Bölüm
26

METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İMMUNOTERAPİNİN YERİ

Tuğba BAŞOĞLU[1]

GİRİŞ

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Tüm akciğer kanserlerinin %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %70 i tanı anında ileri evre (evre 3 veya 4) %40 ise tanı anında metastatik (evre 4) hastalığa sahiptir. Bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %20 'nin altındadır (1). Tedavi ile bu oran %40 a kadar yükselmektedir.

Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve immun kontrol nokta inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması ile KHDAK tedavisinde standart uygulamalar değişmiştir ve sağ kalım oranları daha da artmıştır.

Kanser patogenezinde tümör mikroçevresi ile konakçı immun sistemi arasındaki ilişki oldukça önemlidir. KHDAK olgularında immunsupresif etkiye sahip T regulatuar (Treg) hücrelerin baskın oluşunu hızlı nüks ve kötü prognozla ilişkilendiren; tümör stromasında yüksek oranda tümör infiltre eden lenfositler (TIL) ve CD8 (+) hafıza T hücrelerinin varlığını ise iyi prognoz ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur(2,3). Bu bilgiler ışığında tümör hücresine karşı immun yanıtı artıran tedavi stratejileri geliştirilmiştir.

İmmun sistemde doğal inhibitör olan "immun kontrol noktaları" mevcuttur. Aşırı immun yanıtın baskılanmasını sağlarlar böylece otoimmun hastalıkların oluşmasını engellerler. Tümör hücresi immun kontrol noktalarındaki inhibisyonu artırarak T hücre cevabını baskılar. İmmunoterapiler T hücre üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak tümör hücresine karşı konakçının immun cevabını arttırmayı hedefler. İmmun kontrol nokta inhibitörleri sitotoksik T lenfosit antijeni 4(CTLA-4) inhibitörü ve programlı ölüm 1 (PD-1)/ligand 1 (PD-L1) inhibitörleridir.

[1] Uzman Doktor, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, basoglutugba@gmail.com

ile konsolidasyon tedavisinin katkısı araştırılmıştır (53). Bu çalışmanın alt grup analizinde EGFR mutant hastalarda istatistik olarak anlamlı olmasa da bir miktar PFS katkısı gösterilmiştir.

Sonuç olarak günümüzde sürücü mutasyonu olan grupta immunoterapi kullanımı kılavuzlar tarafından önerilmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar ilerleyen zamanlarda immunoterapi ve mutasyon hedefli tedavilerin kombine kullanımının umut vadettiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra sürücü mutasyonu olan hastalarda yeni immunoterapi ajanlarının geliştirilmesi de olası seçeneklerden gibi görünmektedir.

SONUÇ

Son yıllarda tümör immunitesi en dikkat çeken konulardan olmuştur. Tedavi hedeflerine bakış açısını değiştirmiştir. İmmunoterapilerin kullanıma girmesiyle KHDAK tedavisinde algoritma değiştirmiştir. İmmunoterapi ajanları ile sağ kalımda ciddi avantaj sağlanmıştır. Kemoterapiye kıyasla daha etkin olmasının yanı sıra daha uzun süre cevap elde edildiği görülmüştür. Ayrıca yan etkisi kemoterapiye kıyasla daha az ve hastalar tarafından toleransı daha kolay olmuştur. Gelecek yıllarda yeni ajanlar, tedaviye yanıtı öngördürecek yeni biyobelirteçler ve yeni kombinasyon çalışmalarının yapılması beklenmektedir

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
2. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. Cancer 2006; 107:2866 -72.
3. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. Adv Immunol 2006; 90: 51- 81.
4. Lonberg N, Korman AJ. Masterful antibodies: checkpoint blockade. Cancer Immunol Res 2017; 5: 275-81.
5. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. Immunity 2016; 44: 955-72.
6. Bulliard Y, Jolicoeur R, Windman M, et al. Activating Fc gamma receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies. J Exp Med 2013;210: 1685-93.
7. Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. Cancer Immunol Res 2013; 1: 32-42.
8. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA. Fcdependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma.J Exp Med 2013; 210: 1695-710.
9. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. J Exp Med 2012; 209: 1201-17.

10. Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. Science 2017; 355: 1428-33.
11. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. Cancer Discov 2013; 3: 1355-63.
12. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. Nat Med 2007; 13: 84-8.
13. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015; 372: 311-9.
14. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 2014; 515: 568-71.
15. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2018; 4:1112.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2015; 373: 1627-39.
17. Frampton et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nature Biotech. 2013;31:1023-1031.
18. Brown et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. Genome Res. 2014;24:743-750.
19. Schumacher & Schreiber. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015;348(6230):69-74.
20. Lipson, E.J, Sharfman W.H, Drake C.G.et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. Clin. Cancer Res. 2013, 19, 462–468.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 2019; 37:537.
23. Carbone D, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 2415-26.
24. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-92.
25. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2040.
26. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, et al. Tumor mutation burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) +ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): Identification of TMB cutoff from CheckMate 568. Presented at the American Association for Cancer Research 2018 Annual Meeting, Chicago, April 16, 2018.
27. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 2018; 36S: ASCO #LBA9000.
28. Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, et al. Primary PFS and safety analyses of a randomised Phase III study of carboplatin + paclitaxel +/− bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). Ann Oncol 2017; 28: mdx760.002.
29. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-35.
30. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-39.
31. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540-50.
32. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, openlabel, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 255-65.

33. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123.
34. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol 2017; 35:3924.
35. Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. Ann Oncol 2018; 29:959.
36. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:1627.
37. Horn L, Brahmer J, Reck M, et al. Phase 3, Randomized Trial (CheckMate 057) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Non-Squamous (Non-SQ) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Subgroup Analyses and Patient-Reported Outcomes (PROs). Ann Oncol 2015; 26S: ESMO #4170.
38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389:255.
39. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2018; 13:1156.
40. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): An openlabel, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19: 1468-79.
41. Dong ZY, Zhang JT, Liu SY,et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Oncoimmunology 2017; 6: e1356145.
42. Huang SH, Li Y, Zhang J,et al. Epidermal growth factor receptor-containing exosomes induce tumor-specific regulatory T cells. Cancer Invest 2013; 31: 330-335.
43. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. Cancer Discov 2013; 3: 1355-1363.
44. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V,et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. Br J Cancer 2015; 112: 95-102.
45. Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. Ann Oncol 2014; 25: 1935-1940.
46. Tang Y, Fang W, Zhang Y, et al. The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. Oncotarget 2015; 6: 14209-14219.
47. Ji M, Liu Y, Li Q,et al. PD-1/PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer and its correlation with EGFR/KRAS mutations. Cancer Biol Ther 2016; 17: 407-413
48. Dong ZY, Zhang JT, Liu SY,et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Onco immunology 2017; 6: e1356145.
49. Haratani K, Hayashi H, Tanaka T, et al. Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment. Ann Oncol 2017; 28: 1532-1539.
50. Lee CK, Man J, Lord S,et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis. J Thorac Oncol 2017; 12: 403-407.
51. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W,et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2018; 4: 210-216.

52. Garassino MC, Cho BC, Kim JH,et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2018; 19: 521-536.
53. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D,et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1919-1929.