

## Bölüm 6

# METASTATİK VE NÜKS HASTALIKTA İMMÜNÖTERAPİ

İbrahim KARADAĞ<sup>1</sup>  
Serdar KARAKAYA<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İmmün checkpoint inhibitörlerinin günlük pratiğe girmesiyle birlikte immünoterapi, metastatik ve nüks renal hücreli karsinom (RHK) da hem başlangıç hem de hedefli tedaviler sonrası temel bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) proteinine ve sitotoksik T-lenfosit antijeni 4(CTLA-4)'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar ileri evre RHK tedavisinde eski immüno-jik yaklaşımların büyük ölçüde yerini almıştır.

### TEDAVİ SEÇİMİ

#### İnterlökin-2

Yüksek doz bolus İnterlökin-2 (IL-2) az sayıda hastada tümör regresyonu ile sonuçlanan RHK'a karşı bir immün yanıtı aktive edebilmektedir. Her ne kadar tedavi şiddetli toksisite ile ilişkili olsa da, ek tedaviler olmasa bile, yanıtlar genellikle yıllarca devam eder ve yanıt verenlerin çoğunluğu uzun süreli nüks etmeden kalabilir. Daha aktif ve daha iyi tolere edilebilen immün checkpoint inhibitörlerinin kullanımıyla birlikte yüksek doz IL-2 tedavisi sadece dikkatle seçilmiş sınırlı bir hasta grubunda tedavi seçeneği olarak kalmıştır<sup>(1,2)</sup>.

#### İnterferon-Alfa

Tıpkı İnterlökin-2 gibi yerini büyük ölçüde immün checkpoint inhibitörlerine bırakan İnterferon-Alfa ile yapılan büyük çalışmalarda genel yanıt oranının yüzde 15, medyan yanıt süresinin yaklaşık dört ay olduğu ve çoğunun parsiyel yanıtı

<sup>1</sup> Dr. S.B.Ü. Dr. A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ikaradag58@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. S.B.Ü. Dr. A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drserdarkarakaya@gmail.com

Daha önce tedavi almamış 861 hasta ile yapılan KEYNOTE-426 çalışmasında ise Pembrolizumab + Axitinib kombinasyonuna karşı Sunitinib'in etkinliği araştırıldı. Ortalama 13 aylık takip sonrası Pembrolizumab + Axitinib kombinasyonunun PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak OS(12. ayda %90' a karşı % 78) ve PFS(medyan 15.1'e karşı 11.1 ay) verilerinin Sunitinib monoterapisine göre üstün olduğu görüldü<sup>(8)</sup>.

Bu kombinasyonlara alternatif olarak Axitinib'in ayrıca bir başka checkpoint inhibitörü olan Avelumab ile birinci basamakta güvenli ve etkili bir kombinasyon olduğu JAVELİN Renal 101 çalışması ile gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Axitinib + Avelumab'ın genel hasta grubunda medyan PFS katkısı 13.8'e karşı 8.4 ay iken PD-L1 pozitif alt grupta 13.8'e karşın 7.2 ay olmuştur. OS katkısı ise sağlanamamıştır.

Daha önce anti-anjiojenik tedavi alan metastatik hastalarda ise Nivolumab monoterapisi etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. En az bir basamak anti-anjiojenik tedavi almış (Sunitinib, Pazopanib veya Axitinib) 821 hasta ile yapılan ve hastaların Nivolumab (her iki haftada 3 mg / kg) veya Everolimus (10 mg / gün) alacak şekilde randomize edildiği CheckMate 025 çalışmasında minimum 13 aylık takip sonrası Nivolumab'ın OS(medyan 25'e karşı 19,6 ay) ve PFS(medyan 4,6 ve 4,4 ay) katkısının anlamlı bir şekilde fazla olduğu saptanmıştır. Yan etki ve hayat kalitesi açısından da Nivolumab daha olumlu bir profil göstermiştir<sup>(11,12,13)</sup>.

## Sonuç

Metastatik ve nüks RHK tedavisinde immün checkpoint inhibitörlerinin monoterapi veya anti-anjiojenik ajanlarla beraber kullanımı tedavinin köşe taşlarını oluşturmaktadır. Lenvatinib + Pembrolizumab, Nivolumab + Cabozantinib gibi yeni kombinasyon tedavilerinin araştırıldığı faz 3 çalışmaların sonuçlarının da ortaya çıkmasıyla güncel tedavi yaklaşımları daha da netlik kazanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Renal Hücreli Karsinom , Metastatik Hastalıkta Tedavi, İmmünoterapi

## KAYNAKÇA

1. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995; 13:688.
2. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. Cancer 2008; 113:293.
3. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med 1998; 338:1272.

4. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353:14.
5. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375:641.
6. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141.
7. 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.
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116.
9. 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.
10. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1103.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803.
12. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:994.
13. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2017.