

Bölüm 36

MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER İLE İMMÜNOTERAPİ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Tülay KUŞ¹

GİRİŞ

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), epitelyal membranda gelişen sensitize edici mutasyonların varlığında, pek çok kanser türünde sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiş ajanlar olup, tedavi sonrasında gelişen kazanılmış mutasyonlar ile beklenen etkinlikte hayal kırıklıklarına neden olmuştur. Bu nedenle sürücü mutasyonların TKI aracılı inhibisyon ile sağkalım avantajı sağlanan kanser türlerinde, yeni gelişen mutasyonları hedef alan tedavi stratejileri geliştirilmekle birlikte, bu ajanların hem kemoterapi ile hem de immünoterapi ile kombinasyonları ile tedavi direncinin kırılması hedeflenmiştir. TKI' nin kemoterapi kombinasyonlarının ile artan toksisite, TKI ile immünoterapi kombinasyonlarına yönelik arayışları beraberinde getirmiştir. Bazı sürücü mutasyonların varlığında immünoterapi etkinliğinin olmadığı, ya da bu sürücü mutasyonları hedef alan TKI ile birlikte immünoterapi kombinasyon tedavisinin bazı kanser türlerinde sinerji yarattığı, ancak bazılarında olumsuz etkileşim sergilediği ve toksik olduğu gösterilmiştir.

William Coley isimli bir cerrahın, farklı kanser türlerinde, bakteri enjeksiyonuna reaksiyonel olarak immün sistemi aktive edebildiğini ve bu sayede tümör küçülmesi sağlanabileceğini farketmesi ile başlayan immünoterapi serüveni (1), 1990' lı yıllarda James Allison isimli bir bilim insanının, en önemli immün kontrol noktalarından sitotoksik T-lenfosit-ilişkili-antijen-4' nini (CTLA-4) keşfetmesi ile onkoloji alanında bir devrimin kapılarını aralamıştır. Bu buluş, diğer bir bilim insanı olan Tasuku Honjo' nun diğer bir immün kontrol noktası olan programlanmış hücre ölümü-1' i (PD-1) keşfetmesi ile, bu iki bilim insanına 2018 yılında Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü' nü getirerek, tarihin sayfalarına adlarını kazımalarını sağlamıştır. İmmünoterapilerin etkinliği pek çok kanser türünde

¹ Doç.Dr. Tülay Kuş, Dr Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, drtulaykus83@hotmail.com

KAYNAKÇA

1. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-8.
2. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378:2288-2301.
3. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb;12:403-407.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377:1919-1929.
5. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016 Sep 15;22:4585-93.
6. Ma BBY, Rudin CM, Cervantes A, et al. Poster 4410: preliminary safety and clinical activity of erlotinib plus atezolizumab from a phase Ib study in advanced NSCLC. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl.9): ix139–ix156.
7. Yeh T, Jacobs V, Angell H, et al. Inhibition of pEGFR in paired tumour biopsies from TKI treatment-naïve EGFR mutant NSCLC patients treated with gefitinib (EGFR inhibitor) or gefitinib in combination with durvalumab (antiPD-L1). *J Thorac Oncol* 2016; 11: S80–S81.
8. Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11: S115.
9. Rizvi NA, Chow LQM, Borghaei H, et al. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl.): abstract 8022.
10. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology:mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124–128.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxelcarboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
12. Rizvi NA, Antonia SJ, Shepherd FA, et al. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO4538) maintenance as monotherapy or in combination with bevacizumab (BEV) for non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy. *Radiation Oncol* 2014; 90: S32.
13. Herbst RS, Bendell JC, Isambert N, et al. A phase I study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), or urothelial carcinoma (UC): phase 1a results. *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl.): abstract 3056.
14. Büttner R, Longshore JW, López-Ríos F, et al. Implementing TMB measurement in clinical practice: considerations on assay requirements. *ESMO Open.* 2019 Jan 24;4(1):e000442.
15. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19:1480-1492.
16. J Goldstein, B Tran, J Ensor, et al. Multicenter Retrospective Analysis of Metastatic Colorectal Cancer (CRC) With High-Level Microsatellite Instability (MSI-H). *Annals of Oncology* 25: 1032–1038, 2014
17. Shibo Lin, Katrin Hoffmann, Peter Schemmer. Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Liver Cancer* 2012 Nov;1(3-4):144-58
18. Robert J Motzer, Nizar M Tannir, David F McDermott, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med.* 2018;378:1277-1290.
19. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* , 380, 1103-1115 2019 Mar 21
20. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* , 380, 1116-1127 2019 Mar 21
21. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, et al. Association and prognostic significance of BR-

- CA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumorinfiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7:13587-13598
22. Liu JF, Herold H, Gray KP, et al. Assessment of Combined Nivolumab and Bevacizumab in Relapsed Ovarian Cancer A Phase 2 Clinical Trial *jama oncol* 2019;5:1731-1738
23. Konstantinopoulos PA, Waggoner SE, Vidal GA, et al. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): a phase 1/2 study of niraparib+pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC) – results from ROC cohort. *J Clin Oncol*. 2018;36:106.
24. Drew Y, de Jonge M, Hong SH, et al. An open label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): results in germline BRCA mutated platinum sensitive relapsed ovarian cancer. Presented at: Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting. New Orleans, LA; 2018
25. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67-73.
26. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;S1470-204530020-8
27. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* , 379, 2108-2121 2018 Nov 29
28. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-533.
29. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L. Open-Label Clinical Trial of Niraparib Combined With Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer *JAMA Oncol* , 5 (8), 1132-1140 2019 Jun 13.