

Bölüm 11

METASTATİK EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ

Mahmut UÇAR¹

GİRİŞ

Akciğer kanseri ölümcül hastalıklardan biridir ve kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen sebebi haline gelmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (khdak) akciğer kanserlerinin en sık alt tipini oluşturmaktadır ve tüm akciğer kanserlerinin %85'ini kapsamaktadır⁽¹⁾.

İleri evre khdak'nin birinci basamak tedavi seçimi epidermal büyüme faktörü gen ekspresyonu (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz geni (ALK) ve orphan reseptör tirozin kinaz (ROS) gibi onkojenik gen ekspresyonunun varlığına dayanır. Bununla birlikte birçok hastada bu genetik değişiklikler izlenmezken sitotoksik tedavi birinci basamak tedavide tek seçenek olarak kalmaktaydı⁽²⁾. Randomize çalışmalar, en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında kemoterapinin semptomların azaltılmasında ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkin olduğunu göstermiştir⁽³⁾. Son 10 yılda immün kontrol noktası inhibitörlerinin khdak tedavisinde kullanılmaya başlanması bu inatçı hastalığın tedavi seçenekleri değişmiştir⁽⁴⁾.

Birinci Basamakta İmmünoterapi Çalışmaları

Klinik çalışmalardan çıkarılan veriler, tek ajan immünoterapinin kemoterapiye göre daha tolere edilebilir yan etkilere sahip olduğunu ve kemo-immünoterapinin tolerabilitesinin de iyi olabileceği düşüncesini akla getirdi⁽⁵⁾.

Sitotoksik T-hücre lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) antikoru olan ipilimumab bir çok kanser tipinde tedavide kullanılmıştır. Khdak'inde yapılan faz 2 üç kollu bir çalışmada karboplatin+paklitaksel kemoterapisine plasebo, kemoterapi ile eş zamanlı başlanarak ipilimumab veya 2 kür kemoterapi sonrasında tedaviye ipilimumab eklenmesi test edilmiştir. İpilimumab alan gruba idame ipilimumab tedavisi

¹ Doktor öğretim üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi, dr.mahmutucar@gmail.com

negatif PDL-1 düzeyi durumlarında da pfs ve os faydası göstermektedir. PDL-1 ekspresyonu <%50 olan hastalarda platinli ikili kemoterapiyle birlikte pembrolizumab tedavisi standarttır. Bununla birlikte karboplatin ve taksan tedavisi ile birlikte atezolizumab da uygun olup bu aşamada onaylanmış bir tedavi protokolüdür. Bu tedavi her ne kadar PDL-1 ekspresyonu düşük ya da bilinmeyen hastalarda kemoterapi+pembrolizumab tedavisine alternatif olsa da skuamöz hücreli karsinomda genel sağkalım farkı gösteremediğinden tercih edilmemektedir. PDL-1 düşük ya da eksprese etmeyen skuamöz hücreli karsinomda karboplatin+taksan+pembrolizumab kombinasyonu tercih edilmektedir⁽²⁸⁾. Nonskuamöz histolojide platinli ikili kemoterapi, atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonu onay almış bir tedavidir.

Nivolumab ilk hat tedavide monoterapi olarak önerilmemekle birlikte nivolumab+ipilimumab kombinasyonu PDL-1 ekspresyonundan bağımsız olarak kemoterapiye karşı daha iyi sağkalım avantajı göstermiştir. Bu kombinasyon PDL-1 düzeyi düşük ya da bilinmeyen hastalarda kemoterapi+pembrolizumab kombinasyonuna iyi bir alternatif olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, immünoterapi, birinci basamak tedavi

KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
2. Chen Y, Zhou Y, Tang L, et al. Immune-Checkpoint Inhibitors as the First Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Cancer. 2019;10(25):6261.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2002;346(2):92-8.
4. Morse MA, Garst J, Osada T, et al. A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Journal of translational medicine. 2005;3(1):9.
5. McLouth LES, Lycan Jr TW, Levine BJ, et al. Patient-reported Outcomes from Patients Receiving Immunotherapy or Chemo-immunotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Clinical Practice. Clinical Lung Cancer. 2019. doi.org/10.1016/j.clcc.2019.11.015
6. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. Journal of clinical oncology. 2012;30(17):2046-54.
7. Govindan R, Szczesna A, Ahn M-J, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2017;35(30):3449-57.
8. Poole RM. Pembrolizumab: first global approval. Drugs. 2014;74(16):1973-81.
9. 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. The lancet oncology. 2016;17(11):1497-508.
10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. New England journal of medicine. 2018;378(22):2078-92.

11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040-51.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csoszi T, Fulop A, 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. 2019. doi: org/10.1200/JCO.18.00149
14. Mok TS, Wu Y-L, 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. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
15. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(25):2415-26.
16. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2093-104.
17. 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. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
18. Liu SV, Camidge DR, Gettinger SN, et al. Atezolizumab (atezo) plus platinum-based chemotherapy (chemo) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Update from a phase Ib study. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
19. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(24):2288-301.
20. 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;36(18 suppl):LBA9000.
21. 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. *The Lancet Oncology*. 2019.
22. Hellmann MD, Gettinger SN, Goldman JW, et al. CheckMate 012: Safety and efficacy of first-line (1L) nivolumab (nivo; N) and ipilimumab (ipi; I) in advanced (adv) NSCLC. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
23. Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordon R, et al. IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab+ carboplatin/cisplatin+ pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(10).
24. Peter S, Antonia S, Goldberg SB, et al. 191TiP: MYSTIC: a global, phase 3 study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab combination therapy or durvalumab monotherapy versus platinum-based chemotherapy (CT) in the first-line treatment of patients (pts) with advanced stage IV NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11.4: 139-140.
25. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(11):655.
26. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2443-54.
27. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(21):2018-28.
28. Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1? *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6(1):135.