve faz II çalışmalarda bir anti-CTLA-4 olan ipilimumabın, anti-PD-1 olan nivolumab ile kombine edilmesinde artmış yan etki profili ile birlikte nivolumab monoterapisine karşı daha etkin bir anti-melanom aktivitesinin izlenmesi bu konuda faz III çalışmaların yapılmasına kapı aralamıştır⁽³⁻⁵⁾. CheckMate-067 çalışmasında 945 tedavi-naif ileri evre malign melanom hastası değerlendirilmiştir. Üç kollu olarak dizayn edilen çalışmanın kombinasyon tedavisi kolunda nivolumab (1 mg/kg, üç haftada bir) ve ipilimumab (3 mg/kg, üç haftada bir, toplam dört doz) ve sonrasında nivolumab (3 mg/kg, iki haftada bir) ile devam edilirken; monoterpinin bir kolunda nivolumab (3 mg/kg, iki haftada bir) ve diğer kolunda ise ipilimumab (3 mg/kg, üç haftada bir, toplam dört doz) yer almakta idi. İlk 12 hafta

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

KAYNAKLAR

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1345.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23.
3. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369:122.
4. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2014; 32S: ASCO #LBA9003.
5. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 2018; 36:391.
6. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:3807.
7. Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma. *JAMA Oncol* 2018; 4:98.
8. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:867.
9. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1202.
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277.
11. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:297.
12. 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.
13. 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.
14. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:883.
15. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. *J Clin Oncol* 2018; 35S: ASCO #8503.
16. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2020.
17. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1590.
18. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:312.
19. Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol* 2019; 37:1608.
20. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19:416.