

Bölüm 8

KLİNİK PRATİKTE KULLANILAN İMMÜNÖTERAPİ İLAÇLARI VE ETKİ MEKANİZMALARI

Yasemin BAKKAL TEMİ¹

GİRİŞ

Kanser insanlık tarihinin başlangıcından itibaren mevcut olan bir hastalıktır. Çok eski yıllardan bu yana çeşitli tedavi yaklaşımları denenmiş, 1900lü yıllarda radyoterapinin bulunması ve takip eden yıllarda kemoterapi ilaçlarının geliştirilmesiyle, tedavisi bu yönde ilerlemiştir. 1990'larda CTLA4'ün keşfi ile kanser hastalığının tedavisi için yeni bir süreç başlamıştır. İmmün kontrol noktalarının monoklonal antikör yapısındaki ilaçlarla baskılanması ilk olarak CTLA4'ü baskılayan ipilimumab'ın bulunmasıyla başlamış, T hücresi aktivasyonu artırılmış ve agresif seyirli ileri evre malign melanom hastalığında etkin bulunmuştur. Bu çalışmalar sonrası onkolojide yeni bir dönem başlamıştır.

CTLA4 sonrası immünoloji alanındaki çalışmalar ve yeni moleküllerin keşifleri hızlanmıştır. Yeni moleküllerin hızlı keşifleri, yapılan bilimsel çalışmalarda gösterilen tedavi yanıt başarıları ile güncel onkolojik tedavilerimiz içinde immünoterapi ilaçları hızlıca yerini almıştır.

İmmünoterapi ile bağışıklık sisteminin tümörle baş edebilmesi sağlanmaktadır. Bu amaçla sitokinler, immün kontrol noktası inhibitörleri, T hücreleri üzerinde manipülasyon yapan antikörler, onkolitik virüsler ve aşılar kullanılmakta ve geliştirilmeye devam edilmektedir.

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ

Güncel pratiğimizde kullandığımız immünoterapi ilaçlarının göz bebeği immün kontrol noktası inhibitörleridir. Kullanıma girmeleri çok eskilere dayanmasa da kanser tedavisindeki başarıları ile bir çok hastaya daha iyi tedavi şansı oluşturu-

¹ Uzm Dr, Düzce Devlet Hastanesi, yasemintemil@hotmail.com

SONUÇ

Teknolojinin gelişmesiyle bağışıklık sisteminin tanınması , tümöre özgün antijenlerin belirlenmesi ve hastaya ait faktörlerin belirlenmesi sağlanmıştır. Elde edilen verilerle kansere karşı immünolojik tedaviler geliştirilmesine yönelik çabalar artmıştır. Tüm bu çalışmalar beraberinde kanser hastaları için daha fazla tedavi seçeneği ve tedavi yanıt şansını getirmiştir. Günümüzde immünoterapide kullanılmakta olan ajanlara kısa süre de yenileri eklenmekte, yeni tedavi stratejileri oluşmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi , kanser

KAYNAKÇA

1. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, at al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. Sci Transl Med. 2011 Nov;3(111):111ra120.
2. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE at al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. J Exp Med. 2009 Dec;206(13):3015-29.
3. Ribas A, Hamid O, Daud A at al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. JAMA. 2016;315(15):1600.
4. Daud AI, Wolchok JD, Robert C at al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J Clin Oncol. 2016;34(34):4102.
5. Hamid O, Robert C, Daud A at al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol. 2019;30(4):582.
6. Robert C, Ribas A, Hamid O at al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2018;36(17):1668.
7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M AT AL. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789.
8. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, at al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443.
9. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF at al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020.
10. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR at al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. JAMA Oncol. 2019;
11. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA at al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. Ann Oncol. 2016;27(10):1940. Epub 2016 Jul 12.
12. Weber JS, Mandala M, Del Vecchio M, et al Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238) J Clin Oncol. 2018;36S:ASCO #9502.
13. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D at al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255.
14. Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA, at al. Mvigor130: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) Ann Oncol. 2019;30;5S
15. Massard C, Gordon MS, Sharma S at al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an

- Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3119. Epub 2016 Jun 6.
16. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity.* 1997 Dec;7(6):885-95.
17. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541.
18. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science.* 1995 Nov;270(5238):985-8.
19. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889. Epub 2015 Feb 9.
20. Krieg C, Létourneau S, Pantaleo G, Boyman O . Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11906-11.
21. Lesinski GB, Anghelina M, Zimmerer J, et al. The antitumor effects of IFN-alpha are abrogated in a STAT1-deficient mouse. *J Clin Invest.* 2003;112(2):170.
22. Carson WE. Interferon-alfa-induced activation of signal transducer and activator of transcription proteins in malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:2219
23. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. CheckMate 238 Collaborators *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824.
24. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845.
25. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol.* 2014 Mar;11(3):153-62.
26. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2013;5(177):177ra38.
27. de Gruijl TD, Janssen AB, van Beusechem VW Arming oncolytic viruses to leverage antitumor immunity. *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Jul;15(7):959-71.
28. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780.
29. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411.