

DERLEME

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

Süreyya SARIHAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ile birçok kanser türünde yanıt, yanıt süresi ve sağkalım açısından etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir. Yanıt oranları %20 olup dirençli hastalarda immünoterapi ile sinerjik etki yaratan yeni tedavilere gereksinim vardır. Radyoterapi ile tümör hücrelerinden salınan antijenik uyarı tümörün bağışıklık sistemi tarafından daha kolay tanınmasını sağlayarak immünoterapinin tamamlayıcısı olabilir. Radyoterapinin, ışınlanan hedef dışındaki metastazlar üzerindeki sistemik etkisi "abscopal" etki olarak tanımlanmış olup immüno-radyoterapinin temel amacı "abscopal" etkiyi uyandırmaktır. İmmüno-radyoterapinin yanıt ve sağkalıma anlamlı katkısı öncelikle malign melanom ve akciğer kanserlerinde gösterilmiş olup diğer solid tümörlerde de gelecek vaat eden önemli bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: İmmünoterapi. Radyoterapi. Kombine model tedavi. Abscopal etki.

Immunotherapy and Radiotherapy Combination

ABSTRACT

Immunotherapy is a treatment proven to be effective in terms of response, duration of response and survival in many types of cancer by strengthening the immune system. The response rates are 20%, and new treatments that produce synergistic effect with immunotherapy are needed in resistant patients. Antigenic stimulation released from tumor cells with radiotherapy can complement immunotherapy by making the tumor more easily recognized by the immune system. The systemic effect of radiotherapy on metastases other than the irradiated target is defined as "abscopal" effect and the main purpose of immuno-radiotherapy is to evoke the "abscopal" effect. The significant contribution of immuno-radiotherapy to response and survival has been shown primarily in malignant melanoma and lung cancers, and is seen as a promising treatment method in other solid tumors as well.

Key Words: Immunotherapy. Radiotherapy. Combined modality therapy. Abscopal effect.

İmmünoterapi (IT) bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ile birçok kanser türünde yanıt, yanıt süresi ve sağkalım açısından etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir^{1,2}. Klinikte ilk olarak, 2011 yılında metastatik malign melanomlu (MM) olgularda sitotoksik T lenfosit-ilişkin protein 4 (CTLA-4) antikorunu ipilimumab onaylanmış, daha sonra birçok kanser türünde programlanmış hücre ölüm reseptör (PD-1/PD-L1) inhibitörleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır.

Günümüzde kullanılan kanser immünoterapileri aşağıda sıralanmaktadır:

1. Nonspesifik IT- bağışıklık sistemini aktive eden proteinler (IL-2, INF- α , BCG aşısı, dendritik hücre uyarıcı GM-CSF) yoluyla etkili olur.
2. Monoklonal (hedefe yönelik) antikorlar -immün sistemin daha önce tanıyamadığı kanser hücrelerinin tanınmasını sağlar (trastuzumab, bevacizumab, verituximab, vb)
3. İmmün "checkpoint" inhibitörleri (ICI)- bağışıklık sistemi fren mekanizmalarını serbest bırakırlar (anti CTLA4: ipilimumab, tremelimumab, PD-1 inhibitörleri: pembrolizumab, nivolumab, cepilimumab, PD-L1 inhibitörleri: atezolizumab, avelumab, durvalumab).
4. Kanser aşılari- koruyucu (Hep-B, HPV) ve tedavi edici (Spiluecel-T, PSA-TRICOM, T-Vec, OncoVEX, Cimavax-EGF) aşı kullanımı.
5. Adoptif hücreselel IT (genetik modifikasyon)- tümör infiltrate edici lenfosit (TIL), sitokinle indüklenmiş öldürücü hücre (CIK), dendritik hücre-sitokinle indüklenmiş öldürücü hücre (DC-CIK), kimerik

Geliş Tarihi: 29.Mart.2020
Kabul Tarihi: 17.Haziran.2020

Dr. Süreyya SARIHAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 623 94 50
E-posta: ssarihan@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Süreyya SARIHAN: 0000-0003-4816-5798

antijen reseptörü-T hücre tedavisi (CAR-T), modifiye T hücre, modifiye doğal öldürücü (NK) hücre tedavileri.

6. Diğer yöntemler: fotoimmunoterapi, hipertermi, kombine tedaviler.

İmmünoterapi İle Tedavi Sonuçları Nasıl Değişti?

2011 yılında başlatılan KEYNOTE-001 çalışması, progresif lokal ileri veya metastatik evre MM ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda tek ajan pembrolizumabın tolerabilite ve etkinliğini değerlendiren ilk prospektif çalışmadır³.

A) Refrakter/Metastatik evre

Metastatik MM'lu olgularda kemoterapi (KT) ve biyo-KT'yi karşılaştıran randomize bir çalışmada ortalama genel sağkalım (GSK) 9 vs 12 ay bildirilmektedir⁴. KEYNOTE-001 çalışması ile önceki tedavilere refrakter veya tedavisiz 655 evre (E) III/IV MM'lu olguda progresyon veya toksisite gelişinceye dek ortalama 5,6 ay pembrolizumab uygulanmıştır⁵. Tüm olgular için ortalama ve 5 yıllık GSK sırasıyla 24 ay, %34 iken ilk hat IT uygulananlarda sırasıyla 39 ay ve %41 olarak bildirilmiştir. Grad (G) 3-4 yan etki %17, tedaviyi bırakma oranı %8 olmuştur. BRAF "wild" tip EIII-IV MM'lu olgularda ilk basamakta nivolumab veya dacarbazin'in karşılaştırıldığı CHECKMATE 066 çalışmasında %43 objektif yanıt ve %15 oranında G3-4 yan etki ile (vs %18) ortalama ve 3 yıllık GSK, nivolumab lehine artmıştır (37 ay, %51 vs 11 ay, %22)⁶.

Metastatik KHDAK'li olgularda 5 yıllık GSK oranı %5,5 olarak bildirilmektedir⁷. KEYNOTE-001 çalışması ile 550 lokal ileri/metastatik KHDAK'li olguda pembrolizumab ile 5 yıllık GSK, önceki tedavilere refrakter olgularda %15, tedavisiz olgularda %23 bulunmuş olup G3-5 yan etki oranı %13'tür⁸.

B) Lokal ileri evre

Yüksek riskli EIII MM'lu olgularda postoperatif INF- α ile 5 yıl sağkalımda < %4 fayda (olaysız sağkalım %38 vs %34, GSK %49 vs %46) sağlanmıştır⁷.

EORTC 18071 çalışmasında yüksek riskli EIII 951 MM'lu olgu 3 yıl boyunca adjuvan ipilimumab ve plasebo kollarına randomize edilmiştir⁹. İpilimumab kolunda 3 yıl yinelemesiz sağkalım (RFS) artmış (%46 vs %35), G3-4 gastrointestinal yan etki %16 (vs < %1), ilk 4 kürde tedaviyi bırakma oranı %39 bulunmuştur. Çalışmanın 2019 güncellenmesinde 7 yıl GSK için ipilimumab lehine %8,7 fayda (%60 vs %51) bildirilmiştir¹⁰. KEYNOTE-054 çalışmasında EIII 1019 olgu için, 1 yıl pembrolizumab koluna

randomize edilenlerde plasebo koluna göre 1 yıl RFS'nin (%75 vs %61) ve yan etkinin anlamlı olarak arttığı (%37 vs %9) ve yan etki varlığında RFS'nin daha iyi olduğu gösterilmiştir¹¹. CHECKMATE-238 randomize çalışmasında ise adjuvan nivolumab, G3-4 yan etki (%14 vs %46) ve 1 yıllık RFS (%70 vs %61) açısından ipilimumab koluna üstün bulunmuştur¹².

Lokal ileri evre KHDAK'li olgularda standart tedavi eşzamanlı kemo-radyoterapi (kemo-RT) olup 5 yıllık GSK oranı %33'tür⁷. Eşzamanlı kemo-RT'ye konsolidasyon KT veya eşzamanlı ve konsolidasyon "cetuximab" eklenmesi ile GSK farkı gösterilememiştir^{13,14}. Güncel PACIFIC çalışmasında 713 EIII KHDAK'li olguda eşzamanlı kemo-RT sonrası adjuvan durvalumab ve plasebo tedavileri karşılaştırılmıştır¹⁵. Ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) 17 ay vs 6 ay, yanıt %28 vs %16, G3-4 yan etki %30 vs %26 olup RTOG 0617 çalışması ile karşılaştırıldığında 2 yıllık PFS'nin PACIFIC çalışması lehine arttığı bildirilmiştir (%31 vs %49)¹⁶.

Yukarıdaki çalışma sonuçları standart tedaviye göre IT'nin daha etkin bir tedavi olduğunu vurgulamakla birlikte birçok tümör IT'ye direnç göstermektedir¹⁷. IT ile sinerjik etki yaratan yeni tedavilere gereksinim vardır. Kemoterapi ve RT gibi tedaviler ile tümör hücrelerinden salınan antijenik uyarı, tümörün bağışıklık sistemi tarafından daha kolay tanınmasını sağlayarak IT'nin tamamlayıcısı olabilir.

İmmünoterapi ve RT Kombinasyonu Nasıl Etki Eder?

Radyasyon immun sistemi farklı yollarla etkilemektedir¹⁷⁻¹⁹. Düşük mutasyon yükü ve az sayıda TIL içeren fonksiyonel olarak immunolojik "soğuk" tümörleri "sıcak" tümör haline getirir²⁰.

- 1- Tümör antijen ekspresyonunu artırır (hücre yüzeyinde "MHC class I" ekspresyonu, GM-CSF sekresyonu uyarısı). Radyasyon hasarı ile ilişkili moleküllerin (kalretikülün, ATP, "C-type lectin receptor", "mobility group box 1 protein") salınımı artar ve dendritik hücre olgunlaşmasına yol açar.
- 2- Lokal RT, CD45+ hücrelerinin tümör içine alınımından sorumlu kemokin üretimini artırır. Reaktif oksijen türleri, IL-1 β , TNF, TGF β , IFN- γ ve FGF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak antijen spesifik yanıtı ve T hücrelerinin tümör mikroçevresine kemotaksisini sağlar. Dendritik hücreler yoluyla çapraz antijen sunumunu artırır. Yüksek doz RT, reguler T hücrelerinin (CD4+, Treg) immun supresif etkisini inhibe eder
- 3- CD8+ T hücre artışı ve stromada "myeloid derived suppressor cell" (MDSC) kaybı yolu ile tümör immunosupresif mikroçevresini değiştirerek tam yanıt (TY) ve süresini artırır.

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

- 4- Radyasyon in-situ aşısı gibi davranır. T hücrelerinin radyasyonun ürettiği bağışıklık tepkisi belleğine sahip oldukları gösterilmiştir.
- 5- Radyasyon, TIL sayı ve fonksiyonunda artışla birlikte PD- L1 blokajı direncinin üstesinden gelir.
- 6- Radyasyonun “abscopal” etkiyi uyarması, pre-klinik, olgu sunumu ve klinik çalışmalarla gözlenmiştir.

Preklinik çalışmalar:

Lokal RT'nin bağışıklık uyarıcı etkilerine rağmen, “abscopal” etki az görülmekte olup radyasyonun tümörü tamamen ortadan kaldırmak için yeterince güçlü bir adaptif bağışıklık tepkisi oluşturmadığını göstermektedir.

Preklinik çalışmalarda farklı IT ajanları ile RT kombinasyonlarının sinerjistik etkileri bildirilmiştir. Metastazlı olgularda TNF ile RT kombinasyonu daha iyi lokal kontrol (LK) sağlamıştır²¹. Metastatik akciğer kanseri deneysel modelinde anti PD-1 ve RT kombinasyonu ile hem primer ışınlanmış tümör hem de ışınlanmamış metastatik tümörlerin büyümesinin azaldığı gösterilmiştir²². Radyasyona karşı kazanılmış direncin, PD- L1 blokerlerinin eşzamanlı uygulanmasıyla aşıldığı bildirilmektedir^{23,24}. Fare glioma modelinde lokal RT ile kombine verildiğinde ışınlanmış tümör hücrelerinin tanınması ile NK-2 D CAR-T hücrelerinin tümör içine girişinin arttığı ve sinerjistik aktivite gösterdiği vurgulanmaktadır²⁵.

Preklinik çalışmalar ile kombine tedavinin tümör-spesifik bellek bağışıklık yanıtı oluşturarak TY'ı artırdığı ve tümör büyümesinin inhibe edildiği gösterilmiştir.

Klinik çalışmaların ilk sonuçları:

İmmüno-RT çalışmalarının çoğu retrospektif veya az hasta sayılı prospektif çalışmalardır¹⁷.

Silk ve ark. beyin metastazlı 70 MM'lu olguda tüm beyin RT veya stereotaktik radyocerrahi (WBRT/SRS) ± ipilimumab ile IT lehine yanıt (%40 vs %9) ve GSK (18 vs 5 ay) faydası bildirmektedir²⁶. Retrospektif bir çalışmada MM ve beyin metastazlı 11 olgu (23 lezyon) için objektif yanıt (OY); SRS ile %22 iken eşzamanlı SRS ve pembrolizumab ile %70 bildirilmiştir²⁷. Faz I KEYNOTE-001 çalışmasında, pembrolizumab alan progresif lokal ileri/metastatik KHDAK'li olgularda daha önce RT almış olanlarda almayanlara göre GSK artmış (10.7 vs 5.3 ay) ancak tedavi ile ilişkili akciğer toksisitesi de artmıştır (%13 vs %1)²⁸.

Kombine tedavi ile fayda görülmeyen çalışmalar da vardır. CA184-043 çalışmasında kastrasyon ve dosetaksel tedavisine dirençli prostat kanserli 799 olgu, en az 1 kemik metastazına 8 Gy/1 fraksiyon (fx) aldıktan sonra ipilimumab ve plasebo kollarına randomize edilmiştir²⁹. İpilimumab kolunda artmış

toksinite (G3-4 %26 vs %3) ile birlikte GSK açısından fark gösterilememiştir (11 vs 10 ay). Beyin metastazlı MM'lu olguları içeren diğer iki çalışmada da SRS ± ipilimumab ile LK ve GSK açısından fark bulunamamıştır^{30,31}. Bu çalışmalarda supresör T hücre yanıt inhibisyonu veya bağışıklık yetkinliğinin daha az, inhibitör T hücre yanıtının daha fazla olduğu veya seçim yanılıgısı olabileceği düşünülmektedir.

İmmünoterapi Alanlarda Sağkalıma RT'nin Katkısı Nedir?

ICI ile yanıt oranı %20 olup çoğu hasta tedaviye dirençlidir¹⁷. Malign melanomlu olgularda primer direnç %60, kazanılmış direnç 21 ayda %25 olarak bildirilmektedir³². Bu olgularda RT ile tümör mikroçevresinin dönüştürülmesi, neoantijen oluşumunun artırılması ve CD8+ T hücrelerinin aktive edilmesi yoluyla sistemik yanıtın artırılması mümkün olup primer ve kazanılmış direncin üstesinden geldiği gösterilmiştir³³.

“Abscopal” Etki

Radyoterapinin, RT alanı dışındaki tümör hücrelerinde yaptığı sistemik etkiye “abscopal” etki denir. “Abscopal” etki Latince “ab scopus”dan gelir, ışınlanan hedeften uzaktaki metastazların gerilemesi demektir. İlk olarak 1953'te Mole tarafından gösterilmiştir³⁴. Işınlanan tümör çevresinde efektör T hücre fonksiyonu, sitokin salınımı ve MDSC delesyonunu içeren hücrel “feedback” mekanizmasının sonucudur.

İmmüno-RT'nin temel amacı, “abscopal” etkiyi uyardırmak olup klinik çalışmalarda %10-27 oranında bildirilmektedir¹⁷. Kombinasyon tedavisi ile uyarılan güçlü bir sistemik bağışıklık tepkisi, RT tarafından hedeflenen ve hedeflenmeyen bölgelerdeki tümörlerin büyümesini inhibe ettiğinde, bir “abscopal” etki meydana gelmiştir. “Abscopal” etki, kısmi veya TY şeklinde olabilir ve kombine tedavi ile TY artar³⁵. “Abscopal” yanıt öncelikle CD8+ hücreleri ile ilişkili olup en yüksek CD8+ infiltrasyon skoru, akciğer adenokarsinomu, MM ve renal hücreli karsinomda (RCC) gösterilmiştir. Yüksek T hücre infiltrasyon skoruna sahip diğer tümörler; baş-boyun skuamöz hücreli karsinom (SCC), serviks ve kolo-rektal kanserler, akciğer SCC olup immüno-RT ile abscopal yanıt daha olasıdır.

İpilimumab tedavisi altında iken paraspinal kitlesi progrese olan ve yeni dalak metastazları gelişen MM'lu bir olguda paraspinal kitleye 28,5 Gy/3 fx stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) verildiğinde diğer lezyonlarda “abscopal” etki bildirilmiştir³⁶. Kropp ve ark. ipilimumab tedavisinde iken progrese olan 16 MM'lu olguda primer veya uzak metastazlara hipofraksiyone RT uygulamıştır³⁷. Bu çalışmada 2

yıllık LK, hastalık kontrolü ve GSK sırasıyla %60, %44 ve %61 bulunmuş, ayrıca immun tedavisiz progresyonsuz durumun RT alanlarda anlamlı olarak uzadığı gösterilmiştir (19 vs 5 ay). Golden ve ark. metastatik solid tümörlü 45 hastada bir metastatik bölgeye eşzamanlı RT (35 Gy/10 fx) ve GM-CSF (125 µg/m²/gün, 2 hafta) uygulanması ile %27 (11/41) “abscopal” yanıt bildirmiştir³⁸. Bu çalışmada PET/BT ile lezyonun en uzun çapında en az %30 yanıt olması “abscopal” etki olarak kabul edilmiştir. Hiniker ve ark. metastatik MM’lu 22 olguda ipilimumab sonrası 5 gün içinde uygulanan palyatif RT ile ortanca 55 haftada %50 klinik fayda (objektif ve stabil yanıt) ve %14 TY bildirmiştir³⁹. Öte taraftan tek başına ipilimumab kullanımı ile TY oranı %1,5 bildirilmektedir⁴⁰. Koller ve ark. ipilimumab ± RT alan 101 metastatik MM’lu olguda toksisitede artış olmaksızın, ortanca GSK (19 vs 10 ay), TY (%26 vs %6.5) ve OY’ın (%37 vs %19) anlamlı olarak arttığını göstermiştir⁴¹. Tang ve ark.’nın faz I çalışmasında karaciğer ve akciğer metastazlarına eşzamanlı veya ardışık 50 Gy/4 fx SBRT ile birlikte ipilimumab alan 31 hastanın %10’unda RT alanı dışında parsiyel yanıt ve %23 klinik fayda (parsiyel ve stabil yanıtın ≥ 6 ay devam etmesi) gösterilmiştir⁴². Uygulanan IT ajanına bağlı olarak daha fazla “abscopal” etki görülebilir. Chen ve ark. metastatik akciğer kanserli 33 olguda SBRT ve PD-1 inhibitörü tedavisi ile SBRT ve anti CTLA-4 tedavisine göre “abscopal” yanıt (%37 vs %24), tüm yanıt (%56 vs %24), 1 yıllık PFS (%80 vs %31) ve GSK’nın (%80 vs %47) arttığını bildirmektedir⁴³.

Yukarıdaki çalışmalara dayanarak IT’ye RT eklenmesinin hastalık kontrolü ve sağkalım üzerinde anlamlı katkısı olduğu anlaşılmaktadır. Ancak çalışmalar az sayıda hasta içermekte olup immuno-RT’nin klinikte yaygın kullanımı için yanıtlanması gereken birçok soru vardır.

Immuno-RT Uygulamalarında Yanıtlanması Gereken Sorular

A) RT doz ve fraksiyonasyon seçimi

IT ile çeşitli doz ve fraksiyonda RT kombinasyonları denenmiştir⁴⁴.

Düşük gradlı B hücre lenfomalı bir olguda 4 Gy/2 fx ve Toll-like reseptör-9 agonist enjeksiyonu ile “abscopal” etki gözlenmiştir⁴⁵. Rosenberg ve ark. metastatik MM’lu 93 olguda KT, KT + 2 Gy tüm vücut ışınlanması (TBI) veya KT + 12 Gy TBI tedavilerini karşılaştırmıştır⁴⁶. TBI öncesi TIL ve IL-2 ile adoptif IT uygulanmıştır. Yanıtın KT + 12 Gy TBI lehine arttığı gözlenmiştir (OY %49, %52, %72 ve TY %12, %20 ve %40).

Neoadjuvan kemo-RT (45-50,4 Gy/1,8-2 Gy) alan 62 rektal kanserli olguda CD8 + ve CD4 + TIL değerlerinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir⁴⁷. PACIFIC

çalışmasında, konvansiyonel kemo-RT ve durvalumab ile anlamlı PFS artışı (17 vs 6 ay) görülmesi günlük düşük doz RT rejimleri ile de immun yanıtın artabileceğini vurgulamaktadır¹⁵. Cushman ve ark. bu sonucu mikroskobik “abscopal” etki olarak tanımlamışken, Liu ve ark. bunun bir “abscopal” etki mi yoksa kemo-RT’nin immun sistem üzerinde geçici baskılayıcı etkisine mi bağlı olduğu konusunda yeni bilgilere gereksinim olduğunu vurgulamaktadır^{48,55}.

Stereotaktik RT, vasküler hasar yanında antitümör immunitiyi de artırarak sekonder hücre ölümü yoluyla tümör eradikasyonunu artırmaktadır⁴⁹. IT ile tek doz 8-25 Gy RT uygulanmasının primer ve uzak tümörler üzerinde sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir⁵⁰. Filatenkov ve ark. kolon kanserli fare deneyinde tek doz 30 Gy RT ile MDSC sayısının azaldığını ve CD8+ T hücre sayısının arttığını gözlemişlerdir⁵¹. Öte taraftan meme kanserli fare deneyinde CTLA-4 antikoru ile üç farklı RT rejimi kombine edilmiş (20 Gy/1 fx, 24 Gy/3 fx, 30 Gy/5 fx) ve en yüksek etkinlik 8 Gy x 3 fx ile elde edilmiştir⁵². Schaeve ve ark.’nın melanom modelinde 15 Gy RT, 1-2-3 veya 5 fx ile verilmiş ve en iyi antijen spesifik T hücre yanıtı 7,5 Gy x 2 fx ile elde edilmiştir⁵³. Marconi ve ark. prelinik çalışmalarda “abscopal” etkinin biyolojik efektif dozla ilişkili olduğunu bildirmektedir⁵⁴.

Radyoterapi, hücre içi sinyal ağı yolu ile immun sistemi aşağı veya yukarı regüle edebilmektedir^{18,48}. >12-18 Gy/1 fx ile bir DNA ekzoonukleaz olan Trex1 aktive olurken 3-5 fx ile oluşmadığı gösterilmiştir. Trex1 sitozolik DNA’yı azaltarak CD8+ aktivitesini ve immun etkiyi azaltır. Fraksiyone SBRT ile “abscopal” etki, sitozolik DNA birikimi, STING sinyal yolu ile dendritik hücre ve CD8+ hücre aktivasyonu olması ile ilişkilendirilmiş olup “abscopal” etki daha fazla görülmektedir.

İnsanlarda RT’nin konakçı bağışıklık yanıtı ile etkileşimi daha karmaşıktır. Yukarıdaki çalışmalara dayanarak SBRT’nin immun yanıtı başlatmada daha etkili olduğu düşünülmekte ve IT ile kombine tedavide SBRT kullanılması önerilmektedir.

B) RT’de hedef alan ve volüm seçimi

Tümör yükünün artması ile IT etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir⁵⁵. Çoklu metastaz bölgelerine RT uygulanması antijen sunumu ve immun yanıtı artırır da, 4-10 metastaza SBRT uygulamak hem tedavi süresinin uzaması hem de toksisite açısından riskli bulunmaktadır⁴⁸. SBRT uygulaması keskin hedef doğruluğu, pozisyon ve hareket kontrolü gerektiren bir tedavi olup anatomik yerleşim ve riskli organlar nedeniyle ≤ 5 cm lezyonlarda ve kısıtlı hastada uygulanabilmektedir. Birçok çalışma tedavi volümü ve emniyeti açısından eşzamanlı uygulamalarda en fazla 3 metastazın ışınlanmasını önermektedir⁵⁶. Luke ve ark.’nın faz I çalışmasında metastatik solid tümörlü 68 olgu, pembrolizumab ve birden fazla bölgeye SBRT almış-

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

tır⁵⁷. Metastaz volümü > 65 cc olanlarda parsiyel SBRT uygulanmış olup tüm volüm ışınlananlar ile 3 aylık LK açısından fark gösterilememiştir. Bu çalışma az sayıda hasta içermekte olup gruplar arasında başlangıç tümör yükü farklı ve izlem süresi kısadır. Hedef volüm etkisi randomize çalışmalar ile araştırılmalıdır.

“Abscopal” etki miyelosupresyon derecesi, nötrofil/lenfosit oranı ve önce kemo-RT maruziyeti olup olmamasına bağlıdır³⁸. Kemoterapiye bağlı lenfopeni, kemik iliği tümör infiltrasyonu veya uzamış RT rejimlerinin efektör ve hafıza hücrelerini azaltmasına bağlı olarak daha az “abscopal” etki görüldüğü ve sağkalımın azaldığı bildirilmektedir. T hücreleri oldukça radyoduyarlı olup D90, 0,5 Gy bildirilmiştir⁵⁸. Daha fazla tümör yükü ve daha büyük tedavi alanı, daha fazla T hücre azalmasına yol açar. Küçük tedavi alanları, hipofx RT rejimleri ve kısa tedavi süresi lenfopeniyi azaltarak immün yanıtı artırabilir³⁵.

“Daha büyük hedef volümün ışınlanması, daha fazla immün yanıt sağlar mı yoksa daha az yan etki ile parsiyel ışınlama yeterli olacak mı?” sorularının yanıtı henüz bilinmemektedir. Çoklu metastazı olan olgularda RT hedef ve volümü dikkatle değerlendirilmelidir.

Kanser hücrelerinde radyasyon doz depolanmasını artıran nanopartiküller, tümör/stroma oranı, hasta ve tümör heterojenitesi, farklı genetik profil, T hücre reseptör durumu ve neoantijenlerin varlığı ile ilişkin birçok araştırma devam etmektedir⁴⁸.

Kombine Tedavide RT Zamanlaması ve İmmünoterapi Ajanları

İmmüno-RT tedavisinde RT zamanı ve sırasının önemi araştırılmıştır^{17,58}.

1- Önce IT ardından RT:

İmmünoterapinin etki yaratması ve ışınlama sırasında daha fazla TIL infiltrasyonu sağlamak için IT, RT’den önce verilir.

Grimaldi ve ark. ipilimumab ile progresse metastatik MM’lu 21 olguda kranyal veya ekstrakranyal metastaza RT uygulamıştır⁵⁹. “Abscopal” etkinin ortanca 1 ayda (1-4) %52 olguda ve özellikle lokal yanıtı (%62) olanlarda daha fazla görüldüğü (%85) ve bunlarda GSK’ın daha uzun olduğu bildirilmiştir (22 vs 8 ay). Hiniker ve ark. ipilimumab başladıktan sonra 5 gün içinde 1-2 metastazına RT alan %50 olguda (11/22) klinik yarar göstermiştir³⁹. İki kür ipilimumab sonrası gelişen karaciğer metastazına 54 Gy/3 fx RT ve ardından 2 kür ipilimumab verilen MM’lu bir hastada TY ve uzun süreli klinik fayda gösterilmiştir⁶⁰. Bir başka çalışmada ise metastatik solid tümörlü ve anti PD-1 tedavisi ile progresse olanlarda RT ile %17 “abscopal” etki ve 3/18 olguda lokal yanıt gözlenmiştir⁶¹.

2- Önce RT ardından IT:

Önce RT verilerek hafif bir radyasyon yanıtı ile immün etki başlatılır ve ardından verilen IT sistemik yanıtı artırabilir.

PACIFIC çalışmasında, EIII KHDAK’li olgularda konsolidasyon durvalumab ile plaseboya göre daha fazla yanıt, daha uzun yanıt süresi ve daha iyi PFS elde edilmiştir¹⁵. KEYNOTE-001 çalışmasında pembrolizumab öncesi RT alan metastatik KHDAK’li hastalarda ortanca PFS ve GSK anlamlı olarak artmıştır²⁸. Fiorica ve ark. progresse metastatik KHDAK’li olgularda nivolumab alanlara göre hipofx RT + nivolumab ile toksisitede fark olmaksızın 1 yıl GSK (%58 vs %27) ve PFS (%58 vs %21) artışı bildirmektedir⁶². Karşıt olarak; PRACTICE çalışmasında metastatik solid tümörlü olgularda IT’den 6 ay önce RT almak immün sistemi olumsuz etkilemiştir (GSK 3,6 vs 12 ay, PFS 1,8 vs 5,2 ay)⁶³.

3- Eşzamanlı immüno-RT:

Eşzamanlı immüno-RT tanımı ± 2-4 hafta olarak bildirilmektedir⁶⁴. Anderson ve ark. eşzamanlı SRS ve pembrolizumab ile tedavi edilen beyin metastazlı, MM’lu 11 olguda (23 lezyon) %35 TY (8/23) ve %35 parsiyel yanıt (8/23) elde etmiştir²⁷. Bir diğer çalışmada inoperabl/ metastatik 15 olguda eşzamanlı durvalumab ve palyatif RT ile alan içi %13 TY, %28 parsiyel yanıt elde edilirken alan dışı “abscopal” yanıt görülmemiştir⁶⁵.

Eşzamanlı immüno-RT ile fark bulunmayan çalışmalar da vardır. Liniker ve ark. önce RT ve anti-PD-1, eşzamanlı immüno-RT veya anti PD-1 ile progresse ve salvaj RT alan 42 metastatik MM’lu olguda yanıt açısından fark gösterememiştir⁶⁶. Ahmed ve ark.’nın retrospektif çalışmasında da nivolumab alan beyin metastazlı MM’lu olgularda, önce, eşzamanlı veya sonra SRS ile GSK ve LK açısından fark bulunamamıştır⁶⁷.

Hangi IT’nin RT ile ne zaman etkileştiği Aliru ve ark. tarafından değerlendirilmiştir⁶⁸. Spiluecel-T tedavisi RT öncesi ve sırasında, anti-CTLA-4 RT öncesi, anti-PD-L1 RT sırasında, CAR-T tedavisi RT’den sonra daha etkin bulunmuştur. Qian ve ark. ise beyin metastazlı MM’lu olgularda, eşzamanlı SRS ve anti CTLA-4 tedavisini yanıt ve GSK açısından ardışık tedaviye üstün bulmuştur (19 vs 9 ay)⁶⁹.

Günümüzde kombinasyon ve tedavi sırasının etkinliğini değerlendiren birçok klinik çalışma devam etmekte olup tedaviye IT ile başlanması ve IT’e dirençli olanlarda salvaj RT uygulanması kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Beyin Metastazında Immuno-RT

Kanserli olgularda hastalık sürecinde %20-40 beyin metastazı görülmektedir⁷⁰. Lokal tedavi yaklaşımı semptomatik ve çapı > 3 cm olanlarda öncelikle cerrahi olup SRS ± WBRT alternatif, noninvaziv bir seçenektir. Tedavi rehberleri inoperabl veya < 4 cm ve 1-4 metastaz olanlarda önce SRS, > 4 metastaz olanlarda WBRT önermektedir⁷. Beyin metastazında, KT, hedeflenmiş ve immun tedavi etkinliği en fazla MM ve akciğer kanserinde araştırılmıştır.

a) Melanom ve beyin metastazı

Kohort çalışmasında, 2753 olguda eşzamanlı veya RT sonrası ilk hat hedeflenmiş tedavi ve IT ile sonuçların dramatik şekilde iyileştiği gösterilmiştir (GSK beyin dışı metastaz olanlarda 10 vs 4 ay, olmayanlarda 56 vs 8 ay)⁷¹. İpilimumab ile asemptomatik olgularda %16, semptomatik olgularda %5 OY ve bir diğer çalışmada ise asemptomatik (5-20 mm) olgularda pembrolizumab ile %22 OY bildirilmiştir^{72,73}. Randomize bir çalışmada asemptomatik (5-30 mm) beyin metastazlı olgularda, nivolumab tedavisine karşın kombine IT (nivolumab + ipilimumab) ile yanıtın arttığı (%46 vs %20), ancak G3-4 yan etkinin de arttığı vurgulanmaktadır (%54 vs %16)⁷⁴. Qian ve ark. ≥ 10 mm ve en az >16 Gy SRS ve ICI alan beyin metastazlı MM'lu olgularda tümörde küçülmenin 1,5 ayda başladığını ve 6 aya dek devam ettiğini, eşzamanlı uygulamanın ardışık tedaviye üstün olduğunu (6 ay; %95 vs %66) ve anti CTLA-4'e göre anti PD-1 ile daha fazla olduğunu (6 ay; %88 vs %71) bildirmektedir⁶⁹. Ahmed ve ark. SRS'den en az 3 ay önce anti-PD-1, anti CTLA-4, kombine BRAF/MEK inhibitörleri, BRAF inhibitörü veya KT alan 96 olguyu karşılaştırmıştır⁷⁵. Bir yıllık LK %83 olup fark yokken 1 yıllık uzak beyin kontrolü (sırasıyla %38, %21, %20, %8 ve %5), PFS (%41, %27, %39, %12 ve %5) ve GSK'ın (%48, %41, %65, %24 ve %10) anti-PD-1 tedavisi alanlarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. ≤ 2 cm ve asemptomatik olgularda ICI ve MRI ile yakın izlem, semptomatik, >2 cm ve ICI/BRAF tedavisi ile progresse olanlarda lokal tedavi önerilmektedir⁷⁰.

b) KHDAAK ve beyin metastazı

KHDAAK'li ve beyin metastazlı olgularda, ALK, ROS1, EGFR pozitifliği sırasıyla %40, %36 ve %40 olarak bildirilmektedir. Mutasyon olmayan asemptomatik beyin metastazlı olgular standart KT ile %30-50 yanıtı olup MR ile izlem önerilebilir^{70,76}. Mutasyon olan, hedeflenmiş tedaviler ile progresse ve tedavi direnci olan asemptomatik beyin metastazlı olgularda 3. jenerasyon osimertinib ve MR ile izlem öncelikli tedavi seçeneği olarak bildirilmektedir⁷⁰.

Tedavi direnci olmayan ve progresse olgularda ise lokal tedavi önerilmektedir.

Gandhi ve ark.nın iki KEYNOTE çalışması analizine göre ilk hat platinli KT ± pembrolizumab ile özellikle non-SCC, asemptomatik ve ≤ 1,5 cm çaplı beyin metastazlı olgularda klinik fayda bildirilmiştir⁷⁷. Golberg ve ark. KT ile progresse, semptomatik ve PD-L1 ≥ %50 olanlarda pembrolizumab ve MR izlemi ile %33 yanıt bildirmiştir⁷³. Metastatik KHDAAK'li 850 olgulu bir çalışmada atezolizumab ve dosetaksel karşılaştırılmıştır⁷⁸. Olguların %14'ü asemptomatik ve daha önce tedavi almış beyin metastazı olup ICI ile yeni metastaz gelişiminde azalma ve GSK artışı görülmüştür (16 vs 12 ay).

Diğer solid tümörlü ve beyin metastazlı olgularda ICI ile yanıt az veya gösterilememiş olup lokal tedavi önceliklidir⁷⁰.

Beyin metastazlı olgularda immuno-RT sıralaması ve yanıt değerlendirilmesi

Cohen-Inbar ve ark.nın 32 olgulu çalışmasında MM'lu olgularda önce ICI almak RFS açısından daha kötü bulunmuş (20 vs 3 ay) iken 1 yıllık radyonekroz (RN) oranı önce ve eşzamanlı SRS alanlarda daha fazla bildirilmiştir (%19 vs %10)⁶⁴. Chen ve ark. önce ve eşzamanlı SRS ve ICI ile tedavi edilenlerde ICI sonrası SRS alanlara göre daha uzun GSK bildirmektedir (15-18 ay vs 12 ay)⁷⁹. KHDAAK ve beyin metastazlı 37 olgulu bir çalışmada eşzamanlı SRS ve anti PD-1 uygulanması, 1 yıllık GSK (%87 vs önce SRS %70 vs sonra SRS %0) ve 1 yıllık uzak beyin nüksü (%38 vs önce SRS %66 vs sonra SRS %100) açısından ardışık tedaviye üstün bulunmuştur⁸⁰.

ICI tedavisi ile hızlı yanıt, stabil yanıt, önce progresyon sonra regresyon ve lezyonda gerileme ile birlikte yeni lezyon gelişmesi şeklinde 4 farklı yanıt paterni bildirilmektedir⁸¹. Son iki yanıt tipi psödoprogresyon (PP) olup enflamatuar hücre infiltrasyonu, ödem ve nekrozla karakterizedir. Sistemik PP %5-7 oranında bildirilirken beyin metastazlı olgularda daha fazla görülmektedir^{5,82}. Gerçek progresyon ve radyonekrozla (RN) karıştırılabilir. Steroidlere yanıt vermesi ve 6 hafta sonraki değerlendirmede gerilemesi PP lehine kabul edilmektedir⁷⁴.

KHDAAK, beyin metastazlı ve immuno-RT alan 53 olgulu bir çalışmada 6-8 hafta sonra MRI ile %57 progresyon görülmüş olup ¹⁸F-FET-PET veya bir sonraki MRI ile bunların %50'sinin PP olduğu anlaşılmıştır⁸². Galldiks ve ark. SRS alan beyin metastazlı olgularda PP'un 1,5 haftadan itibaren görülebildiğini (1,5-18 hafta), 6 aydan sonra görülmediğini, eşzamanlı immuno-RT ile arttığını (%20 vs tek başına SRS ile %5) ve PP görülenlerde PFS'in daha iyi olduğunu (1 yıl %30 vs %12) bildirmiştir⁸³. Martin ve ark. beyin metastazlı solid tümörlü olgularda SRS ile, semptomatik RN oranı %7 iken SRS ve IT alanlarda %20 oranında ve RCC ile ilişkili olduğunu bildirmek-

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

tedir⁸⁴. Minniti ve ark. >2 cm ve 1-4 beyin metastazlı solid tümörlü olgularda fraksiyone stereotaktik RT (SRT) ile tüm ve semptomatik RN oranlarının azaldığını (sırasıyla; %20 vs %8 ve %9 vs %3) bildirmektedir⁸⁵. Aynı çalışmacının MM ve 1-10 beyin metastazlı olan 80 olgulu çalışmasında; SRS/SRT ile eşzamanlı nivolumab veya ipilimumab alanlarda RN %15, PP %25 bildirilmiş olup sağkalım için nivolumab, SRT, iyi performans durumu, ekstrakranyal metastazın olmaması anlamlı bulunmuştur⁸⁶.

Beyin metastazlı yönetiminde tedavi yanıtı, gerçek progresyon, PP ve RN ayırımı önemlidir. irRANO çalışma grubu PP tanısında standart MR önermektedir⁸⁷. SRS sonrası 6-12 haftada perfüzyon MRI ile yanıt tahmin doğruluğu %90 olup perfüzyon MR ve MRspect görüntülemenin nüks ve RN'ü ayırt edebildiği bildirilmiştir⁸³. MR görüntüleme ile 5 mm lezyonlar ayırt edilebilirken MET/PET görüntüleme lezyonun en az 10 mm olması gerektiği bildirilmektedir.

Beyin metastazlı ve IT alan olgularda RT zamanı, sıralaması ve re-RT açısından gerçek progresyon, PP ve RN ayırımı önemli olup radyasyon Onkologların tedavi kararında daha dikkatli olmaya yöneltmelidir.

Hasta Seçimi İçin Belirteç Tanımlanması

Tek model tedavi ile TY alınanlarda kombine tedavi gereksiz olup yan etkileri artırabilir. Tek model tedavi ile parsiyel/stabil yanıtı veya progresse olgular için immüno-RT ile daha iyi yanıt elde edilecek hastaları öngörebilen kesin bir belirteç henüz mevcut değildir.

Günümüzde IT'e yanıt için onaylı tek prediktif belirteç PD-L1 ekspresyonudur (\geq %1)⁸⁸. Ancak PACIFIC çalışmasında durvalumab ile elde edilen klinik fayda PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır¹⁵. Bauml ve ark.nın faz II çalışmasında oligometastatik (\leq 4) akciğer kanserli 51 olgu, lokal tedavi sonrası 16 kür pembrolizumab almıştır⁸⁹. Ortanca PFS'nin tarihi çalışmalara göre arttığı (19 ay vs 6 ay) gözlenmiş olsa da GSK, PD-L1 ve CD8+ ile ilişkili bulunmamıştır. PD-L1 ekspresyonu bulunmayan hastalarda da yanıt elde edilmesinin olası açıklaması, tümör hücrelerinde düşük derecede PD-L1 ekspresyonu olması ancak bunun güncel yöntemlerle saptanamamasıdır⁸⁸.

Lenfosit sayısı kombine tedavi faydasını belirlemede prediktif belirteç olarak kullanılabilir. Tang ve ark.nın çalışmasında ipilimumab ve RT kombinasyonu ile elde edilen klinik yarar, periferik CD8+ T hücre, CD8+ / CD4+ T hücre oranı ve PD-1 ekspresyon eden CD8+ T hücre oranında artışla ilişkili bulunmuştur⁴². Golden ve ark. RT ve GM-CSF tedavisi ile "abscopal" yanıt görülen metastatik solid tümörlü olgularda, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının anlamlı olarak daha az (2,29 vs 4,24) ve GSK'ın daha fazla olduğunu bildirmektedir (21 vs 8 ay)³⁸. Ayrıca progresse, stabil veya OY'lı hastalarda tedavi öncesi ortalama lökosit

değerinin [10,90 vs 6,74 vs 5,06 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)] ve nötrofil/lenfosit oranının (9,71 vs 4,84 vs 2,73) farklı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada örnekler periferik kan hücrelerinden alınmış olup dolaşan immün hücrelerin tümör immün mikroçevresini doğru yansıtmaması nedeniyle spesifitesi yoktur. Li ve ark. akciğer kanserli, beyin metastazlı 125 olgunun SRS si %48'inin lenfopenik olduğunu ve bu hastalarda sağkalımın azaldığını bildirmektedir (sırasıyla PFS: 112 vs 282 gün, GSK: 191 vs 936 gün)⁹⁰. Chen ve ark. 260 beyin metastazlı hastada, lenfosit sayısı $\geq 1 \times 10^9$ olanlarda SRS sonrası ICI ile fayda görüldüğünü bildirmektedir⁸⁰. An ve ark. ipilimumab tedavisi sırasında beyin metastazlı gelişen metastatik MM'lu ve lenfosit sayısı >1000 μl olan hastalarda, erken SRS ile intrakranyal kontrolün arttığını vurgulamaktadır⁹¹.

Tümör antijen ve mutasyon yükü, TIL, somatik kopya skoru, mikrosatellit instabilite, tamir defekti, moleküler alt tip gibi belirteçlerin rolü araştırılmaktadır⁹². Farklı radyofarmasötiklerle PET/BT görüntüleme yöntemleri, PD-L1 ekspresyonunu belirleme, tedavi duyarlılığını değerlendirme, yanıt tahmin etme ve dirençli hastaları tanımda faydalı olabilir¹⁷.

Tedavi Güvenliği

Weber ve ark. IT ile yan etkilerin %85'inin ilk 16 haftada başladığını bildirmektedir⁹³. En fazla görülen yan etkiler yorgunluk, kaşıntı/raş, iştah-kilo kaybı, miyalji-artralji, hipo-hipertiroidi olarak sıralanmaktadır. Immüno-RT alanlarda ise daha çok pnömoni, merkez sinir sistemi toksisitesi ve RT alanı içindeki organ toksisitesi (örneğin kolit) gözlenmekte olup birçok çalışmada immüno-RT'nin iyi tolere edildiği ve yan etkilerin artmadığı bildirilmektedir^{17,57}. Kombine IT ajanları kullanılması durumunda ise yan etkilerin artabileceği, kompleks mekanizma nedeniyle uzun izlem süresi ile daha fazla yan etki gözlenebileceği bildirilmektedir.

PACIFIC çalışmasında durvalumab kolunda G3-4 yan etki %30 (vs %26), G3-4 pnömoni %3,6 (vs %3), ölüm %1,1 (vs %2,1) ve tedaviyi bırakma %15 (vs %10) bulunmuştur¹⁵. Akciğer ve karaciğer metastazlarına ipilimumab ile eşzamanlı SBRT uygulanan bir çalışmada \geq G3 yan etki %34 oranında gözlenmiştir⁴². 60 Gy toraks RT sonrası nivolumab alan 2 olguda "recall" pnömoni bildirilmiştir⁹⁴. RT ve GM-CSF ile tedavi edilen 30 olgulu bir çalışmada G3-4 yorgunluk %20, hematolojik toksisite %33 ve pulmoner emboli %3 oranında gözlenmiştir³⁸. NICOLAS çalışmasında EIII KHDAK'li olgularda eşzamanlı kemo-RT ve nivolumab ile 6 ayda %5 oranında \geq G3 radyasyon pnömonisi görülmüş olup güvenli ve tolerabl bulunmuştur⁹⁵. Verma ve ark.nın çalışmasında metastatik akciğer kanserli olgularda G3 yan etki, 50-60 Gy SBRT alanlarda %25, hipofx 45 Gy RT alan-

larda %21 iken hiperfx 45 Gy RT alanlarda %45 oranında bildirilmiştir⁹⁶. Yan etkilerin çoğu hematolojik olup G3-4 akciğer toksisitesi %13 bulunmuştur. Kroeze ve ark. eşzamanlı kranyal SRT ve ipilimumab ile %13 oranında G2-3 nöbet, %13 hemoraji, SRT ve nivolumab ile %10 oranında G4 ödem bildirmektedir⁹⁷.

İpilimumab kullanılan bir çalışmada yan etki yönetimi için %35 oranında steroid kullanımı bildirilmektedir⁹⁸. Ancak antijen spesifik T hücre aktivasyonunu inhibe ettiğinden RT ve IT öncesi verilmemesi önerilir⁶⁸. İmmüsupresif etkisi nedeniyle, IT alanlarda steroid kullanımı ve eşik doz (≥ 10 mg prednizon eşdeğeri) tartışmaları devam etmektedir. Beyin metastazlı olgularda yaşam kalitesi ve sağkalım açısından erken semptom yönetimi önemlidir. MM ve beyin metastazlı olgularda SRS öncesi steroid verilmesi ile GSK'ın azaldığı, tedavi sırasında ise T hücreleri zaten aktive olduğundan yanıtı etkilemediği bildirilmektedir^{30,68}. Arbour ve ark.nın 640 olgulu çalışmasında, anti-PD-L1 tedavisi alan ve dispne, yorgunluk, anoreksi, ağrı, beyin metastazı nedeniyle 1-30 gün önce ≥ 10 mg prednizon eşdeğeri steroid kullanan akciğer kanserli olgularda (olguların %14'ü) yanıt (%6 vs %19), PFS (1,9 vs 2,6 ay) ve GSK'ın (5,4 vs 12,1 ay) azaldığı gösterilmiştir⁹⁹. Scott ve ark. beyin metastazı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer nedenlerle nivolumab öncesi 30 gün içinde ≥ 10 mg prednizon alan akciğer kanserli %31 olguda GSK (4 vs 11 ay) ve kür sayısının (2 vs 5) daha az olduğunu bildirmiştir¹⁰⁰. İmmun yan etki nedeniyle steroid alanlarda ise GSK farkı bulunmamıştır (16 vs 10 ay).

Özellikle MM, beyin metastazlı ve daha önce steroid kullanan olgularda optimal IT zamanı için klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

Immuno-RT gelecek vaat eden önemli bir tedavi yöntemidir. Immuno-RT ile öncelikle malign melanom ve akciğer kanserlerinde olmak üzere lokal-uzak kontrol ve sağkalım artışı gösterilmiştir. Melanom, KHDAK, baş-boyun kanseri, jinekolojik kanserler, sarkom, lenfoma ve diğer solid tümörlerde farklı IT ajanları ve RT kombinasyonları ile birçok çalışma halen devam etmektedir¹⁰¹. RT zamanı, fraksiyonasyon ve RT alanlarının küçültülmesi araştırılmaktadır. Bugüne kadar elde edilen verilerle klinik faydayı öngörece rehberler oluşturmak güçtür. Faz I/II çalışmalarının sonuçlarını konvansiyonel tedaviler ile karşılaştıran randomize veya kohort çalışmalarına gereksinim vardır. Kanserli olguların yaşam süresi uzadıkça lokal tedaviler önem kazanmakta olup Radyasyon Onkologları en az yan etki ile gerçekten fayda sağlayan kombine tedavi kararları açısından dikkatli olmalıdır.

Etik Kurul Bilgisi:

Derleme türünde makale olması nedeniyle Etik Kurul onayı gerek-tirmemektedir.

Kaynaklar

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 2011; 480 (7378): 480-9.
2. Li Z, Song W, Rubinstein M, Liu D. Recent updates in cancer immunotherapy: a comprehensive review and perspective of the 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing. *J Hematol Oncol*. 2018, 21;11(1):142.
3. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol*, 2017; 28(6): 1388-1398.
4. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2002; 20 (8): 2045-52.
5. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*, 2019; 30 (4): 582-588.
6. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*, 2019; 5 (2): 187-194.
7. www.nccn.org
8. Garon EB, Hellman MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*, 2019; 37 (28): 2518-2527.
9. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (5): 522-30.
10. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2019; 119: 1-10.
11. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer*, 2019; 116: 148-157.
12. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Eng J Med*, 2017; 377 (19): 1824-1835.
13. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*, 2003; 21 (10): 2004-10.
14. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (2): 187-99.
15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2017; 377: 1919-1929.

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

16. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020; 38 (7): 706-714.
17. Meng X, Feng R, Yang L, et al. The Role of Radiation Oncology in Immuno-Oncology. *Oncologist*, 2019; 24 (Suppl1): S42-S52.
18. Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res*, 2018; 24 (2): 259-265.
19. Yang H, Jin T, Li M, et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges, *Precision Clinical Medicine*, 2019; 1-14
20. Bath C. In Era of Immunotherapy, Radiation Therapy May Become Essential Component of Systemic Treatments of Cancer, February 25, 2019, www.ascopost.com/issues
21. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: Changing strategies for cancer treatment. *Blood*, 2009; 114:589-595.
22. Wang X, Schoenhals JE, Li A, et al. Suppression of type I IFN signaling in tumors mediates resistance to anti-PD-1 treatment that can be overcome by radiotherapy. *Cancer Res*, 2017; 77:839-850.
23. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*, 2014; 74:5458-5468.
24. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest*, 2014; 124:687-695.
25. Weiss T, Weller M, Guckenberger M, et al. NKG2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma. *Cancer Res*, 2018; 78:1031-1043.
26. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med*, 2013; 2: 899-906.
27. Anderson ES, Postow MA, Wolchok JD, et al. Melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and concurrent pembrolizumab display marked regression; efficacy and safety of combined treatment. *J Immunother Cancer*, 2017; 5: 76.
28. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2017; 18: 895-903.
29. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15:700-712.
30. Mathew M, Tam M, Ott PA, et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res*, 2013; 23:191-195.
31. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, et al. Ipilimumab and stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiosurgery alone for newly diagnosed melanoma brain metastases. *Am J Clin Oncol*, 2017; 40:444-450.
32. O'Donnell JS, Smyth MJ, Teng MW. Acquired resistance to anti-PD1 therapy: checkmate to checkpoint blockade? *Genome Med*, 2016; 8 (1): 111.
33. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: A beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*, 2017; 14: 365-379.
34. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 1953; 26(305):234-41.
35. By Jason Liu, BS; Heath B. Mackley MD, FACRO, Combining immunotherapy with radiation therapy to induce the abscopal response: What clinical and treatment variables matter?, March 2019, www.appliedradiationoncology.com, 13-19.
36. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*, 2012; 366:925-931.
37. Kropp LM, De Los Santos JF, McKee SB, Conry RM. Radiotherapy to Control Limited Melanoma Progression Following Ipilimumab. *J Immunother*, 2016; 39 (9): 373-378.
38. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: A proof of-principle trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16:795-803.
39. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016; 96:578-588.
40. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312 (17): 1744-53.
41. Koller KM, Mackley HB, Liu J, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther*, 2017; 18 (1): 36-42.
42. Tang C, Welsh JW, de Groot P, et al. Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: Phase I results and immunologic correlates from peripheral T cells. *Clin Cancer Res*, 2017; 23:1388-1396.
43. Chen D, Menon H, Verma V, et al. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials. *J Immunother Cancer*, 2020; 8 (1): doi: 10.1136/jitc-2019-000492
44. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: Current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol*, 2012; 2:153.
45. Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK, et al. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: A phase I/II study. *J Clin Oncol*, 2010; 28:4324-4332.
46. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2011; 17 (13): 4550-7.
47. Teng F, Meng X, Kong L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Transl Res*, 2015; 166:721-732.e721
48. Cushman TR, Caetano MS, Welsh JW, Verma V. Overview of ongoing clinical trials investigating combined radiotherapy and immunotherapy. *Immunotherapy*, 2018; 10 (10):851-60
49. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): A curative approach? *Nat Rev Clin Oncol*, 2016; 13:516-524.
50. Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL, et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res*, 2012; 72:3163-3174.
51. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. *Clin Cancer Res*, 2015; 21:3727-3739

52. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*, 2009; 15:5379–5388.
53. Schaeue D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 83 (4): 1306-1310.
54. Marconi R, Strolin S, Bossi G, Strigari L. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: Is the biologically effective dose a relevant physical trigger? *PLoS One*, 2017; 12 (2): e0171559.
55. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. Tcell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*, 2017; 545:60–65.
56. Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*, 2017; 67:65–85.
57. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2018;36:1611–1618.
58. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res*, 1990; 123(2):224-7.
59. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2014; 3: e28780.
60. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl Oncol*, 2012; 5:404–407.
61. Ribeiro Gomes J, Schmerling RA, Haddad CK, et al. Analysis of the abscopal effect with anti-PD1 therapy in patients with metastatic solid tumors. *J Immunother*, 2016; 39:367–372.
62. Fiorica F, Belluomini L, Stefanelli A, et al. Immun Checkpoint Inhibitor Nivolumab and Radiotherapy in Pretreated Lung Cancer Patients: Efficacy and Safety of Combination. *Am J Clin Oncol*, 2018; Jan 31. doi: 10.1097/COC.0000000000000428.
63. Bersanelli M, Lattanzi E, D'Abbiero N, et al. Palliative radiotherapy in advanced cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: The PRACTICE study. *Biomed Rep*, 2020; 12(2): 59-67.
64. Cohen-Inbar O, Shih H-H, Xu Z, et al. The effect of timing of stereotactic radiosurgery treatment of melanoma brain metastases treated with ipilimumab. *J Neurosurg*, 2017; 127:1007-1014.
65. Levy A, Massard C, Soria JC, et al. Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: Single centre subset analysis from a phase 1/2 trial. *Eur J Cancer*, 2016; 68:156–162.
66. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*, 2016; 5:e1214788.
67. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol*, 2016; 27:434–441.
68. Aliru ML, Schoenhals JE, Venkatesulu BP, et al. Radiation therapy and immunotherapy: what is the optimal timing or sequencing? *Immunotherapy*, 2018; 10 (4): 299-316.
69. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, Chiang VL. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer*, 2016; 122 (19): 3051-8.
70. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer*; 2020; 126 (7): 1390-1406.
71. Iorgulescu JB, Harary M, Zogg CK, et al. Improved risk-adjusted for melanoma brain metastases in the era of checkpoint blockade immunotherapies: results from a National Cohort. *Cancer Immunol Res*, 2018; 6 (9): 1039-1045.
72. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13 (5):459–465.
73. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17 (7): 976-983.
74. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018; 19 (5): 672-681.
75. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol*, 2016; 27 (12): 2288-2294.
76. Lim SH, Lee JY, Lee MY, et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2015; 26 (4): 762-8.
77. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med*, 2018; 378 (22): 2078-2092.
78. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer*, 2019; 128: 105-112.
79. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018; 100 (4): 916-925.
80. Schapira E, Hubbeling H, Yeap BY, et al. Improved Overall Survival and Locoregional Disease Control With Concurrent PD-1 Pathway Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Lung Cancer Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018; 101 (3): 624-629.
81. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 2009; 15 (23): 7412-20.
82. Akhoundova D, Hiltbrunner S, Mader C, et al. 18F-FET PET for Diagnosis of Pseudoprogression of Brain Metastases in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*, 2020; 45 (2): 113-117.
83. Galldiks N, Kocher M, Ceccon G, et al. Imaging challenges of immunotherapy and targeted therapy in patients with brain metastases: response, progression, and pseudoprogression. *Neuro Oncol*, 2020; 22 (1): 17-30.
84. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncol*, 2018; 4 (8): 1123-1124.
85. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016; 95 (4): 1142-8.

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

86. Minniti G, Anzellini D, Reverberi C, et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer*, 2019; 7 (1): 102.
87. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (15): e534-e542.
88. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PDL1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*, 2016; 387:1540–1550
89. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*, 2019; Jul 11: doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1449.
90. Li YD, Lamano JB, Kaur G, et al. Lymphopenia predicts response to stereotactic radiosurgery in lung cancer patients with brain metastases. *J Neurooncol*, 2019; 143 (2): 337-347.
91. An Y, Jiang W, Kim BYS, et al. Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiother Oncol*, 2017; 125:80–88.
92. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2019; 19 (3): 133-150.
93. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2017; 35 (7): 785-792.
94. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol*, 2017; 28:1404–1405.
95. Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer*, 2019; 133: 88-87.
96. Verma V, Cushman TR, Tang C, Welsh JW. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations. *Adv Radiat Oncol*, 2018; 3 (4): 506-511.
97. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2017; 53: 25-37.
98. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Event, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 2015; 33(28): 3193-8.
99. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2018; 36 (28): 2872-2878.
100. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*, 2018; 13 (11): 1771-1775.
101. www.clinicaltrials.gov