

Bölüm 21

NÜKS VEYA METASTATİK OVER KANSERİNDE İMMÜNOTERAPİ

Burak TATAR¹

GİRİŞ

Over kanseri, tüm jinekolojik kanserler içinde en agresif seyreden ve vaka – ölüm oranı en yüksek olan kanserdir. Kanser ilişkili ölümlerde yedinci sıradadır.¹ Epitelyal over kanseri (EOK), tüm over kanseri vakalarının %90 - 95' ini oluşturur ve tanı anında, vakaların %75' i evre 3 veya 4' tür.²

Over kanseri tedavisinde temel yaklaşım cerrahi evreleme ve görünen tümöral kitlelerin tümünün veya mümkün olduğunca çoğunun cerrahi rezeksiyonunu takiben yapılan rezidüel mikroskobik veya makroskobik hastalığı hedefleyen kemoterapi uygulamalarıdır. Cerrahi evreleme sonrası bazı erken evre (Ia ve Ib, Grade 1 ve 2) kanserler hariç, adjuvan kemoterapinin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir ve platin bazlı sistemik çoklu-ajan kemoterapi, metastatik epitelyal over kanserinde standart tedavidir.³ Son yıllarda paklitakselin de kullanıma girmesi ile platin ve paklitaksel kombinasyonu tercih edilmeye başlanmıştır.

Bu tümörlerin çoğunluğu, başlangıçta paklitaksel – platin kombinasyonuna iyi cevap vermekle birlikte, her kemoterapi siklusu sonunda daha dirençli tümörler seçilmektedir. Bu süreç, tümör hiç cevap vermeyene ya da çok az cevap verene kadar devam etmektedir. Platine dirençli over tümörlerinde tek ajan kemoterapisi uygulanmaktadır. Maalesef, bu kemoterapiye yanıt genel olarak %30'un altındadır ve herhangi bir ajanın diğerine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir.⁴⁻⁶ Ayrıca platin dirençli hastalıkta, kombinasyon kemoterapisi, OS'i arttırmadan toksisiteyi artırır.⁷

Sitotoksik kemoterapinin yan etkileri, özellikle nüks tümörlerde etkinliği azaldığında daha çok sorgulanmaktadır. Hedefe yönelik tedavi, kanser hücresinde olan ve sağlıklı hücrelerde olmayan yolakları etkilemelidir ve teorik olarak sağ-

¹ Uz. Dr., S.B.ÜB. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi e-mail: buraktatar@yahoo.com

- Indoleamine pyrole 2-3 dioksijenaz
- Neopterin
- Bağırsak mikrobiyomudur.

Bağırsak mikrobiyomu son zamanlarda diğer tümörlerde de yoğun olarak çalışılmaktadır. Malign melanomlu hastalarda 2018 yılında yayınlanan bir prospektif çalışmada (n=112), yüksek bakteriyolojik çeşitlilik gösteren ve Ruminococcae/Faecalibacterium fazlalığı olanlarda pd-1/pdl-1 tedavisine artmış yanıt ve pfs görülmüştür. (p<0.05) İmmunoterapiye cevap veren hastalardan mikrobiyom transferi, farelerde azalmış tümör büyümesi ile sonuçlanmıştır.¹⁹

Şu ana kadar jinekolojik tümörler için valide edilmiş bir marker bulunmamaktadır. Bununla beraber, BRCA mutasyonlu tümörler daha immünojenik ve PD-L1 inhibisyonuna daha duyarlı olabilirler.²⁰

SONUÇ

Hedefe yönelik tedavi, teorik olarak sağlıklı hücrelere zarar vermezken kanser hücrelerini etkilemelidir. Günümüzde, anjiyogenezin inhibisyonu, PARP yolağının inhibisyonu ve immünolojik yolağın hedeflenmesi yoğun olarak çalışılan yollardır. Nüks jinekolojik tümörlerde tedavi seçenekleri sınırlı ve cevap oranları düşüktür. Şu ana kadar bu tedavi yöntemleri kanseri kür etmekten çok uzaktır. Hedefe yönelik tedaviler ne mucizedir ne de tamamen kullanışsızdır. Genel olarak seçilmiş hasta gruplarında etkili olmaktadır ve bu grupların seçimi için de biyomarker çalışmaları süregelmektedir. Ayrıca diğer tedaviler ile kombinasyonları, sıralamaları, idame verilip verilmeyeceği ve verilecekse idame tedavi süreleri özellikle cevap bulması gereken sorulardır. Bu sorulara cevap bulmak için de çalışma çeşitleri ve çalışmalarda rol alan hasta sayılarının arttırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abril-Rodriguez, G., ve Ribas, A. (2017). SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell*, 31(6), 848-848 e841. doi:10.1016/j.ccell.2017.05.010
- Aghajanian, C., Goff, B., Nycum, L. R., Wang, Y. V., Husain, A., ve Blank, S. V. (2015). Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 139(1), 10-16. doi:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
- Alberts, D. S., Marth, C., Alvarez, R. D., Johnson, G., Bidzinski, M., Kardatzke, D. R., . . . Consortium, G. C. T. (2008). Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol Oncol*, 109(2), 174-181. doi:10.1016/j.ygyno.2008.01.005
- Bohm, S., Montfort, A., Pearce, O. M., Topping, J., Chakravarty, P., Everitt, G. L., . . . Balkwill, F. R. (2016). Neoadjuvant Chemotherapy Modulates the Immune Microenvironment in Metastases of Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 22(12), 3025-3036. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2657

- Bouzin, C., Brouet, A., De Vriese, J., Dewever, J., ve Feron, O. (2007). Effects of vascular endothelial growth factor on the lymphocyte-endothelium interactions: identification of caveolin-1 and nitric oxide as control points of endothelial cell anergy. *J Immunol*, 178(3), 1505-1511. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1505
- Buda, A., Floriani, I., Rossi, R., Colombo, N., Torri, V., Conte, P. F., . . . Mangioni, C. (2004). Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer*, 90(11), 2112-2117. doi:10.1038/sj.bjc.6601787
- Burger, R. A., Brady, M. F., Bookman, M. A., Fleming, G. F., Monk, B. J., Huang, H., . . . Gynecologic Oncology, G. (2011). Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365(26), 2473-2483. doi:10.1056/NEJMoa1104390
- Chen, D. S., ve Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Choi, H. J., Armaiz Pena, G. N., Pradeep, S., Cho, M. S., Coleman, R. L., ve Sood, A. K. (2015). Anti-vascular therapies in ovarian cancer: moving beyond anti-VEGF approaches. *Cancer Metastasis Rev*, 34(1), 19-40. doi:10.1007/s10555-014-9538-9
- Coleman, R. L., Oza, A. M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., . . . investigators, A. (2017). Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 390(10106), 1949-1961. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6
- Colombo, N., Kutarska, E., Dimopoulos, M., Bae, D. S., Rzepka-Gorska, I., Bidzinski, M., . . . Schwartz, P. (2012). Randomized, open-label, phase III study comparing patupilone (EPO906) with pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory or -resistant patients with recurrent epithelial ovarian, primary fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol*, 30(31), 3841-3847. doi:10.1200/JCO.2011.38.8082
- du Bois, A., Kristensen, G., Ray-Coquard, I., Reuss, A., Pignata, S., Colombo, N., . . . Consortium, A. G. O. S. G. I. G. C. I. E. N. o. G. O. T. G. I. (2016). Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17(1), 78-89. doi:10.1016/S1470-2045(15)00366-6
- Duraiswamy, J., Kaluza, K. M., Freeman, G. J., ve Coukos, G. (2013). Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res*, 73(12), 3591-3603. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-4100
- Gaillard, S. L., Secord, A. A., ve Monk, B. (2016). The role of immune checkpoint inhibition in the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol Res Pract*, 3, 11. doi:10.1186/s40661-016-0033-6
- Gavalas, N. G., Tsiatas, M., Tsitsilonis, O., Politi, E., Ioannou, K., Ziogas, A. C., . . . Bamias, A. (2012). VEGF directly suppresses activation of T cells from ascites secondary to ovarian cancer via VEGF receptor type 2. *Br J Cancer*, 107(11), 1869-1875. doi:10.1038/bjc.2012.468
- Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., . . . Wargo, J. A. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103. doi:10.1126/science.aan4236
- Gourley, C., Walker, J. L., ve Mackay, H. J. (2016). Update on Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, 143-151. doi:10.14694/EDBK_158927
- Hwang, W. T., Adams, S. F., Tahirovic, E., Hagemann, I. S., ve Coukos, G. (2012). Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 124(2), 192-198. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.039
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., ve Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2), 69-90. doi:10.3322/caac.20107

- Konstantinopoulos, P. A., Ceccaldi, R., Shapiro, G. I., ve D'Andrea, A. D. (2015). Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov*, 5(11), 1137-1154. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0714
- Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., . . . Matulonis, U. (2014). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15(8), 852-861. doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1
- Ledermann, J. A., Embleton, A. C., Raja, F., Perren, T. J., Jayson, G. C., Rustin, G. J. S., . . . collaborators, I. (2016). Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 387(10023), 1066-1074. doi:10.1016/S0140-6736(15)01167-8
- Lesko, L. J., ve Atkinson, A. J., Jr. (2001). Use of biyomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 347-366. doi:10.1146/annurev.pharmtox.41.1.347
- Liu, J. F., Barry, W. T., Birrer, M., Lee, J. M., Buckanovich, R. J., Fleming, G. F., . . . Matulonis, U. A. (2014). Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 15(11), 1207-1214. doi:10.1016/S1470-2045(14)70391-2
- Mesnage, S. J. L., Auguste, A., Genestie, C., Dunant, A., Pain, E., Drusch, F., . . . Leary, A. F. (2017). Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol*, 28(3), 651-657. doi:10.1093/annonc/mdw625
- Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., . . . Investigators, E.-O. N. (2016). Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 375(22), 2154-2164. doi:10.1056/NEJMoa1611310
- Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B. G., Oaknin, A., Friedlander, M., . . . DiSilvestro, P. (2018). Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 379(26), 2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa18110858
- Mutch, D. G., Orlando, M., Goss, T., Teneriello, M. G., Gordon, A. N., McMeekin, S. D., . . . Secord, A. A. (2007). Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 25(19), 2811-2818. doi:6
- Ojalvo, L. S., Nichols, P. E., Jelovac, D., ve Emens, L. A. (2015). Emerging immunotherapies in ovarian cancer. *Discov Med*, 20(109), 97-109.
- Oza, A. M., Cook, A. D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., . . . investigators, I. t. (2015). Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 16(8), 928-936. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8
- Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., . . . Ray-Coquard, I. (2014). Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32(13), 1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489
- Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Selle, F., GebSKI, V., Penson, R. T., Oza, A. M., . . . investigators, S. O. E.-O. (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(9), 1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Quirk, J. T., ve Natarajan, N. (2005). Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol*, 97(2), 519-523. doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.007
- Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Sherry, R. M., Kammula, U. S., Hughes, M. S., Phan, G. Q., . . . Dudley, M. E. (2011). Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 17(13), 4550-4557. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0116

- Schaar, B., Krishnan, V., Tallapragada, S., ve Dorigo, O. (2018). Cell-based immunotherapy in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 30(1), 23-30. doi:10.1097/GCO.0000000000000433
- Shrimali, R. K., Yu, Z., Theoret, M. R., Chinnasamy, D., Restifo, N. P., ve Rosenberg, S. A. (2010). Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res*, 70(15), 6171-6180. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0153
- Stewart, L., ve Advanced Ovarian Cancer Trialists, G. (2000). Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001418. doi:10.1002/14651858.CD001418
- Strickland, K., Howitt, B. E., Rodig, S. J., Ritterhouse, L., D'Andrea, A. D., Matulonis, U., ve Konstantinopoulos, P. (2015). Tumor infiltrating and peritumoral T cells and expression of PD-L1 in BRCA1/2-mutated high grade serous ovarian cancers. *33(15_suppl)*, 5512-5512. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5512
- Terme, M., Pernot, S., Marcheteau, E., Sandoval, F., Benhamouda, N., Colussi, O., . . . Taieb, J. (2013). VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res*, 73(2), 539-549. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-2325
- Vergote, I., Finkler, N., del Campo, J., Lohr, A., Hunter, J., Matei, D., . . . Group, A.-S. (2009). Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 45(13), 2324-2332. doi: 10.1016/j.ejca.2009.05.016
- Vergote, I., Hanker, L. C., Floquet, A., Rau, J., Kim, J.-W., Izquierdo, E. O., . . . Bois, A. D. (2018). AGO-OVAR 16: A phase III study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib (PZ) monotherapy versus placebo in women who have not progressed after first line chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer—Overall survival (OS) results. *36(15_suppl)*, 5518-5518. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5518
- Wieser, V., Gaugg, I., Fleischer, M., Shivalingaiah, G., Wenzel, S., Sprung, S., . . . Marth, C. (2018). BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget*, 9(25), 17501-17511. doi:10.18632/oncotarget.24770
- Zhang, L., Conejo-Garcia, J. R., Katsaros, D., Gimotty, P. A., Massobrio, M., Regnani, G., . . . Coukos, G. (2003). Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*, 348(3), 203-213. doi:10.1056/NEJMoa020177