

Bölüm 35

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜNÖTERAPİ'NİN YERİ

Atike Gökçen DEMİRAY¹

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %13 ünü oluşturur ve en kötü prognoza sahiptir⁽¹⁾. Başlangıçta KHAK kemoterapi ve radyoterapi tedavisine son derece duyarlıdır. Bununla birlikte KHAK lı hastaların büyük çoğunluğu da tedaviye refrakterdir. Tedavide 1980 li yıllardan beri sınırlı hastalıkta eşzamanlı kemoradyoterapi ve yanıt sağlanan hastalarda profilaktik kranial radyoterapi uygulanması, tüm evrelerde ilk sırada platin etoposid kombinasyonu (EP) standart tedavi olarak önerilir. Bu tedavilerle sınırlı hastalıkta median sağkalım süresi 20 ay, yaygın hastalıkta ise 10 aydır. Uzun bir süre KHAK tedavisinde gelişmeler sınırlı kalmıştır . Ancak son yıllarda diğer kanser türlerinde olduğu gibi KHAK tedavisinde de immünoterapi çalışmaları hız kazandı. KHAK nın ilk sıra tedavisinde ve relapsında immün checkpoint inhibitörleri (ICI) ile yapılan çalışmaların sonuçları umut vericidir. Ağustos 2018 de, CheckMate-032 çalışmasının sonuçları ile PD-1 inhibitörü nivolumab, KHAK de platin bazlı tedavi ile progresyon sonrası ilk yada diğer basamaklarda FDA tarafından onaylandı. Eylül 2018 de IMpower133 çalışması sonuçlarında yaygın hastalık KHAK de birinci sıra tedavide atezolizumab+platin+etoposid kombinasyonunun sadece EP kombinasyonuna göre daha iyi sağkalımı olduğu gösterildi. Bu standart tedavi rejimi olan EP kombinasyonu sonrası ilk sırada sağkalım avantajı sağlayan ilk immünoterapi+kemoterapi kombinasyonu oldu.

BİRİNCİ SIRADA İMMÜNÖTERAPİ

IMpower133 çalışmasının sonuçları Eylül 2018 de Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliğinin Dünya Akciğer Konferansında sunuldu. Bu çalışmada yeni

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji, gokcenakaslan@gmail.com

CheckMate 451 (NCT02538666)	III	4 siklus EP sonrası Nivolumab, nivolumab + ipilimumab, yada plasebo	800	Primer sonlanım noktasını karşılımadı.
Relaps KHAK				
CheckMate-331 (NCT02481830)	III	Nivolumab ve kemoterapi (topotekan yada amrubicin)		Primer sonlanım noktasını karşılımadı.
IFCT-1603 (NCT03059667)	II	Kemoterapi (topotekan or EP) ve atezolizumab	70	PFS
BALTIC (NCT02937818)	II	A) Durvalumab + tremelimumab B) Adavosertib (AZD1775; WEE1) + Karboplatin C) AZD6738 (ATRI) + olaparib	80	

SONUÇ

Yeni tanı yaygın hastalık KHAK tedavisinde ilk sırada EP ye atezolizumab eklenmesi yeni bir tedavi standartı sağlamıştır. Her ne kadar nivolumab üçüncü sırada FDA onayı almış olsa da, tek ajan ya da kombinasyon ICI rejimlerinin relaps KHAK deki etkinliği umut vericidir. İmmünoterapinin KHAK de ilk sıralarda kullanımıyla birlikte, ICI direncinin üstesinden gelecek tedavi stratejileri giderek önem kazanacaktır. Hangi hastalar immünoterapiden fayda görecek?, hangi ICI ?,monoterapi mi ? kombinasyon uygulamaları mı?, hangi biyobelirteç ?PDL-1 mı ?TMB mi?.....gibi soruların cevabı için devam eden ve yapılacak olan çalışmaların sonuçları bize ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Akciğer Karsinom, İmmünoterapi, PD-L1

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30.
2. Horn L, Mansfield AS, Szce sna A, et al; IMpower133 Study Group. First-Line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379:2220-2229.
3. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. Nat Med. 2018;24:1441-1448.
4. Paz-Ares LG, Jiang H, Huang Y, et al. A phase 3, randomized study of first-line durvalumab (D) +/- tremelimumab (T) + platinum-based chemotherapy (CT) vs CT alone in extensive disease

- small-cell lung cancer (ED-SCLC): *Caspian. J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):TPS8586.
5. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol.* 2018;13:1393-1399.
 6. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol.* 2013;24:75-83.
 7. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol.* 2017;35:3823-3829.
 8. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): ' a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:883-895.
 9. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A randomized non-comparative phase 2 study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial. *J Thorac Oncol.* Epub 2019 January 18.
 10. Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SC-H, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol.* 2018;36 (15_suppl):8506.
 11. Goldman JW, Dowlati A, Antonia SJ, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab monotherapy in patients with pretreated extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):8518.
 12. Cho DC, Mahipal A, Dowlati A, et al. Safety and clinical activity of durvalumab in combination with tremelimumab in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):8517.
 13. Christine L. H, Arnaud S, Jessica A. Hellyer, Heather A. Wakelee. Role of Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer, Thymic Epithelial Tumors, and Mesothelioma ASCO Educational Book 55th Annual Meeting ,May 31 – June 4, 2019 Chicago, Illinois ,Volume 39,543-552.