

Bölüm 9

SÜRÜCÜ MUTASYONU OLMAYAN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE İMMUNOTERAPİ

Gülnihal TUFAN¹

Akciğer kanseri 2.1 milyon yeni vaka ile tüm dünyada en sık görülen kanserdir ve 2018 yılında akciğer kanserine bağlı yaklaşık 1.8 milyon ölüm meydana gelmiştir. (1) Akciğer kanserinin %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) iken bunun da %70'i adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom gibi non-skvamöz akciğer kanserleridir. (2) Hastaların yarısından fazlası tanı anında metastatik olduğu için inkürablıdır. (3) Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) mutasyonları (hastaların %10-50'si), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen rearanjmanları (hastaların %3-5'i), ROS proto-onkogen 1 reseptör tirozin kinaz (ROS-1) rearanjmanları (hastaların %2'si) gibi genetik değişiklikleri olan hastalarda hedefli tedaviler kullanılırken, genetik değişikliği olmayan hastalarda bu tedaviler etkili değildir. (4) Bununla birlikte bu hastalarda immunoterapinin tedaviyle bütünleştirilmesi ile sağkalım ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır.

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İleri evre KHDAKli hastaların tedavisi palyatifdir, bu nedenle tedavi ile sağkalımın uzatılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve tedaviye bağlı yan etkilerin en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Programlı hücre ölümü proteini 1 (PD-1) veya programlı hücre ölümü ligandı 1'i (PD-L1) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri KHDAK tedavi yönetiminin rutin bir parçası haline gelmiştir. Sürücü mutasyonu olmayan KHADKli hastalarda tedavi seçimini etkileyen faktörler; PD-L1 ekspresyon düzeyi, hastalık yaygınlığı ve histolojidir. (5) Özellikle PD-L1 ekspresyonu %50 üzerinde olan hastalarda anti-PD-1 antikoru pembrolizumab monoterapisi genellikle önerilirken, çok yaygın hastalık veya hızlı ilerleyen hastalık platin dublet kemoterapi ile birlikte pembrolizumab ile tedavi edilebilir. PD-L1 ekspresyon düzeyi %50'nin altında olan hastalarda ise platin dublet kemoterapi ve pembrolizumab kombinasyonu standart tedavidir.

¹ Uzm. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gntufan@gmail.com

laşık 3-5 yıllık daha uzun takip sonrası pembrolizumab kollarının havuzlanmış analizinde OS 11.8 ay iken dosetaksel kolunda 8.4 ay oldu (HR 0.69) (32). PD-L1 yüksek grupta ise median OS 16.9 aya karşın 8.2 ay oldu. PD-L1 yüksek (≥ 50) grupta yüksek ve düşük doz pembrolizumab ile sırası ile median OS 14.9 ay ve 17.3 ay idi. Pembrolizumab dosetakselden daha iyi tolere edildi (grad ≥ 3 yan etkiler düşük, yüksek doz pembrolizumab ve dosetaksel ile sırası ile %13, %16 ve %35).

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lungcancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367–1380.
3. Cheng T-YD, Cramb SM, Baade PD et al. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol* 2016;11:1653–1671.
4. Chan BA and Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:36–54.
5. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; :JCO1903022.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078.
7. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1497.
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288.
9. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7:387.
10. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:924.
11. Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordoni R, et al. OA05.07 Mpower132: PFS and Safety Results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Pemetrexed in Stage IV Non-Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13S: WCLC #OA05.07.
12. 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.
13. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2020.
14. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:1819.
15. 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.
16. 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.
 17. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019; 7:120.
 18. Carbone DP, 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.
 19. 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.
 20. Peters S, Cho BC, Reinmuth N, et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. *Cancer Res* 2019; 79S: AACR #CT074.
 21. Nivolumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. Available online at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s048s-049s050s051s052s061s062s064s065s066lbl.pdf (Accessed on October 31, 2018).
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2004.
 27. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol* 2018; 36:1675.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Pembrolizumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s024lbl.pdf (Accessed on October 23, 2019).

31. Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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.
32. Kim DW, Herbst RS, Garon EB, et al. Long-term survival in patients (pts) with advanced NSC-LC in the KEYNOTE-010 study overall and in pts who completed 2 years of pembrolizumab (pembro). *Ann Oncol* 2018; 29S: ESMO #LBA63.