

41. BÖLÜM

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE İMMÜNÖTERAPİNİN YERİ

Vildan KAYKU¹

GİRİŞ

İmmünoterapi ile son on yılda tedavisi zor olan farklı kanser tiplerinde belirgin sağkalım avantajı sağlandı. Kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlarda ve iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdeki yeri henüz netleşmedi. Bunun yanı sıra küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde artık standart yerini aldı (1).

İyi diferansiye tümörler yavaş seyirli olup, tümör mutasyon yükü düşüktür, kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar agresif seyirli olup tümör mutasyon yükü yüksektir ve PD-L1 pozitifliği yüksek olasılıkla pozitif beklenir (2).

İmmünoerapi çalışmaları faz I ve faz II çalışmalar olup, faz III çalışma henüz bulunmamaktadır.

Monoterapi Çalışmaları

THE KEYNOTE-028, faz 1b çalışması olup, ileri evre, PD-L1 (programlı hücre ölümü ligandı -1) pozitif solid tümörlerde pembrolizumabın güvenlik ve etkililik verilerini araştırmak üzere yapıldı. Çalışmada 41 nöroendokrin tümörlü hasta vardı. 41 hastanın 4'ünde (%10) objektif yanıt, %71 'inde stabil yanıt gözlemlendi. Objektif yanıtlı 4 hastada yanıt süresi 6,9-17,6 ay olarak kaydedildi (3).

¹ Uzm. Dr., Acıbadem Maslak Hastanesi, İç Hastalıkları, Tıbbi Onkoloji Kliniği. vildankayku@gmail.com

THE KEYNOTE-158 çalışmasında daha önce en az bir sıra tedavi alıp progrese olan akciğer, apendiks, ince barsak, kalın barsak, rektum ve pankreas yerleşimli, iyi ve orta diferansiye nöroendokrin tümörü olan 107 hasta değerlendirildi. Pembrolizumab 200 mg standart dozda 3 haftada bir verildi. Hastaların %15,9 unda PD-L1pozitif. Objectif yanıt oranı % 3.7 (%95CI, %1.0–9.3), olup hepsi parsiyel yanıtı ve hepsi PD-L1 negatif. Progresyonsuz sağkalım süresi 4,1 aydı ve median sağkalıma ulaşamadı, 6 aylık sağkalım oranı %84,6 olarak bulundu (4).

İleri evre nadir görülen kanserlerde pembrolizumabın değerlendirildiği faz II bir çalışmada adreokortikal kanserli hasta grubunda 27. haftada progrese olmayan hasta oranı %31, objektif yanıt oranı %15, klinik yarar oranı %54 bulundu. Aynı çalışmanın paraganglioma-feokromastoma kohortunda 27. haftadaki progrese olmayan hasta oranı %43, objektif yanıt oranı %0, klinik yarar oranı % %75 olarak saptandı (5).

AVENEC çalışmasında platin tedavisi altında progrese olan, yüksek dereceli nöroendokrin tümörü (küçük hücreli akciğer ve merkel hücreli karsinom dışında) olan 29 hasta avelumab ile tedavi edildi. Ortalama hastalık kontrol oranı %32, parsiyel yanıt %7 ve median sağkalım 4,2 aydı (6).

Faz II spartalizumab çalışmasında en az bir sıra tedavi altında progrese olan iyi ve kötü diferansiye nöroendokrin tümörü olan hastalar PD-L1 düzeyinden bağımsız olarak çalışmaya alındı. Objektif yanıt oranı iyi difransiye olan grupta %7,4 , kötü diferansiye grupta %4,8 olarak saptandı. Akciğer yerleşimli tümörü olanlarda objektif yanıt oranı %20 olarak daha yüksek bulundu ancak yanıt süresi 6 hastanın 2 sinde kısa sürdü (7).

Ig G4 türü bir monoklonal PD1 antikoru olan toripalimab faz 1b çalışması sonuçlarına göre 40 hastanın 8' inde (%20) objektif yanıt, %35 inde hastalık kontrol oranı elde edildi. Ortanca yanıt süresi 15,2 aydı. PD-L1> %10 ve tümör mutasyon yükü daha fazla olan hastalarda daha iyi objektif yanıt oranları elde edildi (PD-L11 için %50 vs 10,7,p= 0,019, tümör mutasyon yükü için %75 vs %16, p=0,03) (8).

Adrenokortikal kanserli hastalarda yapılan faz II bir çalışmada mikrosatelit instabil hasta grubunda pembrolizumab standart bir tedavi olarak önerilmekte ve mikrosatelit stabil grupta da etkin bulunmuştur (9).

Kombine İmmünoterapi Çalışmaları

SWOG DART çalışması nadir görülen kanserlerde ipilimumab (anti-CTLA4) ve nivolumab (anti-PD1) tedavilerinin değerlendirildiği bir faz II basket çalışmasıdır. Çalışmada Daha önce bir sıra tedavi altında progrese olan hastalara, ipi-

limumab 1mg/kg, 6 haftada bir ve nivolumab 240 mg 2 haftada bir uygulandı. Hastaların %54' ü yüksek dereceli, %30' u orta dereceli, %12' si düşük dereceliydi. Objektif yanıt oranı %24 olup tamamı yüksek dereli tümörü olan hastalardan oluşuyordu. Düşük dereceli tümörlerde yanıt alınamadı. Yüksek dereceli tümörlerin % 42 si yanıtlydı. 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %30 ve ortalama sağkalım 11 aydı (10).

CA209-538 çalışması ileri evre nadir kanserlerde yapılan, prospektif, çok merkezli bir çalışma olup, 6 adrenokortikal kanserli hasta üzerinden yapılan değerlendirmede 2 hastada parsiyel yanıt, 2 hastada stabil yanıt elde edildi. Hastalık kontrol oranı %66 saptandı. Bu iki grup mikrosatelit instabil fenotipteydi. İmmün ilişkili yan etkiler bütün hastalarda görüldü. 4 hastada tedavi kesilmesine neden olan grad 3 hepatitis gözlendi (11).

Bir metaanalizde faz II çalışmaların havuzlanmış verilerine dayanarak genel yanıt oranı %10, hastalık kontrol oranı % 42 saptandı. Bunun yanı sıra tüm monoterapiler içinde toripalimab ile en yüksek objektif yanıt oranına ulaşıldı. Kombinasyon tedavileri monoterapilerden daha üstün bulundu. (12).

SONUÇ

Nöroendokrin tümörlerle ilgili henüz faz III çalışma bulunmamasına karşın faz II çalışmalardan elde edilen verilerle elde edilen sonuçlara göre, iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerin zayıf immünojenik doğası nedeniyle immünoterapilerin etkinliği kısıtlı düzeyde görülebilmektedir. Kötü diferansiye,, yüksek dereceli tümörlerde de PD-1 inhibitörü tedavileriyle beklenen tedavi yanıtı gözlenmemiştir. Ancak kombine immünoterapilerle daha etkili sonuçlar elde edilebilmektedir. İpilimumab-nivolumab kombine tedavisi kategori 2B düzeyinde NCCN' de yerini aldı. NCCN' de PD-L1 pozitif, mikrosatelit instabil ya da tümör mutasyon yükü yüksek olan durumlarda, tatmin edici başka tedavi seçeneği yoksa pembrolizumab monoterapisi önerilmektedir (13).

KAYNAKLAR

1. Nicola Fazio 1, Omar Abdel-Rahman 2. Immunotherapy in Neuroendocrine Neoplasms: Where Are We Now? Curr Treat Options Oncol. 2021 Feb 8;22(3):19.
2. Taymeh Al-Toubah, Mauro Cives, Jonathan Strosberg. Novel immunotherapy strategies for treatment of neuroendocrine neoplasms. Transl Gastroenterol Hepatol 2020;5:54

3. Mehnert JM, Rugo HS, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study. Paper presented at: ESMO 2017 Congress 2017; Barcelona, Spain.
4. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, Bergsland E, Shah M, Fakih M, Takahashi S, Piha-Paul SA, O'Neil B, Thomas S, Lolkema MP, Chen M, Ibrahim N, Norwood K, Hadoux J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res.* 2020 May 1;26(9):2124-2130.
5. G Naing A, Meric-Bernstam F, Stephen B, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000347. doi:10.1136/jitc-2019-000347
6. Fottner C, Apostolidis L, Ferrata M, et al. A phase II, open label, multicenter trial of avelumab in patients with advanced, metastatic high-grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after first-line chemotherapy (AVENEC). *J Clin Oncol* 2019;37:4103.
7. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, et al. 1308O Activity & safety of spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET) of pancreatic (Pan), gastrointestinal (GI), or thoracic (T) origin, & gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma (GEP NEC) who have progressed on prior treatment (Tx). *Ann Oncol* 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy293.
8. Ming Lu et al. Efficacy, Safety, and Biomarkers of Toripalimab in Patients with Recurrent or Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multiple-Center Phase Ib Trial. *Clin Cancer Res.* 2020 May 15;26(10):2337-2345
9. Nitya Raj, MD et al; PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Journal Of Clinical Oncology* 2019 October 23; 38(1):71-80
10. Sandip Pravin Patel et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Non-Pancreatic Neuroendocrine Tumors *Clin Cancer Res.* 2020 May 15; 26(10): 2290-2296
11. Oliver Kleina et al. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: a subgroup analysis of CA209-538. *Oncoimmunology* 2021, VOL. 10, NO. 1, e1908771 (7 pages)
12. Alberto Bongiovanni et al. Activity and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals* 2021,14,476.
13. NCCN klavuzu versiyon 1. 2021