

Bölüm 40

NON-HODGKİN LENFOMA'DA İMMÜNOTERAPİ

Mustafa MERTER¹

GİRİŞ

Non-Hodgkin lenfomaların tedavisinde immünoterapi giderek artan bir tedavi modalitesidir. Hematolojik malignitelerin tedavisinde immün sistemin etkinliğini gösteren ilk tedavilerden birisi allojeneik kök hücre naklidir. Bu tedavide donör kaynaklı T hücreler alıcının rezidüel malign hücrelerini hedef almakta ve faydalı bir graft versus tümör etkisi oluşturmaktadır(Horowitz et al., 1990). Bu hastalarda nüks durumunda immünsüpresyonun kesilmesiyle baskılanmış T hücre fonksiyonlarının düzelmesi ve donör lenfosit infüzyonları ile fonksiyonel T hücrelerin gelmesi graft versus tümör etkisini arttırmakta ve hastalık kontrolünü sağlayabilmektedir(Inamoto et al., 2011; Porter, Roth, McGarigle, Ferrara, & Antin, 1994). Fakat bu etki tümör hücrelerine spesifik değildir ve donörün diğer hücrelerini de hedef alarak graft-versus-host hastalığına(GVHD) yol açabilir(Chakraverty & Mackinnon, 2011). Hastalarda GVHD'ye yol açmadan immün sistemin tümör hücrelerine karşı etkisini arttırmak için tümör spesifik antijenlere karşı aşılar 20 yıldan beri geliştirilmektedir(Muraro, Martorelli, & Dolcetti, 2013). Bu yöntemin uygulandığı tam yanıtli foliküler lenfoma hastalarında hasta spesifik tümör antijeniyle aşıl原因 hastalarda hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir(Schuster et al., 2011). Özellikle B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilen bir monoklonal antikör olan rituximab, gerek monoterapi olarak gerekse kemoterapiyle kombine olarak bir çok lenfoma alt tipinde standart tedavi olarak kullanılmaktadır ve tedavi başarısını arttırmıştır(Cheson & Leonard, 2008).

Tüm bu verilerden sonra lenfoma tedavisinde immün sistemin kullanımı artan bir önem kazanmıştır ve pek çok farklı ilaç ve yöntem kullanıma girmiştir.

¹ Dr.Mustafa Merter, Fırat Üniversitesi, mmerter@firat.edu.tr

Brentuximab vedotin

CD30'a karşı geliştirilen monoklonal antikör tedavisidir. Antikora monometil auristatin E eklenmiştir(MMAE). CD30 bağlanması ile ilaç hücre içine alınır ve MMAE salınır. Etki mekanizması hala net değildir. Hodgkin lenfomada onaylı olan ilaç anaplastik T hücreli lenfoma, ALK pozitif Büyük B hücreli lenfoma ve primer effüzyon lenfomasında etkilidir(Donato, Fernandez-Zarzoso, Hueso, & de la Rubia, 2018).

Polatuzumab vedotin

CD79b'i hedef alan MMAE ile konjuge bir monoklonal antikördür. CD79b B hücreli maligniteler için oldukça spesifiktir ve yüksek oranda eksprese edilir. Diğer monoklonal antikörlerle ve kemoterapötiklerle kombinasyon çalışmaları devam etmektedir. Ön sonuçlar heyecan vericidir(Crisci et al., 2019).

Yukarıdaki monoklonal antikörler dışında CD20'nin farklı epitoplarını hedef alan ve CD40'ı hedef alan monoklonal antikörlerin faz 1 çalışmaları devam etmektedir.

Monoklonal antikör tedavilerinin başlıca yan etkileri; infüzyon reaksiyonları, tümör lizis sendromu ve artmış enfeksiyon riskidir.

SONUÇ

Allojeneik kök hücre naklinde gözlenen graft versus tümör etkisi ve rituksimab ile elde edilen başarılarla başlayan lenfomalarda immünoterapi tedavileri heyecan verici sonuçlarla ve büyük bir hızla devam etmektedir. Kanser tedavilerinde pratiği değiştiren bu tedavilerin önündeki en büyük engel maliyet olarak görülmektedir. Devam eden çalışmalarla maliyet etkinliğin ve yarısından fazlası nüks eden lenfomalarda hastalar için uzun süreli sağkalım ve hatta kür şansının artacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: lenfoma, immünoterapi

KAYNAKÇA

- Abramson, J. S., Gordon, L. I., Palomba, M. L., Lunning, M. A., Arnason, J. E., Forero-Torres, A., . . . Siddiqi, T. (2018). Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15_suppl), 7505-7505. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7505
- Alas, S., & Bonavida, B. (2001). Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. *Cancer Res*, 61(13), 5137-5144.
- Armand, P., Nagler, A., Weller, E. A., Devine, S. M., Avigan, D. E., Chen, Y. B., . . . Gordon, L. I. (2013). Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after

- autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*, 31(33), 4199-4206. doi:10.1200/jco.2012.48.3685
- Batlevi, C. L., Matsuki, E., Brentjens, R. J., & Younes, A. (2016). Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*, 13(1), 25-40. doi:10.1038/nrclinonc.2015.187
- Brocker, T., & Karjalainen, K. (1995). Signals through T cell receptor-zeta chain alone are insufficient to prime resting T lymphocytes. *J Exp Med*, 181(5), 1653-1659. doi:10.1084/jem.181.5.1653
- Casulo, C., Santoro, A., Ando, K., Le Gouill, S., Ruan, J., Radford, J., . . . Cartron, G. (2019). Durvalumab (Anti PD-L1) As Monotherapy or in Combination Therapy for Relapsed/Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) and Follicular Lymphoma (FL): A Subgroup Analysis from the Phase 1/2 Fusion NHL-001 Global Multicenter Trial. *Blood*, 134(Supplement_1), 5320-5320. doi:10.1182/blood-2019-124102
- Chakraverty, R., & Mackinnon, S. (2011). Allogeneic transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol*, 29(14), 1855-1863. doi:10.1200/JCO.2010.32.8419
- Chavez, J. C., Bachmeier, C., & Kharfan-Dabaja, M. A. (2019). CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*, 10, 2040620719841581. doi:10.1177/2040620719841581
- Cheson, B. D., Chua, N., Mayer, J., Dueck, G., Trneny, M., Bouabdallah, K., . . . Sehn, L. H. (2018). Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*, 36(22), 2259-2266. doi:10.1200/jco.2017.76.3656
- Cheson, B. D., & Leonard, J. P. (2008). Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 359(6), 613-626. doi:10.1056/NEJMra0708875
- Crisci, S., Di Francia, R., Mele, S., Vitale, P., Ronga, G., De Filippi, R., . . . Pinto, A. (2019). Overview of Targeted Drugs for Mature B-Cell Non-hodgkin Lymphomas. *Front Oncol*, 9, 443. doi:10.3389/fonc.2019.00443
- Donato, E. M., Fernandez-Zarzoso, M., Hueso, J. A., & de la Rubia, J. (2018). Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review. *Oncotargets Ther*, 11, 4583-4590. doi:10.2147/ott.S141053
- Dong, H., Strome, S. E., Salomao, D. R., Tamura, H., Hirano, F., Flies, D. B., . . . Chen, L. (2002). Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*, 8(8), 793-800. doi:10.1038/nm730
- Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J., . . . et al. (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75(3), 555-562.
- Hu, B., Jacobs, R., & Ghosh, N. (2018). Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 13(6), 543-554. doi:10.1007/s11899-018-0484-4
- Inamoto, Y., Flowers, M. E., Lee, S. J., Carpenter, P. A., Warren, E. H., Deeg, H. J., . . . Martin, P. J. (2011). Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 118(2), 456-463. doi:10.1182/blood-2011-01-330217
- Karlin, L., & Coiffier, B. (2015). Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*, 15(7), 1085-1091. doi:10.1517/14712598.2015.1055241
- Kershaw, M. H., Teng, M. W., Smyth, M. J., & Darcy, P. K. (2005). Supernatural T cells: genetic modification of T cells for cancer therapy. *Nat Rev Immunol*, 5(12), 928-940. doi:10.1038/nri1729
- Kochenderfer, J. N., Feldman, S. A., Zhao, Y., Xu, H., Black, M. A., Morgan, R. A., . . . Rosenberg, S. A. (2009). Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Immunother*, 32(7), 689-702. doi:10.1097/CJI.0b013e3181ac6138
- Lanier, L. L. (2008). Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol*, 9(5), 495-502. doi:10.1038/ni1581
- Lesokhin, A. M., Ansell, S. M., Armand, P., Scott, E. C., Halwani, A., Gutierrez, M., . . . Timmerman, J. (2016). Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*, 34(23), 2698-2704. doi:10.1200/jco.2015.65.9789

- Liu, E., Marin, D., Banerjee, P., Macapinlac, H. A., Thompson, P., Basar, R., . . . Rezvani, K. (2020). Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med*, 382(6), 545-553. doi:10.1056/NEJMoa1910607
- Liu, E., Tong, Y., Dotti, G., Shaim, H., Savoldo, B., Mukherjee, M., . . . Rezvani, K. (2018). Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*, 32(2), 520-531. doi:10.1038/leu.2017.226
- Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., . . . Neelapu, S. S. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 20(1), 31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7
- Menter, T., Bodmer-Haecki, A., Dirnhofer, S., & Tzankov, A. (2016). Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas. *Hum Pathol*, 54, 17-24. doi:10.1016/j.humphath.2016.03.005
- Miller, J. S., Soignier, Y., Panoskaltsis-Mortari, A., McNearney, S. A., Yun, G. H., Fautsch, S. K., . . . McGlave, P. B. (2005). Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*, 105(8), 3051-3057. doi:10.1182/blood-2004-07-2974
- Milone, M. C., & Bhoj, V. G. (2018). The Pharmacology of T Cell Therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 8, 210-221. doi:10.1016/j.omtm.2018.01.010
- Muraro, E., Martorelli, D., & Dolcetti, R. (2013). Successes, failures and new perspectives of idiosyncratic vaccination for B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Hum Vaccin Immunother*, 9(5), 1078-1083. doi:10.4161/hv.23970
- Parry, R. V., Chemnitz, J. M., Frauwirth, K. A., Lanfranco, A. R., Braunstein, I., Kobayashi, S. V., . . . Riley, J. L. (2005). CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*, 25(21), 9543-9553. doi:10.1128/mcb.25.21.9543-9553.2005
- Pishko, A., & Nasta, S. D. (2017). The role of novel immunotherapies in non-Hodgkin lymphoma. *Transl Cancer Res*, 6(1), 93-103. doi:10.21037/tcr.2017.01.08
- Porter, D. L., Roth, M. S., McGarigle, C., Ferrara, J. L., & Antin, J. H. (1994). Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy for relapsed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 330(2), 100-106. doi:10.1056/NEJM199401133300204
- Rosenbaum, C. A., Jung, S. H., Pitcher, B., Bartlett, N. L., Smith, S. M., Hsi, E., . . . Cheson, B. D. (2019). Phase 2 multicentre study of single-agent ofatumumab in previously untreated follicular lymphoma: CALGB 50901 (Alliance). *Br J Haematol*, 185(1), 53-64. doi:10.1111/bjh.15768
- Savoldo, B., Ramos, C. A., Liu, E., Mims, M. P., Keating, M. J., Carrum, G., . . . Dotti, G. (2011). CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest*, 121(5), 1822-1826. doi:10.1172/JCI46110
- Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P., McGuirk, J. P., . . . Investigators, J. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 380(1), 45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980
- Schuster, S. J., Neelapu, S. S., Gause, B. L., Janik, J. E., Muggia, F. M., Gockerman, J. P., . . . Kwak, L. W. (2011). Vaccination with patient-specific tumor-derived antigen in first remission improves disease-free survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 29(20), 2787-2794. doi:10.1200/JCO.2010.33.3005
- Shah, N., Li, L., McCarty, J., Kaur, I., Yvon, E., Shaim, H., . . . Shpall, E. J. (2017). Phase I study of cord blood-derived natural killer cells combined with autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 177(3), 457-466. doi:10.1111/bjh.14570
- Song, D. G., & Powell, D. J. (2012). Pro-survival signaling via CD27 costimulation drives effective CAR T-cell therapy. *Oncoimmunology*, 1(4), 547-549. doi:10.4161/onci.19458
- Tuscano, J. M., Maverakis, E., Groshen, S., Tsao-Wei, D., Luxardi, G., Merleev, A. A., . . . Newman, E. M. (2019). A Phase I Study of the Combination of Rituximab and Ipilimumab in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research*. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-19-0438

- van der Stegen, S. J., Hamieh, M., & Sadelain, M. (2015). The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov*, 14(7), 499-509. doi:10.1038/nrd4597
- Westin, J. R., Chu, F., Zhang, M., Fayad, L. E., Kwak, L. W., Fowler, N., . . . Neelapu, S. S. (2014). Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15(1), 69-77. doi:10.1016/s1470-2045(13)70551-5
- Zinzani, P. L., Ribrag, V., Moskowitz, C. H., Michot, J. M., Kuruvilla, J., Balakumaran, A., . . . Armand, P. (2017). Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 130(3), 267-270. doi:10.1182/blood-2016-12-758383