
AKADEMİK PERSPEKTİFTEN TIBBİ ONKOLOJİ

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN



yaz
yayınları

Akademik Perspektiften Tıbbi Onkoloji

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

yaz
yayınları

2025

Akademik Perspektiften Tıbbi Onkoloji

Yazar: Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5596-84-0

Haziran 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Kolorektal Kanserde Her-2 Hedefli Tedaviler	1
<i>Aydın AYTEKİN</i>	
Kolorektal Kanserde İmmunoterapiler	16
<i>Aydın AYTEKİN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KOLOREKTAL KANSERDE HER-2 HEDEFLİ TEDAVİLER

Aydın AYTEKİN¹

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en yaygın üçüncü (%10) kanser türüdür (1).Metastatik KRK (mKRK) ‘de sistemik tedavi, tedavinin temelini oluşturmakta olup, ileri evre hastalığı olan bazı hastalar için en uygun tedavi seçeneğidir. Etkili sitotoksik kemoterapilerin varlığına rağmen, ileri evre hastalığı olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı düşük kalmaktadır (%10–30).(2-4)KRK için konvansiyonel tedaviler, 5-florourasil (5-FU) bazlı kemoterapi rejimlerini içermektedir. Bu rejimler arasında lökovorin, 5-FU ve oksaliplatin kombinasyonu (FOLFOX), lökovorin, 5-FU ve irinotekan kombinasyonu (FOLFIRI) ile kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonu (CAPOX) yer almaktadır.(5, 6) KRK kemoterapisi, sistemik toksisite, düşük popülasyon-spesifik seçicilik ve yetersiz yanıt oranı gibi belirli sınırlamalara sahiptir. Küçük molekül inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi hedefe yönelik tedaviler, kemoterapi sonrası etkili yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Anti-anjiyogenik ilaçlar arasında yer alan bevacizumab ve anti-EGFR rejimleri, hem birinci hem de ikinci basamak mKRK tedavisi için onaylı tedavilerdir. (7-9)

Tümörler arasındaki genetik farklılıklar, hastalığın davranışını ve prognozunu belirleyebilmektedir. Sitotoksik kemoterapinin sınırlamaları göz önüne alındığında, araştırmalar moleküler alt gruplamaya dayalı hedefe yönelik tedavilerin

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, draydinaytekin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7001-3945.

geliştirilmesine odaklanmıştır. Son yirmi yılda, giderek artan sayıda hedefe yönelik tedavinin, tümör regresyonu sağlama ve sağkalımı iyileştirme konusunda etkili olduğu gösterilmiştir.(10)mKRK tanısından sonra tümör dokusunun gen profillemesi ve genomik testler mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır, çünkü bu, hem başlangıç sistemik tedavi hem de sonraki tedaviler için önemli bilgiler sağlayacaktır. RAS ve BRAF mutasyonları, KRK hastalarının yaklaşık %50'sinde görülmekte ve bu mutasyonlar, anti-EGFR tedavilerine dirençle ilişkilendirilmektedir. Ancak, bu mutasyonlara sahip olmayan hastalarda bile tedaviye yanıt oranlarının sınırlı olması, KRK'nin moleküler biyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasını ve RAS/BRAF dışındaki hedeflerin araştırılmasını gerektirmektedir. Bu kapsamda, HER2 amplifikasyonu, mikrosatellit instabilitesi, NTRK füzyonları, PIK3CA mutasyonları ve diğer nadir moleküler değişiklikler, yeni tedavi stratejileri için umut verici hedefler olarak öne çıkmaktadır (11, 12).

HER2 amplifikasyonu, KRK hastalarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, özellikle RAS/BRAF wild-tip hastalarda anti-HER2 tedavilerinin etkinliği araştırılmaktadır (13).

HER-2 AMPLİFİKASYONU

HER2 veya ErBB2 amplifikasyonu, solid tümörlerde tanımlanan en erken terapötik belirteçlerden biridir. Özellikle KRAS/BRAF wild tip KRK'lerde olmak üzere, hastalarının yaklaşık %1,1–5,8'inde görülmektedir.(14-16).ErBB2 amplifikasyonu, HER2 reseptör tirozin kinazının aşırı ekspresyonuna yol açar. Bu reseptör, ErbB ailesine ait başka bir reseptörle dimerleşerek aktive olur ve sitoplazmik domain içerisindeki tirozin kalıntıların transfosforilasyonuna neden olur. Bu durum, MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT yolları

boyunca sinyal iletiminin aşağı akışta (downstream) devam etmesine yol açar.(17)mKRK'de HER2 aşırı ekspresyonu daha çok sol taraflı primer tümör, daha sık görülen akciğer metastazları ve daha yüksek sayıda metastaz ile ilişkilidir.(14, 15)

Yapılan bir çalışmada, KRAS ekzon 2 wild-tip olan 1.485 hasta taranmış ve bunların %6,7'sinde (100 hasta) HER2-pozitif mKRK tespit edilmiştir. HER2-pozitif hastalarda akciğer metastazı daha sık görülmüştür ve tümör yükü daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, bu tümörlerin sol tarafta yerleşme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Anti-EGFR ajanlarla tedavi edilen HER2-pozitif hastalar (n = 79), daha kötü sonuçlar göstermiştir.(18)

Buna ek olarak, genomik profillemeye çalışmaları, HER2 mutasyonlarının yüksek tümör mutasyon yüküne (TMB) sahip veya mikrosatellit instabilitesi yüksek tümörlerde daha yaygın olduğunu bildirmiştir.(19, 20)

HER2 inhibitörlerini kemoterapi ile değerlendiren erken klinik çalışmalar, yetersiz hasta alımı nedeniyle sonlandırılmıştır.(21, 22)KRK'de HER2 ekspresyonunun düşük sıklığının, HER2 hedefli tedavilerin uygulanmasını sınırladığı öne sürülmüştür. Bertotti ve arkadaşları (23), HER2 pozitif hastaların yalnızca trastuzumab veya lapatinib ile değil, bu iki ilacın birlikte kullanıldığı çift rejimlere duyarlı olduğunu da bulmuşlardır.HER2 pozitifliği, immünohistokimya (IHC) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleriyle tanımlanmıştır: Hücrelerin yarısından fazlasında IHC 3+ skoru olan tümörler veya hücrelerin yarısından fazlasında IHC 2+ olan ve CEP17 oranı > 2 olarak saptanan tümörler olarak tanımlanabilir.(24)

Anti-HER2 tedavilerde tek başına anti-HER2 monoklonal antikor tedavilere ek olarak kombine HER-2 tedaviler ve antikor-ilaç konjugatları tedavileri de yer almaktadır.

Kombine HER-2 Tedaviler: HER2-pozitif meme kanserinden farklı olarak, trastuzumab tek başına HER2-alterasyonlu mKRK'de yetersiz olabilir. Burada çeşitli anti-HER-2 tedaviler (trastuzumab-tucatinib, trastuzumab-pertuzumab, trastuzumab-lapatinib, pyrotinib-trastuzumab gibi) kullanılabilir.

Anti-HER2 Antikor-İlaç Konjugatları: Anti-HER2 antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler), HER2'yi hedef alan monoklonal antikorların, sitotoksik bir ilaç (yük) ile birleştirilmesiyle oluşturulan yenilikçi bir tedavi sınıfıdır. Bu konjugatlar, HER2 aşırı ekspresyonu olan hücrelere yüksek özgüllükle bağlanarak, sitotoksik ilacı doğrudan tümör hücresine taşır ve böylece sağlıklı dokulara verilen zararı en aza indirirken tümör hücrelerinde etkili bir ölüm sağlar. Bu yaklaşım, HER2-pozitif meme kanseri gibi diğer kanser türlerinde başarıyla kullanılmış olup, mKRK gibi HER2 amplifikasyonu olan diğer tümörlerde de umut vadetmektedir. Öne çıkan anti-HER2 ADC'ler arasında trastuzumabderuxtecan (T-DXd) ve trastuzumabemtansine (T-DM1) bulunmaktadır.

TDM-1: Trastuzumab-emtansin (T-DM1) antikor-ilaç konjugatının pertuzumab ile kombinasyonunun metastatik meme kanserindeki etkinliğine dayanarak, HERACLES-B çalışması, kemoterapiye dirençli HER2-pozitif mKRK hastalarında bu üçlü rejimi 31 hasta üzerinde değerlendirmiştir. Ancak, çalışma primer sonlanım noktası olan objektif yanıt oranına ulaşamamıştır.

Rejime sitotoksik emtansinin dahil edilmesi nedeniyle T-DM1'in daha düşük bir dozda uygulandığı belirtilmelidir. Çalışma, diğer anti-HER2 kombinasyon tedavileriyle karşılaştırılabilir bir

medyan progresyonsuz sağkalım süresi (4,1 ay) bildirmiş ve yalnızca hastaların %6,5'inde derece 3 tedaviyle ilişkili advers olaylar gözlenmiştir.(25)

Pyrotinib: Pyrotinib, HER2 ve EGFR'yi hedefleyen yeni bir geri dönüşümsüz tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI) ve metastatik meme kanserinde kapesitabin ile kombine edildiğinde lapatinibden daha etkili olduğu gösterilmiştir (26). HER2-FUSCC-G çalışmasında yer alan 11 mKRK hastası arasında, %45,5'i pyrotinib–trastuzumab kombinasyonuna yanıt vermiştir ve RAS wild tip hastalarda objektif yanıt oranı (ORR) daha da yüksek (%55,6) bulunmuştur. Kabul edilebilir bir oran olan %36,4'lük grade 3-4 tedaviye bağlı advers olay oranı rapor edilmiştir.(27)

Tucatinib:Tucatinib, HER2'ye selektif bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Tucatinib, başka bir HER2 inhibitörü olan trastuzumab ile kombinasyon halinde araştırılmıştır. Aslında, tucatinib/trastuzumab kombinasyonu MOUNTAINEER çalışmasının konusu olmuştur. Bu faz 2 çalışma, standart tedaviye rağmen hastalığı ilerleyen hastalarda gerçekleştirilmiştir. Standart tedaviye dirençli hastalarda objektif yanıt oranı %38,1 olarak bulunmuş ve bu sonuç, mKRK tedavisinde dirençli hastalar için FDA tarafından hızlandırılmış onaya yol açmıştır. Şu anda, tucatinib/trastuzumab kombinasyonunun mFOLFOX ile birlikte, yalnızca mFOLFOX veya mFOLFOX'unbevacizumab ya da cetuximab ile kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışma olan MOUNTAINEER-03 devam etmektedir (NCT0525351). MOUNTAINEER çalışmasında, 20,7 aylık medyan takip süresinde %38,1'lik bir objektif yanıt oranı (ORR) ve %71,4'lük bir hastalık kontrol oranı (DCR) bildirmiştir. Çalışmaya dahil edilen 86 hasta arasında medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 8,2 ay, medyan genel sağkalım (OS) ise 24,1 ay olarak bulunmuştur. Kombinasyon tedavisine bağlı en yaygın yan etki

diyare olmasına rağmen, grade 3 diyare yalnızca hastaların %3'ünde gözlenmiştir.(28)

Pertuzumab: Pertuzumab, HER2'yi hedefleyen bir monoklonal antikordur. Pertuzumab genellikle HER2-pozitif meme kanseri hastalarında trastuzumab ile kombine olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda, MyPathway çalışması, standart tedaviye rağmen hastalığı ilerleyen HER2 amplifikasyonu olan mKRK hastalarında bu kombinasyonu araştırmıştır.(29) HER2 amplifikasyonu olan 57 mKRK hastasında, tolere edilebilir toksisite ile birlikte %32 oranında objektif yanıt elde edilmiştir. Pertuzumabın etkinliğini standart rejimlerle karşılaştırmak için daha büyük ölçekli klinik çalışmalar devam etmektedir. MyPathway çalışması, Pertuzumab ve Trastuzumab kombinasyonu 84 HER2 amplifikasyonlu mKRK hastasında değerlendirmiş ve %26,2'lik bir objektif yanıt oranı (ORR) bildirmiştir. Dikkate değer şekilde, KRAS mutasyonlu hastaların yalnızca 16'sından biri (%6,3) bu kombinasyona yanıt vermiştir. Bu durum, pertuzumab–trastuzumab kombinasyonunun KRAS-mutant tümörlerde sınırlı etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir.(30) Medyan 7,3 aylık bir takip süresinde, tahmini medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 2,9 ay ve genel sağkalım (OS) 11,5 ay olarak bildirilmiştir. Hastaların %37'sinde grade 3–4 tedaviye bağlı advers olaylar rapor edilmiştir.(29)

TRIUMPH ve TAPUR faz II çalışmaları, HER2 amplifikasyonlu/RAS wild mKRK'de pertuzumab ve trastuzumab kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmiş ve MyPathway çalışmasına benzer bulgular rapor etmiştir.(31, 32)

Lapatinib: Lapatinib, hem HER2 hem de EGFR reseptörlerini hedefleyen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Lapatinib, HERACLES çalışmasında trastuzumab ile kombinasyon halinde incelenmiştir.(13) Bu faz 2 çalışma,

KRAS wild ve HER2+ tümörlere sahip 27 hastada lapatinib/trastuzumab kombinasyonunun yanıtını ve güvenliğini değerlendirmiştir. Medyan 94 haftalık takip süresinde, hastaların %30'u objektif yanıt elde etmiş ve derece 4 veya 5 yan etki gözlenmemiştir. Takip verileri, medyan genel sağkalımın 10 ay olduğunu göstermiş ve bir hastada tedaviden yedi yıl sonra kalıcı tam yanıt sağlanmıştır.

Başka bir çalışmada, kemoterapi ve EGFR inhibitörleri ile yoğun şekilde tedavi edilmiş 32 değerlendirilebilir HER2-pozitif mKRC hastası arasında, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sırasıyla 4,7 ay ve 10 ay olarak bulunmuş, objektif yanıt oranı (ORR) ise %28 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, regorafenib veya TAS-102 gibi standart üçüncü basamak tedavilerin bildirilen etkinliğinden daha iyi görünmektedir.(33)

TrastuzumabDeruxtecane: Trastuzumabderuxtecane (T-DXd), anti-HER2 monoklonal antikoru trastuzumab ile topoizomera I inhibitörü deruxtecane'nin birleşiminden oluşan bir ilaç konjugatıdır. Bu ilacın KRC hastalarındaki kullanımı, DESTINY-CRC01 çok merkezli faz 2 çalışmasında değerlendirilmiştir.(34)mKRC olan ve 2 veya daha fazla tedavi rejiminde hastalığı ilerlemiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 86 hastanın %45,3'ünde objektif yanıt elde edilmiştir. Medyan genel sağkalım 15,5 ay, progresyonsuz sağkalım ise 6,9 ay olarak bildirilmiştir. Faz 2 DESTINY-CRC02 çalışması, farklı dozların güvenliği ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla devam etmektedir.(35)

DESTINY-CRC01 çalışmasındaki hastaların 53'ü, immünohistokimya (IHC) 3+ veya IHC 2+ ve in situ hibridizasyon (ISH) pozitif olarak tanımlanan HER2-pozitif. Kohortun %30'undan fazlası daha önce anti-HER2 tedavisi almıştı. HER2-pozitif kohortta objektif yanıt oranı (ORR) %45,3

gibi etkileyici bir düzeyde bulunmuş, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 6,9 ay ve medyan genel sağkalım (OS) 15,5 ay olarak rapor edilmiştir (medyan takip süresi: 62,4 hafta). Ancak, $\geq$ derece 3 tedaviyle ilişkili advers olaylar oldukça yüksek bir oranda (%65,1) gözlenmiştir ve en yaygın olanları hematolojik ve gastrointestinal advers olaylardır. Önemli olarak, sekiz hastada (%9,3) T-DXd ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı gelişmiş ve bu vakalardan üçü tedaviyle ilişkili ölümlerle sonuçlanmıştır.(36)

Anti-HER-2 Cevabını ve Direncini Tahmin Etme:

Çeşitli klinik çalışmalar, ErBB2 amplifikasyonu veya HER2 aşırı ekspresyonunun, anti-HER2 tedavisi için prediktif bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur.(13, 29, 36) HERACLES çalışması, gen kopya sayısını kantitatif gerçek zamanlı PCR ile test etmiş ve doku kopya sayısı (tCN) $>9,45$ olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın (PFS) uzadığını belirlemiştir.(13) MyPathway çalışması, HER2 doku kopya sayısını (tCN) yeni nesil dizileme (NGS) ile ölçmüş ve daha yüksek kopya sayısına sahip hastaların pertuzumab–trastuzumab tedavisine daha iyi yanıt verdiğini göstermiştir.(29) DESTINY-CRC01 çalışmasında yapılan alt grup analizi, IHC 3+ olan hastaların %57,5 ile en yüksek objektif yanıt oranına (ORR) ulaştığını, buna karşın IHC 2+ ve ISH pozitif olan hastalarda bu oranın yalnızca %7,7 olduğunu göstermiştir.(36)

HERACLES çalışmasından elde edilen ctDNA örneklerinin moleküler analizleri, anti-HER2 tedavilerine dirençte MAPK yolunun rol oynadığını ortaya koymuştur; zira RAS/RAF değişiklikleri, tedaviye dirençli hastaların %86'sında tespit edilirken, yanıt veren hastalarda bu oran yalnızca %14'tür. Hastalık progresyonu sırasında KRAS, BRAF, HER2, EGFR, PIK3CA ve PTEN değişiklikleri de tespit edilmiştir; bu durum, anti-HER2 tedavisine karşı gelişen kazanılmış dirençte hem MAPK hem de PI3K/AKT yollarının rol oynayabileceğini

düşündürmektedir.(37) Benzer bulgular MyPathway çalışmasında da belgelenmiştir; KRAS mutasyonlu hastalarda (%8'e karşı %40) ve PIK3CA mutasyonlu hastalarda (%13'e karşı %43) objektif yanıt oranlarının (ORR) wild-tip hastalara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.(29) HER2-pozitif mKRKnispeten küçük bir alt grup olması nedeniyle, kazanılmış anti-HER2 direncini takiben uygulanacak tedavi stratejilerine yönelik klinik araştırmalar sınırlıdır. Bununla birlikte, daha önce anti-HER2 tedavisi almış hastalarda yanıtlar gözlemlendiği için T-DXd, kazanılmış direnci aşmak için potansiyel bir strateji olabilir.(36) Ayrıca T-DXd, daha önce trastuzumab bazlı tedavi ve iki veya daha fazla kemoterapi rejimi almış hastalar için daha sonraki tedavi seçeneği olarak da saklanabilir.

RAS mutant, HER2 Amplifiye KRK: RAS mutasyonlu ve HER2 aşırı ekspresyonlu tümörleri olan mKRK'li hastaların yönetimi için sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastalar, mevcutsa klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.Ayrıca, bu hastalarda, mevcut veriler düşük yanıt oranları gösterdiğinden, klinik çalışma dışında HER2 hedefli tedavi almamalıdır. Randomize bir klinik çalışmanın (DESTINY-CRC02) (35)ön sonuçları, RAS-mutant, HER2 aşırı ekspresyonlumKRK'li hastalarda fam-trastuzumabderuxtecan ile klinik aktivite göstermektedir, ancak bu grupta rutin kullanımı öncesinde daha fazla veri gereklidir.

REFERANSLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama*. 2021;325(7):669-85.
3. Zhou H, Liu Z, Wang Y, Wen X, Amador EH, Yuan L, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):70.
4. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:2860-8.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25:iii1-iii9.
6. Vera R, Alonso V, Gállego J, González E, Guillén-Ponce C, Pericay C, et al. Current controversies in the management of metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76:659-77.
7. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic

- colorectal cancer. New England journal of medicine. 2004;350(23):2335-42.
9. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1346-55.
 10. Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on targeted therapy and immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cells*. 2024;13(3):245.
 11. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*. 2015;21(11):1350-6.
 12. Wong AH, Ma B, Lui RN. New developments in targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15:17588359221148540.
 13. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):738-46.
 14. Seo AN, Kwak Y, Kim D-W, Kang S-B, Choe G, Kim WH, et al. HER2 status in colorectal cancer: its clinical significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. *PloS one*. 2014;9(5):e98528.

15. Nam SK, Yun S, Koh J, Kwak Y, Seo AN, Park KU, et al. BRAF, PIK3CA, and HER2 oncogenic alterations according to KRAS mutation status in advanced colorectal cancers with distant metastasis. *PloS one*. 2016;11(3):e0151865.
16. Ross JS, Fakih M, Ali SM, Elvin JA, Schrock AB, Suh J, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*. 2018;124(7):1358-73.
17. Guarini C, Grassi T, Pezzicoli G, Porta C. Beyond RAS and BRAF: HER2, a new actionable oncotarget in advanced colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6813.
18. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, Ghezzi S, Lonardi S, Leone F, et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness to EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. *The oncologist*. 2019;24(10):1395-402.
19. Loree JM, Bailey AM, Johnson AM, Yu Y, Wu W, Bristow CA, et al. Molecular landscape of ERBB2/ERBB3 mutated colorectal cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(12):1409-17.
20. Kloth M, Ruessler V, Engel C, Koenig K, Peifer M, Mariotti E, et al. Activating ERBB2/HER2 mutations indicate susceptibility to pan-HER inhibitors in Lynch and Lynch-like colorectal cancer. *Gut*. 2016;65(8):1296-305.
21. Ramanathan RK, Hwang JJ, Zamboni WC, Sinicrope FA, Safran H, Wong MK, et al. Low overexpression of HER-2/Neu in advanced colorectal cancer limits the Usefulness of trastuzumab (Herceptin®) and irinotecan

- as therapy. A phase II trial. Cancer investigation. 2004;22(6):858-65.
22. Greally M, Kelly CM, Cercek A. HER2: An emerging target in colorectal cancer. Current problems in cancer. 2018;42(6):560-71.
23. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. Cancer discovery. 2011;1(6):508-23.
24. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Modern Pathology. 2015;28(11):1481-91.
25. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. ESMO open. 2020;5(5):e000911.
26. Xu B, Yan M, Ma F, Hu X, Feng J, Ouyang Q, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(3):351-60.
27. Li W, Chang J, Xu M, Zhu X. Anti-HER2 therapy with pyrotinib and trastuzumab in refractory HER2-positive metastatic colorectal cancer: A preliminary report from HER2-FUSCC-G study. American Society of Clinical Oncology; 2022.

28. Strickler J, Cercek A, Siena S, Andre T, Ng K, Van Cutsem E, et al. LBA-2 Primary analysis of MOUNTAINEER: A phase 2 study of tucatinib and trastuzumab for HER2-positive mCRC. *Annals of Oncology*. 2022;33:S375-S6.
29. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(4):518-30.
30. Meric-Bernstam F, Hainsworth J, Bose R. MyPathway HER2 basket study: pertuzumab+ trastuzumab treatment of a large, tissue-agnostic cohort of patients with HER2-positive advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):3004.
31. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nature medicine*. 2021;27(11):1899-903.
32. Gupta R, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, D'Andre SD, Meiri E, et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P+ T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
33. Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Amatu A, Leone F, Ghezzi S, et al. Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2020;19(4):256-62. e2.

34. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nature communications*. 2023;14(1):3332.
35. Raghav K, Siena S, Takashima A, Kato T, Van den Eynde M, Pietrantonio F, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(9):1147-62.
36. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, Masuishi T, Kawakami H, Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from a phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-CRC01). *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
37. Siravegna G, Lazzari L, Crisafulli G, Sartore-Bianchi A, Mussolin B, Cassingena A, et al. Radiologic and genomic evolution of individual metastases during HER2 blockade in colorectal cancer. *Cancer Cell*. 2018;34(1):148-62. e7.

KOLOREKTAL KANSERDE İMMUNOTERAPİLER

Aydın AYTEKİN¹

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en yaygın üçüncü (%10) ve en ölümcül ikinci (%9,4) kanser türüdür (1).Metastatik KRK (mKRK) 'de sistemik tedavi, tedavinin temelini oluşturmakta olup, ileri evre hastalığı olan bazı hastalar için en uygun tedavi seçeneğidir. Etkili sitotoksik kemoterapilerin varlığına rağmen, ileri evre hastalığı olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı düşük kalmaktadır (%10–30).(2-4)KRK için konvansiyonel tedaviler, 5-florourasil (5-FU) bazlı kemoterapi rejimlerini içermektedir. Bu rejimler arasında lökovorin, 5-FU ve oksaliplatin kombinasyonu (FOLFOX), lökovorin, 5-FU ve irinotekan kombinasyonu (FOLFIRI) ile kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonu (CAPOX) yer almaktadır.(5, 6) KRK kemoterapisi, sistemik toksisite, düşük popülasyon-spesifik seçicilik ve yetersiz yanıt oranı gibi belirli sınırlamalara sahiptir. Küçük molekül inhibitörleri ve monoklonal antikorlargibi hedefe yönelik tedaviler, kemoterapi sonrası etkili yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Anti-anjiyogenik ilaçlar arasında yer alan bevacizumab ve anti-EGFR rejimleri, hem birinci hem de ikinci basamak KRK tedavisi için kullanılan tedavilerdir.(7-9)

Tümörler arasındaki genetik farklılıklar, hastalığın davranışını ve prognozunu belirleyebilmektedir. Sitotoksik kemoterapinin sınırlamaları göz önüne alındığında, araştırmalar

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, draydinaytekin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7001-3945.

moleküler alt gruplamaya dayalı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Son yirmi yılda, giderek artan sayıda hedefe yönelik tedavinin, tümör regresyonu sağlama ve sağkalımı iyileştirme konusunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kanserlerin biyolojik özelliklerini hedef alan tedaviler, sağlıklı hücreler üzerinde daha az etkiye sahip olabilir ve geleneksel sitotoksik kemoterapiye kıyasla daha iyi bir güvenlik profili ve daha az yan etki sunabilir.(10)Günümüzde KRK ve birçok kanserde beklenen yaşam süresinin artışında biyobelirteçler ve bunlara yönelik hedefli tedavilerin bulunmasının önemli katkıları olmuştur. mKRK tanısından sonra tümör dokusunun gen profillemesi ve genomik testler mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır, çünkü bu, hem başlangıç sistemik tedavi hem de sonraki tedaviler için önemli bilgiler sağlayacaktır.

KRK'nin moleküler patogenezi oldukça karmaşıktır ve bu durum, hastalığın tedaviye yanıtını ve prognozunu belirleyen çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerle ilişkilidir. Son yıllarda, KRK tedavisinde moleküler hedeflere yönelik yaklaşımlar ön plana çıkmış ve özellikle RAS ve BRAF mutasyonları gibi yaygın hedefler üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak, bu mutasyonlara sahip olmayan hastalar için alternatif hedeflerin belirlenmesi ve bu hedeflere yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır (11). Bu kapsamda, HER2 amplifikasyonu, mikrosatellit instabilitesi (MSI), NTRK füzyonları, PIK3CA mutasyonları ve diğer nadir moleküler değişiklikler, yeni tedavi stratejileri için umut verici hedefler olarak öne çıkmaktadır (11, 12).

İMMUNOTERAPİLER

KRK'in yaklaşık %5'i mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile karakterizedir (13, 14). Bu tümörlerde DNA uyumsuzluk tamir mekanizması bozulmuş olup, bu durum onkogeneze sonuçlanmaktadır. MSI pozitif tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte, standart kemoterapi rejimlerine farklı yanıt vermektedir.(13) Birçok immünoterapi, antineoplastik bağışıklık yanıtını artırmak amacıyla kontrol noktası inhibitörleri olarak kullanılmıştır. Bu inhibitörlerin birincil hedefleri, programlanmış hücre ölümü ligand 1 (PD-L1), programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4'tür (CTLA-4). MSI yüksek tümörlere sahip hastalarda, immün kontrol noktası inhibitörleri, tümörlere karşı bağışıklık yanıtını ve hasta sonuçlarını iyileştirmiştir.

Mikrosatellit stabil (MSS) veya DNA tamir mekanizması yeterli (pMMR) mKRK, aynı zamanda "soğuk" tümör olarak da adlandırılır. Bu tümör tipinde, immün kontrol noktası inhibitörlerinden (ICI) tatmin edici sonuçlar elde edilememektedir; ayrıca bu alt grup, KRK'lerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. MSS mKRK'de ICI'lerine karşı direnç mekanizmaları arasında neoantijen kaybı, anormal hücresel sinyal yolları ve immünosupresyon yer almaktadır (15). Günümüzde, pMMR ve MSS KRK hastalarında ICI yanıtlarını iyileştirmek için kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve diğer immün kontrol noktası modülatörleri gibi yaklaşımlarla kombinasyon stratejileri araştırılmaktadır (16, 17). Bu hastalar için PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 blokajı yapan antikorların kombinasyonu, yönetilebilir bir güvenlik profili ve güçlü antitümör aktivite sunabilir(15).

Artan kanıtlar, kemoterapinin immün mikroçevreyi düzenleyerek veya doğrudan antitümör yanıtları uyararak bağışıklık sistemini güçlendirebileceğini göstermektedir (18). 5-

FU ve oksaliptatin kombinasyonunun, PD-L1 ekspresyonunu aktive etmek ve CD8 hücrelerinin tümör mikroçevresine toplanmasını sağlamak için en etkili kemoterapi rejimi olabileceği öne sürülmüştür. Faz I/II bir çalışma, MSS ve RAS mutasyonlu mKRK hastalarında durvalumab ve tremelimumab kombinasyonunun FOLFOX rejimi ile birlikte kullanımının güvenliğini ve etkinliğini araştırmaktadır.(19)

Faz II bir klinik çalışmada, MSS ve RAS/BRAF wild tip mKRK olan 43 hasta kemoterapi, setuksimab ve avelumab kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan dört tanesinde tam yanıt elde etmiştir; objektif yanıt oranı (ORR) %81, hastalık kontrol oranı (DCR) ise %89 olarak bildirilmiştir (20). Ayrıca, Regorafenib ve nivolumab kombinasyonu, faz Ib REGONIVO (NCT03406871) çalışmasında MSS mKRK hastaları için 7.9 aylık medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) ile umut verici sonuçlar göstermiştir.(21) Radyoterapi, soğuk tümörlere T hücre infiltrasyonunu artırabilir ve immünoterapinin etkinliğini iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır.(22) Faz II bir çalışma, kemoterapiye dirençli MSS mKRK olan 24 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastalar durvalumab, tremelimumab ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, medyan genel sağkalım (OS) 11.4 ay, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) ise 1.8 ay olarak bildirilmiştir.(23) Ayrıca, “soğuk” tümörleri “sıcak” tümörlere dönüştürmenin anahtarı, bağışıklık yanıtını uyarmaktır ve kanser aşıları bu amaç için ideal bir stratejidir. Günümüzde, KRK için otolog aşılar, dendritik hücreler, viral vektörler ve peptit bazlı aşılar dahil olmak üzere çeşitli aşılar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.(24)

MSI, hatalı DNA eşleşme onarımı (dMMR) göstergesi olup, MSI/dMMR durumu mKRK vakalarının yaklaşık %5'inde gözlemlenmektedir.(14) MMR yolları DNA replikasyon hatalarını düzeltmekten sorumlu olduğundan, MSI-yüksek

tümörler çeşitli somatik mutasyonlar taşır ve bu durum, antitümör immün yanıtın başlatılmasını destekleyen yüksek düzeyde neoantijen maruziyetine yol açar.(25, 26)

Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) ve CTLA-4, T hücreleri dahil olmak üzere aktifleşmiş bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen ve farklı mekanizmalarla bağışıklık hücrelerini inaktive eden temel immün kontrol noktası molekülüdür(27). PD-1, T hücrelerinde inhibitör bir sinyal oluşturarak hücrel ve humoral bağışıklık yanıtlarını baskılamak için PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki ligandı ile etkileşime girerek T hücresi yanıtını inhibe eder (28). PD-1 veya PD-L1'in blokajı, bu kontrol noktasını inhibe ederek T hücre aktivasyonunu indükleyebilir ve bağışıklık yanıtını tetikleyebilir.(29)

CTLA-4, aktifleşmiş T hücreleri ve düzenleyici T hücrelerde (Treg'ler) eksprese edilir. Bu molekül, T hücrelerinde inhibitör bir sinyal sağlayarak B7-1 ve B7-2 ligandları ile etkileşime girerek T hücresi yanıtını baskılar (30). CTLA-4'ün bu ligandlara bağlanmasının engellenmesi, T hücrelerinin yeniden aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açar ve immünosupresifTreg'lerin azalmasını sağlar. Bu durum, tümör mikroçevresinde bağışıklık sisteminin aktivasyonunu artırır (31).

2015 yılında yapılan bir faz II çalışmada, anti-PD-1 inhibitörü olan pembrolizumabın, dMMR olan veya olmayan progresif metastatik kanser hastalarındaki klinik aktivitesi değerlendirilmiştir. Çalışma verileri, dMMR'li tüm hastalarda, mKRK dahil olmak üzere, pembrolizumabın etkinliğini göstermiştir.(32) Bu bulguları takip etmek amacıyla, MSI-H,dMMRmKRK hastalarında pembrolizumab monoterapisi ile standart kemoterapinin faydalarını karşılaştırmak için faz III KEYNOTE-177 çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışma,

pembrolizumabın kemoterapiye üstün olduğunu ve dMMR KRK hastalarında, hatta birinci basamak tedavide bile, oldukça kalıcı yanıtlar sağladığını ortaya koymuştur. (33) Takip eden bir çalışma, pembrolizumab monoterapisinin, kemoterapiye kıyasla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını ortaya koymuştur.(34)

İmmünoterapi, artık tedavi almamış MSI-H(high: yüksek) ve dMMR KRK hastaları için tercih edilen tedavi yöntemidir. dMMR, KRK vakalarının yaklaşık % 5-14'ünde görülmektedir.(35) Dikkate değer bir faz II çalışmada, ileri evre dMMR rektal kanserli 12 hastaya PD-1 inhibitörü olan dostarlimab verildiğinde %100 başarı oranı elde edilmiştir. Tüm hastalar, 6 aylık tedavi sonrasında tam klinik ve patolojik yanıt göstermiş ve kolonoskopi ile doku biyopsisinde rezidüel tümör bulgusuna rastlanmamıştır.(36)İmmünoterapinin kemoterapi, hedefe yönelik tedavi veya diğer immünoterapi ilaçlarıyla kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek için çalışmalar da yürütülmektedir. Faz II CheckMate 142 klinik çalışması, ipilimumab (CTLA-4 inhibitörü) ile nivolumabın (PD-1 inhibitörü) kombinasyonunun, MSI-HdMMRmKRK hastalarında birinci basamak tedavi seçeneği olarak etkinliğini göstermiştir.(37) Faz II AtezoTRIBE çalışmasında, PD-L1 inhibitörü olan atezolizumab, FOLFOXIRI (yaygın bir kemoterapi kombinasyon rejimi) ve bevacizumab ile birlikte kullanılmıştır. Bu kombinasyon tedavisi, daha önce tedavi edilmemiş mKRK hastalarında sağkalımı iyileştirmiştir.(38) Ayrıca, toripalimab (PD-1 antikoru) ile regorafenibin (multikinaz inhibitörü) birlikte uygulanması, bir faz II çalışmada yanıt oranını ve genel sağkalımı iyileştirmiştir.(39)

Son yıllarda MSI-H tümörler için immünoterapide kaydedilen ilerlemelerin açıkça gösterdiği gibi, immün kontrol noktası inhibitörlerinin keşfi, mKRK tedavisinde önemli bir gelişme olmuştur. Ancak, MSI-H tümörlerin bir kısmı başlangıç

immünoterapisine direnç göstermektedir. $\beta 2$ mikroglobulin genindeki kısaltıcı mutasyonlar gibi bağışıklık yanıtını bozan mutasyonlar, antijen sunumunun başarısız olmasına ve ardından T hücresi yanıtının yetersiz kalmasına yol açarak immünoterapiyi etkisiz hale getirmektedir. Ayrıca, bağışıklık sistemi ile kanser hücreleri arasındaki sürekli etkileşimlerden kaynaklanan immün düzenleme (immunoediting), neoantijen ekspresyonu olmayan tümör hücrelerinin seçilmesine yol açarak immünoterapiye direnç kazandırmaktadır. Genel olarak, KRK'in immünoterapiye direnci, yetersiz tümör antijen sunumu, T hücresi dışlanması ve tümör mikroçevresindeki immünosupresif sinyalleme ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, MSI-HKRK'deki immünoterapide ortaya çıkan direnç mekanizmaları hâlâ belirsizdir ve bu konunun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.(40, 41)

Pembrolizumab: Pembrolizumab, lenfositlerin PD-1 reseptörünü hedefleyen hümanize bir antikordur ve çeşitli solid tümörlerde etkinlik göstermiştir. KEYNOTE-177 çalışması, MSI-Htümörlere sahip hastalarda, birinci basamak tedavi olarak pembrolizumabın kemoterapiye (bevacizumab veya cetuximab ile ya da olmadan 5-Fu bazlı) karşı etkinliğini değerlendiren çok merkezli, randomize bir çalışmadır.(33) Açık etiketli bu faz III çalışmada (KEYNOTE-177), MSI-yüksek/dMMRmKRK hastalarında birinci basamak tedavi olarak pembrolizumab, progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından kemoterapiye üstün bulunmuştur (153 hastada 16,5 ay vs. 154 hastada 8,2 ay) ve objektif yanıt oranı (ORR) açısından da daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir (%43,8 vs. %33,1). Önemli olarak, tedaviye bağlı 3. derece veya daha yüksek yan etkiler, pembrolizumab ile tedavi edilen grupta hastaların %22'sinde görülürken, kemoterapi grubunda bu oran %66 olarak kaydedilmiştir.(33) Yanıt veren hastalar arasında, tedavi yanıtları pembrolizumab ile tedavi edilen hastaların %83'ünde 24 ay

boyunca kalıcı olurken, standart kemoterapi alan hastalarda bu oran %33,1 olarak bildirilmiştir. Bu veriler, mKRK için birinci basamak tedavi olarak tek bir hedefe yönelik ajanın FDA tarafından onaylanmasına yol açmıştır.

Pembrolizumaba ek olarak, açık etiketli faz II bir çalışmada (CheckMate 142), MSI-yüksek/dMMRmKRK hastalarında nivolumab ile ikinci basamak tedavi, %31'lik bir objektif yanıt oranı (ORR) (74 hasta) ve 12 hafta veya daha uzun süreli hastalık kontrol oranı olarak %69 göstermiştir.(42) Açık etiketli faz II bir çalışmada (CheckMate-142), MSI-yüksek/dMMRmKRK hastalarında nivolumab ile karşılaştırıldığında, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, 1 yıllık genel sağkalımı (OS) (%85 vs. %73), objektif yanıt oranını (ORR) (%55 vs. %31) ve 12 hafta veya daha uzun süreli hastalık kontrol oranını (%80 vs. %69) iyileştirmiştir.(43)

Nivolumab ve İpilimumab: Çift(Dual) kontrol noktası inhibisyonu, MSI-H tümörlere sahip hastalarda terapötik bir strateji olarak önerilmiştir.(16)Nivolumab, PD-1'i hedefleyen hümanize bir monoklonal antikordur. İpilimumab ise CTLA-4'ü hedeflemek üzere geliştirilmiş bir başka monoklonal antikordur. CheckMate 142 çalışması, kemoterapiye dirençli MSI yüksek tümörlere sahip hastalarda nivolumabın etkinliğini değerlendiren çok uluslu, çok merkezli bir faz 2 çalışmadır. İlk sonuçlar, %31 oranında objektif yanıt ve hastaların %69'unda en az 12 hafta boyunca stabil hastalık gösterildiğini ortaya koymuştur.(42)CheckMate 142 çalışmasının başka bir kohortunda, kemoterapiye dirençli MSI-H tümörlere sahip hastalarda nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu değerlendirilmiştir. Bu kohortta, nivolumab (3 mg/kg) ve ipilimumab (1 mg/kg) kombinasyonu, 3 haftada bir dört doz olarak uygulanmış ve ardından her 2 haftada bir nivolumab tedavisi devam etmiştir. Çalışma, %55 oranında objektif yanıt oranı (ORR) ve %80 oranında 12 haftalık hastalık kontrol oranı

(DCR) göstermiştir. Yanıtların %94'ü veri kesim tarihinde devam etmekteydi ve tedavi genel olarak iyi tolere edilmiştir. Bu sonuçlar, MSI-HmKrk hastalarında bu kombinasyonun etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.(43) Objektif yanıt oranı %55 olarak bildirilmiş ve 12 aylık genel sağkalım oranı %85 olarak kaydedilmiştir. CheckMate 142 çalışmasının en son aşaması, daha önce herhangi bir tedavi almamış hastalarda nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunu değerlendirmiştir.(37) Objektif yanıt oranı %69, hastalık kontrol oranı %84 olarak bildirilmiştir; tam yanıt oranı ise %13'tür. Medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım, 24,2 aylık takip süresinde henüz ulaşılmamıştır. Nivolumab, nivolumab/ipilimumab kombinasyonu ve araştırmacının seçtiği kemoterapi rejimini karşılaştıran bir faz 3 çalışma olan CheckMate8HW çalışmasının son verileriyle kombinasyon tedavisi MSI-H mKrk hastalarında 1. sıra seçenekler arasına yerleşmiştir.(44) Bu çalışmada, Ağustos 2019 ile Nisan 2023 tarihleri arasında, toplam 707 hasta rastgele olarak nivolumab artı ipilimumab (n=354) veya yalnızca nivolumab (n=353) gruplarına atanmıştır. Nivolumab artı ipilimumab grubundaki 354 hastanın 296'sında (%84) ve nivolumab grubundaki 353 hastanın 286'sında (%81) MSI-H veya DNA hata onarım eksikliği (dMMR) durumu merkezi olarak doğrulanmıştır. Ağustos 2024 tarihindeki veri kesim noktasında, medyan takip süresi (randomizasyondan veri kesim noktasına kadar) 47,0 ay (IQR 38,4–53,2) olarak hesaplanmıştır. Nivolumab artı ipilimumab tedavisi, yalnızca nivolumab tedavisine kıyasla progresyonsuz sağkalımda anlamlı ve klinik olarak önemli bir iyileşme göstermiştir (HR: 0,62, %95 GA 0,48–0,81; p=0,0003). Medyan progresyonsuz sağkalım, nivolumab artı ipilimumab grubunda ulaşılamamış (%95 GA 53,8–ulaşılamaz) iken, nivolumab grubunda 39,3 ay (%95 GA 22,1–ulaşılamaz) olarak hesaplanmıştır. Tedaviyle ilişkili herhangi bir derecedeki yan etki, nivolumab artı ipilimumab alan 352 hastanın 285'inde

(%81) ve nivolumab alan 351 hastanın 249'unda (%71) görülmüştür; tedaviyle ilişkili 3. veya 4. derece yan etkiler sırasıyla 78 (%22) ve 50 (%14) hastada bildirilmiştir. Nivolumab artı ipilimumab, mikrosatellit instabilitesi-yüksek (MSI-H) veya DNA hata onarım eksikliği (dMMR) olan metastatik kolorektal kanser hastalarında, tüm tedavi hatlarında nivolumab ile karşılaştırıldığında üstün progresyonsuz sağkalım sağlamış ve yönetilebilir bir güvenlik profili göstermiştir. Bu sonuçlar, nivolumab artı ipilimumabın kemoterapiye kıyasla birinci basamakta üstün progresyonsuz sağkalım sağladığını gösteren bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, bu kombinasyonun MSI-H veya DNA hata onarım eksikliği olan mKRK hastaları için potansiyel yeni bir standart tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Atezolizumab:Atezolizumab, PD-L1'i hedefleyen hümanize bir monoklonal antikordur ve IMblaze 370 çalışmasında incelenmiştir. Bu faz 3, çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü çalışmada, daha önce en az iki sistemik tedavi rejimi almış mKRK hastalarında atezolizumab monoterapisi, atezolizumab ve cobimetinib kombinasyonu ile regorafenib karşılaştırılmıştır. Ancak, çalışmanın birincil sonlanım noktası olan genel sağkalımda iyileşme sağlanamamıştır. Medyan genel sağkalım, atezolizumab ve cobimetinib kombinasyonu için 8,87 ay, atezolizumab monoterapisi için 7,1 ay ve regorafenib için 8,51 ay olarak bildirilmiştir. Ayrıca, progresyonsuz sağkalım açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, immünoterapinin MSS mKRK hastalarında sınırlı etkinliğini vurgulamaktadır.(45) Bu çok uluslu, çok merkezli faz 3 çalışma, tedaviye dirençli mKRK hastalarında atezolizumab ve cobimetinib (MEK inhibitörü) kombinasyonunu, atezolizumab monoterapisini ve regorafenibi karşılaştırmıştır. Atezolizumab, hem kombinasyon

tedavisinde hem de monoterapi olarak regorafenibe kıyasla sağkalımı iyileştirmede başarısız olmuştur.

AtezoTRIBE çalışmasında ise, MSS tümörlere sahip hastalarda FOLFOXIRI ve bevacizumab rejimine atezolizumab eklemiştir. Bu çalışma, FOLFOXIRI ve bevacizumabın MSS tümörlerin immünojenisitesini artırabileceği hipotezini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.(38)Atezolizumab grubunda progresyonsuz sağkalım 13,1 ay olarak bildirilmişken, kontrol grubunda bu süre 11,5 ay olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, ölüm riskinde yaklaşık %30 azalma (HR = 0,69; p = 0,012) gözlemlenmiştir. Şu anda, atezolizumabın hem MSI-H hem de MSS tümörlerde etkinliğini araştıran birçok klinik çalışma devam etmektedir. Örneğin, COMMIT çalışması (NRG-GI004), MSI-HmKrk hastalarında atezolizumab monoterapisi ile mFOLFOX6/bevacizumab/atezolizumab kombinasyonunu karşılaştırmaktadır. Ayrıca, MSS tümörlerde immünojenisiteyi artırmayı hedefleyen AtezoTRIBE çalışması da devam etmektedir.

Özetle, mKrk ve MSI-H olan hastalar, standart kemoterapi rejimlerine farklı yanıt vermektedir. MSI-H tümörlere sahip hastalarda, ICI'leri tedavi yanıtları ve genel sağkalımda anlamlı iyileşmeler ile umut verici sonuçlar göstermiştir. MSI-H tümörler için birinci basamak tedavi olarak pembrolizumab veya nivolumab/ipilimumab kombinasyonu önerilmektedir. Atezolizumab ise yükselen bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir, ancak mKrk hastalarında kullanım onayı için ek verilere ihtiyaç duyulmaktadır.(10)

POLE ve POLD1 Mutasyonları: Polimeraz genleri POLE ve POLD1, DNA replikasyonu sırasında yanlış eşleşmiş bazları tanıyarak düzelten proofreading (düzeltme okuma) işlevinden sorumlu proteinleri kodlar. Somatik POLE Patojenik Varyantları (PV), çoğunlukla MSS veya pMMR, Krk

hastalarının yaklaşık %2–8'inde görülürken, somatik POLD1 PV'leri son derece nadirdir. POLE ve POLD1 mutasyonları, DNA polimerazın "proofreading" (düzeltme) mekanizmasındaki bozukluklarla ilişkilidir ve bu mutasyonlar yüksek TMB'ye yol açar. POLE/POLD1 PV'leri, tek gen analizleri (ör. PCR veya Sanger dizileme) ile tespit edilebilir. POLE/POLD1 PV'lerini taşıyan KRK hastaları, muhtemelen hatalı düzeltme okuma işlevi sonucunda üretilen çok sayıda neoantijenin tetiklediği bağışıklık yanıtları nedeniyle daha iyi bir prognoza sahiptir. Benzer şekilde, bu hastalar immün kontrol noktası inhibitör tedavisine de iyi yanıt verir. TMB >> 10 ve POLE mutasyonu olan hastalar immünkontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilebilir.

MSI-H tümörlerde en yaygın görülen mutasyon, çerçeve kayması (frameshift) sonucu oluşan delesyon mutasyonlarıdır. Buna karşın, POLE-mutant tümörlerde en sık rastlanan mutasyon tipi, anlamlı değişikliklere yol açan (missense) mutasyonlardır. dMMR/MSI-H veya POLE mutasyonları bulunan tümörler genellikle yüksek TMB sergiler. (46) MSI-H, genellikle 10–100 mutasyon/Mb aralığında sınırlı kalırken, POLE/POLD1 mutasyonları ile ilişkili TMB, 100 mutasyon/Mb'yi aşabilir. Bu durum, ultra-yüksek mutasyon yükü olarak adlandırılır ve MSS ile ilişkilidir. Hata onarım yeteneğinin kaybı ile replikasyon polimeraz düzeltme yeteneğinin kaybının bir araya gelmesi, tam replikasyon onarımında kusurlara yol açabilir ve bu durum, MSS ile ilişkili ultra-yüksek mutasyon yüküne neden olabilir.(47) Bununla birlikte, tüm POLE/POLD1 mutasyonları MSS ile ilişkili değildir. TheCancerGenome Atlas (TCGA), POLE mutasyonu ve MSI'yi moleküler sınıflandırmada iki önemli gösterge olarak kabul etmektedir ve birçok çalışma bu görüşleri doğrulamıştır. Endometriyal kanser (EC) üzerine yapılan bir çalışmada, POLE mutasyonu ve MSI, iki bağımsız gösterge olarak

değerlendirilmiş ve sırasıyla ultra-yüksek mutasyon fenotipi ve güçlü mutasyon fenotipi olarak sınıflandırılmıştır(48). KRK ise, POLE-mutant tümörleri ve MSI tümörlerini güçlü mutasyon fenotipleri olarak sınıflandırmıştır.(48)

CAR-T (ChimericAntigen Receptor-T) Hücreleri ileİmmunoterapi: CAR-Thücre tedavisi, hastanın T hücrelerinin çıkarılmasını ve bu hücrelerin, kanser hücrelerini tanıyan kimerik antijen reseptörlerini (CAR) eksprese edecek şekilde genetik olarak modifiye edilmesini içerir. Modifiye edilmiş T hücreleri, "adoptif hücre transferi" olarak adlandırılan bir süreçle hastaya geri infüze edilir. Mühendislik ürünü T hücreleri kan dolaşımında dolaşır ve antijen eksprese eden kanser hücrelerini etkili bir şekilde hedef alır.(49) Gündemdeki yeni bir konu, sağlıklı donörlerden alınan T hücrelerinin kullanımınıdır. Ancak, bu durum, alıcının bağışıklık sisteminin donör hücreyi yabancı olarak tanıması nedeniyle greft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi ciddi toksisitelerle sonuçlanabilir ve bu da klinik kullanımını kısıtlamaktadır. CRISPR/Cas9 sistemi kullanımındaki son gelişmeler, bu sınırlamayı aşmak için bir çözüm sağlayabilir. CRISPR/Cas9 aracılığıyla donör T hücrelerinden T hücre reseptörünün (TCR) çıkarılması, allojenik transplantın neden olduğu toksisiteyi önler ve bu yaklaşım, prelinik çalışmalarda belirgin bir başarı sağlamıştır.(50) CAR T-hücre tedavisi, belirli hematolojik malignitelerin tedavisinde başarılı olmuş olsa da, solid tümörlerde etkinliği daha düşüktür ve yanıt oranı yalnızca %9'dur.(51) Bu durum, KRK gibi solid tümörlerde, kanserli olmayan hücrelerde eksprese edilmeyen, ancak solid tümörlerde uniform ve güçlü bir şekilde eksprese edilen uygun bir hedef antijenin eksikliğinden kaynaklanmaktadır.(51) Şu anda, ileri evreKRK için CAR T-hücre tedavisinin veya adoptif hücre transferinin etkinliğini araştıran faz III klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak, erken faz klinik çalışmalar ve prelinik veriler, CAR T-hücre

tedavisinin optimize edilmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir. Faz I bir çalışmada, tümörle ilişkili glikoprotein (TAG)-72'yi hedef olarak kullanan CAR T-hücrelerinin transferi başarı sağlamış, ancak hücrelerin sınırlı süreyle kalıcılık gösterdiği bildirilmiştir.(52)

REFERANSLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama*. 2021;325(7):669-85.
3. Zhou H, Liu Z, Wang Y, Wen X, Amador EH, Yuan L, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):70.
4. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:2860-8.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25:iii1-iii9.
6. Vera R, Alonso V, Gállego J, González E, Guillén-Ponce C, Pericay C, et al. Current controversies in the management of metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76:659-77.
7. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic

- colorectal cancer. New England journal of medicine. 2004;350(23):2335-42.
9. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1346-55.
 10. Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on targeted therapy and immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cells*. 2024;13(3):245.
 11. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*. 2015;21(11):1350-6.
 12. Wong AH, Ma B, Lui RN. New developments in targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15:17588359221148540.
 13. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010;7(3):153-62.
 14. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bulletin du cancer*. 2017;104(1):42-51.
 15. Yuan J, Li J, Gao C, Jiang C, Xiang Z, Wu J. Immunotherapies catering to the unmet medical need of cold colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1022190.
 16. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer:

- rationale, challenges and potential. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(6):361-75.
17. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. *Computational and structural biotechnology journal*. 2019;17:661-74.
 18. Vanmeerbeek I, Sprooten J, De Ruyscher D, Tejpar S, Vandenberghe P, Fucikova J, et al. Trial watch: chemotherapy-induced immunogenic cell death in immuno-oncology. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1703449.
 19. Fumet J-D, Isambert N, Hervieu A, Zanetta S, Guion J-F, Hennequin A, et al. Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MEDI4736)(anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO open*. 2018;3(4):e000375.
 20. Stein A, Simnica D, Schultheiß C, Scholz R, Tintelnot J, Gökkurt E, et al. PD-L1 targeting and subclonal immune escape mediated by PD-L1 mutations in metastatic colorectal cancer. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2021;9(7).
 21. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(18):2053-61.
 22. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *The lancet oncology*. 2009;10(7):718-26.

23. Segal NH, Cercek A, Ku G, Wu AJ, Rimner A, Khalil DN, et al. Phase II single-arm study of durvalumab and tremelimumab with concurrent radiotherapy in patients with mismatch repair–proficient metastatic colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(8):2200-8.
24. Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer. *Frontiers in immunology*. 2020;11:369.
25. Schrock A, Ouyang C, Sandhu J, Sokol E, Jin D, Ross J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(7):1096-103.
26. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer cell international*. 2020;20:1-13.
27. Myint ZW, Goel G. Role of modern immunotherapy in gastrointestinal malignancies: a review of current clinical progress. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10:1-12.
28. Wang J, Yuan R, Song W, Sun J, Liu D, Li Z. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and tumor-site immune modulation therapy: the historical perspective. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10:1-8.
29. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti–PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2443-54.
30. Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cell intrinsic mechanisms of T-cell inhibition and application to

- cancer therapy. Immunological reviews. 2008;224(1):141-65.
31. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA, Bergerhoff K, Arce F, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(9):1695-710.
 32. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2509-20.
 33. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2207-18.
 34. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):665-77.
 35. Sawayama H, Miyamoto Y, Ogawa K, Yoshida N, Baba H. Investigation of colorectal cancer in accordance with consensus molecular subtype classification. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020;4(5):528-39.
 36. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(25):2363-76.

37. Lenz H-J, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(2):161-70.
38. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):876-87.
39. Wang F, He M-M, Yao Y-C, Zhao X, Wang Z-Q, Jin Y, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis. *Cell Reports Medicine*. 2021;2(9).
40. Motta R, Cabezas-Camarero S, Torres-Mattos C, Riquelme A, Calle A, Figueroa A, et al. Immunotherapy in microsatellite instability metastatic colorectal cancer: Current status and future perspectives. *Journal of clinical and translational research*. 2021;7(4):511.
41. Weng J, Li S, Zhu Z, Liu Q, Zhang R, Yang Y, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. *Journal of hematology & oncology*. 2022;15(1):95.
42. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The lancet oncology*. 2017;18(9):1182-91.

43. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair–deficient/microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(8):773-9.
44. André T, Elez E, Lenz H-J, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2025.
45. Eng C, Kim TW, Bendell J, Argilés G, Tebbutt NC, Di Bartolomeo M, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *The lancet oncology*. 2019;20(6):849-61.
46. Hwang HS, Kim D, Choi J. Distinct mutational profile and immune microenvironment in microsatellite-unstable and POLE-mutated tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(10):e002797.
47. Chung J, Maruvka YE, Sudhaman S, Kelly J, Haradhvala NJ, Bianchi V, et al. DNA polymerase and mismatch repair exert distinct microsatellite instability signatures in normal and malignant human cells. *Cancer discovery*. 2021;11(5):1176-91.
48. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022;41(1).

49. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(24):10024-8.
50. Razeghian E, Nasution MK, Rahman HS, Gardanova ZR, Abdelbasset WK, Aravindhana S, et al. A deep insight into CRISPR/Cas9 application in CAR-T cell-based tumor immunotherapies. *Stem cell research & therapy*. 2021;12:1-17.
51. Hou B, Tang Y, Li W, Zeng Q, Chang D. Efficiency of CAR-T therapy for treatment of solid tumor in clinical trials: a meta-analysis. *Disease markers*. 2019;2019(1):3425291.
52. Hege KM, Bergsland EK, Fisher GA, Nemunaitis JJ, Warren RS, McArthur JG, et al. Safety, tumor trafficking and immunogenicity of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells specific for TAG-72 in colorectal cancer. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2017;5:1-14.

AKADEMİK PERSPEKTİFTEN

TIBBİ ONKOLOJİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com