

Bölüm 12

METASTATİK EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE 1. BASAMAK SONRASI DÖNEMDE İMMÜNOTERAPİ

Arzu OĞUZ¹

GİRİŞ

Metastatik küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda (KHDAK) tedavide amaç hem sağkalım katkısı sağlamak hem de tedaviye bağlı yan etkileri mümkün olduğunca minimize edip hayat kalitesini korumaktır. Yakın dönemdeki gelişmelerle programlı hücre ölüm proteini-1 (PD-1) ya da programlı hücre ölüm ligandını (PD-L1) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri KHDAK'ne klinik yaklaşımda ve tedavide önemli bir yer edinmişlerdir. Her ne kadar yeni gelişmeler ışığında 1. Basamakta tedaviye immünoterapinin (tek ajan olarak ya da kemoterapi ile kombinasyon şeklinde) dahil edilmesini destekleyen veriler giderek artmakta ve kılavuzlarda driver mutasyonları negatif metastatik KHDAK de ilk basamak tedaviye entegre edilmekte ise de halen pek çok hasta ilk basamak kemoterapi sonrası progresif hastalık ile başvurmaktadır. İlk basamak kemoterapi sonrası progresif hastalıkta PD-1 inhibitörleri olan *nivolumab* ile *pembrolizumab* ve PD-L1 inhibitörü olan *atezolizumab* tek ajan kemoterapiye karşın üstün olduğu gösterilmiş ve FDA onayı almış immünoterapi seçenekleridir.

I. PD-1 İNHİBİTÖRLERİ

a) *Nivolumab*

Nivolumab immün sistem hücrelerinde PD-1 reseptörünü hedefleyen bir insan IgG4 monoklonal antikorudur ⁽¹⁾. Daha önce kemoterapi tedavisi almış hastalıkta kemoterapiye karşı anti-tumoral etkinliğin ilk ortaya konduğu immünoterapi ajanıdır. Daha önce tedavi almış 129 KHDAK vakasında farklı dozlarda nivolumabın değerlendirildiği faz I çalışmanın uzun dönem sonuçlarında medyan sağkalım 10 ay, 5 yıllık sağkalım ise %16 (skuamöz ve skuamöz dışı grupta benzer) olarak bildirilmiştir ⁽²⁾.

¹ Doçent Dr, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD, oguzarzu@yahoo.com

PD-L1 pozitifliği olması durumunda), nivolumab ve atezolizumab kategori 1 düzeyinde önerilmektedir. Çalışmaları dolayısı ile immünoterapilerin progresyona kadar kullanılması önerilmektedir. Herhangi bir nedenle immünoterapi ile yanıt alınıp tedaviye ara vermiş olan hastalarda, aradan geçen süreye de dikkat etmek kaydı ile, elimizde net veri olmamakla birlikte re-challenge da bir seçenek olabilir. Metastatik hastalıkta ilk basamakta yakın dönemdeki veriler dolayısı ile kullanımları sonrası ikinci ve takip eden basamaklardaki tablonun nasıl değişeceği de cevabı beklenen önemli bir sorudur.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab

KAYNAKÇA

1. Sundar R, Soong R, Cho BC, et al. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;85:101-109.
2. 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;36:1675-1684.
3. 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;373:123-135.
4. 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;373:1627-1639.
5. Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer* 2018;102:23-30.
6. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA approval summary: Nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist* 2016;21:634-642.
7. 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;35:3924-3933.
8. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028.
9. Garon EB, Hellmann 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;37:2518-2527.
10. 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;387:1540-1550.
11. Kim DW, Herbst RS, Garon EB, et al. Long-term survival in patients with advanced NSCLC in the Keynote-010 study overall and in patients who completed 2 years of pembrolizumab. *Ann Oncol* 2018;29S:ESMO LBA4.
12. Horn L, Gettinger SN, Gordon MS, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. *Eur J Cancer* 2018;101:201-209.
13. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846.

14. 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;389:255-265.
15. Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, 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.
16. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585-4593.
17. 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.
18. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
19. Spigel DR, Hussein MA, McLeod M, et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28S:ESMO 1297O