

DOI: 10.4274/atfm.66375

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):112-117

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Tedavi

Adjuvant Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer

© Mustafa Gürbüz, © Yüksel Ürün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri, dünya çapında en yaygın kanser olup, 2012 yılında yaklaşık 1,8 milyon yeni olgunun geliştiği ve 1,6 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Erken evre KHDAK'li hastalar küratif amaçla cerrahi ile tedavi edilir. Ancak, birçok hasta tam rezeksiyona rağmen nüks riski ile karşı karşıyadır. Bu durum hastaların büyük bir kısmının rezeksiyon sırasında mikrometastatik hastalığa sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu derlemede KHDAK'de sağkalımı iyileştirmek için yapılan adjuvan kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Adjuvan Kemoterapi, Hedefe Yönelik Tedavi, İmmünoterapi

Abstract

Lung cancer occurred in approximately 1,8 million patients and caused an estimated 1,6 million deaths in 2012, worldwide. NSCLC constitutes approximately 85% of all lung cancers. Patients with early-stage NSCLC are surgically treated for curative goals. However, many patients are at risk of recurrence despite complete resection. This suggests that a large proportion of patients have the micrometastatic disease even at the early course of the disease. In this review, we aimed to evaluate the results of adjuvant chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy studies to improve survival in NSCLC.

Key Words: Non-Small Cell Lung Cancer, Adjuvant Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Giriş

Akciğer Kanserine Genel Bakış

Akciğer kanseri, dünya çapında en yaygın kanser olup, 2012 yılında yaklaşık 1,8 milyon yeni olgu gelişmiş ve 1,6 milyon ölüme neden olmuştur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabanına göre 2018 yılında, tahmini 234,030 yeni akciğer kanseri (AK) tanısı (tüm kanserlerin %13,5'i) ve AK'ye bağlı 154,050 ölüm (kansere bağlı ölümlerin %25,3'ü) beklenmektedir. Yine SEER veritabanına göre; AK, ABD'deki tüm yeni kanser olgularının %13,5'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Ortanca tanı yaşı 70'tir. Tüm hastalar için 5 yıllık sağkalım %18,6'dır (2).

Ülkemizde, Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından oluşturulan, 2014 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre AK, en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına bakıldığında erkeklerde 100000 kişide 52,5 ile ilk sırada yer alırken, kadınlarda 100000 kişide 8,7 ile beşinci sırada yer almaktadır (3).

Akciğer kanseri gelişmesi için birincil risk faktörü, tüm AK'lerin yaklaşık %90'undan sorumlu olduğu tahmin edilen sigaradır (2). Ülkemiz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2005 yılı ülkelerin sigara içme oranlarına göre değerlendirilmesinde, > %36,5 ile en çok sigara içilen ülkeler arasında yer almaktadır. AK için diğer risk faktörleri; mesleki, çevresel, arsenik, krom, nikel, radon, hava kirliliği, radyasyon, pasif içicilik, aile öyküsü, pulmoner fibrozis ve HIV'dir (5).

AK, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılır. KHDAK

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Gürbüz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 71 12 E-posta: mustafagurbuz123@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



tüm akciğer kanserinin yaklaşık %85'ini oluşturur; ana alt tipleri adenokarsinom ve yassı (skuamöz) hücreli karsinomadır. KHDAK'de tedavi büyük ölçüde evreye bağlıdır ve hastaların yaklaşık %20-25'i cerrahi rezeksiyon adaydır (3). KHDAK'de genel olarak beş yıllık sağkalım %10 ila 15 arasındadır. Çünkü hastaların yaklaşık %70'i ya lokal ileri (evre III) ya da metastatik (evre IV) olarak tanı almaktadır (7).

Bu derlemede KHDAK'de adjuvan tedavinin rolü gözden geçirilecektir.

KHDAK Adjuvan Kemoterapi

Erken evre KHDAK'li hastalar küratif amaçla cerrahi olarak tedavi edilir. Ancak, birçok hasta tam rezeksiyona rağmen nüks riski ile karşı karşıyadır. Evre IB hastaların yaklaşık %40-50'si, evre II hastaların %55-70'i ve evre IIIA KHDAK olan hastaların büyük çoğunluğu, potansiyel olarak küratif cerrahi tedaviye rağmen nüksetmekte ve hastalığa bağlı ölmektedir (8).

Operatif KHDAK'inde 5 yıllık sağkalım evre IA hastalarda %70'in üzerinde iken, evre IIIA hastalarında sadece %25 civarındadır (4,5). KHDAK'li hastaların büyük bir oranı rekürren hastalıktan ölmektedir ve bu durum hastaların büyük bir kısmının rezeksiyon sırasında mikrometastatik hastalığa sahip olduğunu düşündürmektedir. Erken evre KHDAK'de sağkalımı iyileştirmek için birçok çalışma yapılmış ve bazıları adjuvan kemoterapinin yararını göstermiştir (11-15).

Adjuvan kemoterapi (AKT) ile potansiyel yararını gösteren önemli çalışmalardan biri 1995 yılı British Medical Journal (BMJ) metaanalizidir (6). Randomize, 52 klinik çalışmadan 9387 hasta değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde cisplatin bazlı AKT, 2 yılda %3 ve 5 yılda %5 mutlak sağkalım katkısı sağlamış, ölüm riskinde %13 azalma göstermiştir (hazard ratio (HR)=0,87; %95 güven aralığı (GA)=0,74- 1,02; p=0,08). Bu metaanalizde gözlenen yararını doğrulamak için, platin bazlı kemoterapiyi değerlendiren çeşitli adjuvan çalışmalar yapılmıştır (12-15).

JBR-10 çalışmasında opere evre IB (T2N0) veya evre II (T1-2N1) 482 KHDAK'li hasta, 4 kür vinorelbin ve cisplatin veya operasyon sonrası gözlem koluna randomize edildi (7). Ortanca takip süresi 9,3 yıl olan çalışmada, AKT kolundaki hastalarda mutlak 5 yıllık sağkalımda iyileşme %11'idi (%67'ye %56). Bu çalışmada AKT'nin sağkalıma katkısı gösterildi [HR=0,78; %95 güven aralığı (GA)=0,61-0,99; p=0,04]. Cisplatin bazlı AKT'nin ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı gösterildi (HR=0,73; %95 GA=0,55-0,97; p=0,03). Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde; evre II KHDAK'li hastalarda, AKT sağkalımda anlamlı bir iyileşme sağlarken (ortanca sağkalım 6,8 yıla karşı 3,6 yıl; HR=0,68; %95 GA=0,5-0,92; p=0,01), evre IB hastalarda AKT'nin sağkalıma katkısı gösterilemedi (ortanca sağkalım 9,8 yıla 11 yıl) (HR=1,03; %95 GA=0,7-1,52; p=0,87). Evre IB'de tümör boyutuna göre yapılan alt grup analizinde; \geq 4 cm tümörü olan hastalarda AKT klinik olarak anlamlı yarar

sağlarken (HR=0,66; %95 GA=0,39-1,14), $<$ 4 cm tümörü olan hastalarda AKT'nin klinik yararı gösterilemedi (HR=1,73; %95 GA=0,98-3,04). Tümör büyüklüğü \geq 4 cm olan hastalar için 5 yıllık sağkalım; gözlem kolunda %59, KT kolunda ise %79 idi. AKT'ye bağlı majör yan etkiler; yorgunluk, anoreksi, bulantı ve febril nötropeni (FEN) idi (12).

CALGB 9633 çalışmasında Evre IB KHDAK hastalar, cerrahi sonrası 4-8 hafta içinde, AKT ya da gözlem koluna randomize edildi (8). KT kolunda hastalara 3 haftada bir 200 mg/m² paklitaksel ve karboplatin (AUC=6) verildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım (GSK) idi. Ortanca takip süresi 74 ay olan ve 344 hastanın dahil edildiği çalışmada GSK'ler arasında anlamlı fark bulunamadı (95 aya 78 ay; HR=0,83; %95 GA=0,64-1,08; p=0,12). Hastalısız sağkalımlar arasında ki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (89 aya 56 ay; HR=0,80; %95 GA=0,62-1,02; p=0,065). Ancak \geq 4 cm tümörü olan hastalarda AKT lehine anlamlı bir sağkalım farkı vardı (99 aya 77 ay; HR=0,69; %95 GA=0,48-0,99; p=0,043). En önemli toksisite grad 3- 4 nötropeni idi. Tedaviye bağlı ölüm gözlenmedi (13).

ANİTA çalışmasında; 14 ülke, 101 merkezden evre IB - IIIA KHDAK'li olan 840 hasta rastgele gözlem ya da AKT (30 mg/m² vinorelbine ve 100 mg/m² cisplatin) grubuna randomize edildi (9). Hastaların 301'i (%36) evre IB, 203'ü (%24) evre II, 325'i (%39) evre IIIA idi. Birincil son nokta GSK idi. Ortanca sağkalım AKT kolunda 65,7 ay iken gözlem kolunda 43,7 aydı (HR=0,80; %95 GA=0,66- 0,96; p=0,017). AKT ile birlikte 5 yıllık GSK %8,6; 7 yıllık GSK %8,4 arttı. Ortanca hastalısız sağkalım (HSK) AKT grubunda 36,3 ay, gözlem grubunda 20,7 ay idi (HR= 0,76; %95 GA=0,64- 0,91; p=0,002). Nüks, AKT kolunda gözlem koluna göre daha düşüktü [lokal nüks 49'a (%12) 76 (%18), p=0,025; uzak nüks 101'e (%25) 122 (%28), p=0,27]. Evre IB'de (T2N0), 5 yıllık sağkalım AKT kolunda %62, kontrol kolunda %64 (HR=1,10; %95 GA=0,76, 1,57), evre II'de 5 yıllık sağ kalım %52'ye %39 (HR=0,71; %95 GA=0,49-1,03) ve evre IIIA'da 5 yıllık sağ kalım %42'ye %26 idi (HR=0,69; %95 GA=0,53-0,90). AKT grubunda en sık yan etkiler; nötropeni, FEN, anemi, bulantı, kusma, iştahsızlıktı. KT ilişkili 7 (%2) ölüm meydana geldi (14).

İALT çalışmasında 1867 hasta cisplatin bazlı AKT ya da gözlem koluna randomize edildi (10). Hastaların %36,5'i evre I, %24,2'si evre II ve %39,3'ü evre III idi. Ortanca takip süresi 56 ay ve primer sonlanım noktası GSK idi. AKT kolunda GSK, gözlem koluna göre anlamlı olarak daha uzundu (5 yılda %44,5'e %40,4; HR=0,86; %95 GA=0,76-0,98; p<0,03). AKT kolunda HSK'de gözlem koluna göre anlamlı olarak daha uzundu (5 yılda %39,4'e %34,3; HR=0,83; %95 GA=0,74-0,94; p<0,003). Yedi hasta (%0,8) KT'nin toksik etkilerine bağlı öldü. Hastaların %22,6'sında en az bir grad 4 yan etki gelişti (15).

ALPİ çalışmasında evre I, II ve IIIA KHDAK'li olan 1209 hasta KT ya da gözlem koluna randomize edildi (11). Primer sonlanım noktası GSK, sekonder sonlanım noktası HSK ve tedavi ilişkili

toksosite idi. Ortanca takip süresi 64,5 aydı. İki hasta grubu arasında GSK'de (55,2 aya 48 ay; HR=0,96; %95 GA=0,81-1,13; p=,589) ve HSK'de (36,5 aya 28,9 ay; HR=0,89; %95 GA=0,76-1,03; p=0,128) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (16).

LACE metaanalizinde cisplatin bazlı KT alan 5 çalışmadaki 4584 hastanın sonuçları değerlendirildi (12) (Tablo 1). Ortanca takip süresi 5,2 yıldır. KT kolunda GSK'de istatistiksel olarak anlamlı bir fayda vardı (HR=0,89; %95 GA=0,82-0,96; p=,005). GSK'ye 5 yıllık mutlak fayda %5,4 idi. HSK üzerindeki etki de KT lehine idi (HR=0,84; %95 GA=0,78-0,91; p<0,001). HSK'ye 5 yıllık mutlak fayda %5,8 idi. AKT'nin sağkalıma katkısı evreye göre değişmekteydi. Evre IA hastalarda ölüm oranı KT alanlarda daha yüksek (HR=1,40; %95 GA=0,95-2,06) iken evre IB'de KT'nin GSK'ye önemsiz bir katkısı vardı (HR=0,93; %95 GA=0,78-1,10). Evre II'de (HR=0,83; %95 GA=0,73-0,95) ve evre III'de (HR=0,83; %95 GA=0,72-0,94) AKT'nin HSK ve GSK'de önemli katkısı vardı (Tablo 2). Daha iyi performans skoru (PS) olan hastalarda KT yararı daha yüksekti. KT yararı ile cinsiyet, yaş, histoloji, cerrahi tipi arasında ilişki yoktu. En sık görülen toksisite nötropeni idi (%9 grad 3, %28 grad 4).

Tablo 1. LACE metaanalizine dahil edilen çalışmaların özellikleri

Çalışma adı	Hasta sayısı	Evre	Kemoterapi
JBR10	482	pT2pN0* veya pT1-2pN1	Cisplatin (50x2) mg/m ² 4 kür ve vinorelbin 25 mg/m ² 16 kür
Adjuvant Lung Cancer Project İtaly	1088	Evre I, II, IIIA	Cisplatin 100 mg/m ² 3 kür ve mitomisin 8 mg/m ² 3 kür ve vindesin 3 mg/m ² 6 kür
İnternational Adjuvant Lung Trial	1867	Evre I, II, III	Cisplatin 100 veya 120 mg/m ² 3 kür veya cisplatin 80 veya 100 mg/m ² 4 kür ve vindesin 3 mg/m ² 6-8 kür veya vinblastin 4 mg/m ² 6-8 kür veya vinorelbin 30 mg/m ² 13 kür veya etoposid 100 mg/m ² 9-12 kür
Adjuvant Navelbine İnternational Trialist Association 01	840	Evre I, II, IIIA	Cisplatin 100 mg/m ² 4 kür ve vinorelbin 30 mg/m ² 16 kür
Big Lung Trial	307	Evre I, II, III	Cisplatin 50 veya 80 mg/m ² 3 kür vindesin 3 mg/m ² 6 kür veya vinorelbin 30 mg/m ² 6 kür veya mitomisin 6 mg/m ² 3 kür ve ifosfamid 3 gr/m ² 6 kür veya mitomisin 6 mg/m ² 3 kür ve vinblastin 6 mg/m ² 3 kür

*Patolojik tümör (pT) ve nod (pN) evresi

Adjuvan KT Etkinliğini Belirleyen Faktörler

Evre

Birçok çalışma ve meta-analiz, AKT yararının evre II ve evre III hastalarda sınırlı olduğunu göstermiştir. Evre IB hastaların dahil edildiği CALGB 9633 çalışmasında, tüm hastalar değerlendirildiğinde KT'nin sağkalıma katkısı yoktu (p=0,12) (8). Ancak ≥4 cm tümörü olan hastalarda KT'nin istatistiksel olarak anlamlı sağkalım katkısı vardı (p=0,043). Yine JBR 10, çalışmasında da ≥4 cm tümörü olan hastalarda KT'nin sağkalım katkısı gösterildi (p=0,013) (7).

KT Rejimi

KHDAK'de LACE metaanalizi verilerine dayanılarak adjuvan tedavi olarak cisplatin içeren ikili KT rejimleri öneriliyor (12). LACE meta-analizinden elde edilen veriler optimal cisplatin rejimini oluşturmak için yetersiz olmasına rağmen, şu ana kadar üzerinde en çok çalışılan rejim cisplatin ve vinorelbindir.

Faz II TREAT çalışmasında evre IB-IIIa olan hastalar pemetrekset ve cisplatin veya vinorelbin ve cisplatin koluna randomize edildi (13). Çalışmanın amacı, bu adjuvan rejimlerden herhangi birinin fizibilitesini değerlendirmektir. Bu çalışmada, planlanan tedaviyi tamamlama oranı pemetrekset ve cisplatin kombinasyonunda daha yüksek bulundu (%95,5'e %75,4; p<0,0001).

E1505 çalışması AKT'ye bevasizumab eklenmesinin katkısı değerlendirildi (14). Bevacizumab eklenmesinin ilavesi faydası gösterilemedi. Ancak, yassı hücreli dışı histolojiye sahip olup cisplatin ve pemetrekset alan hastalarda, diğer rejimleri alan hastalara göre daha az grad 3-5 toksisite görüldü (p<0,001).

Patolojik Özellikler

Visseral plevra invazyonu, lenfovasküler invazyon gibi bazı patolojik özellik kötü prognozla ilişkilidir. National Comprehensive Cancer NetWork (NCCN) kılavuzu; kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon, visseral plevra invazyonu, nöroendokrin tümör gibi kötü risk faktörü olan hastalarda AKT öneriyor (15). Ancak tek başına bu özelliklere sahip hastaların AKT ile yarar sağladığına dair kesin bir kanıt yoktur.

Tedavi Zamanlaması

Her ne kadar AKT'nin optimal zamanlaması bilinmesede, adjuvan çalışmalarda olduğu gibi tedaviye genellikle 8-10 hafta

Tablo 2. LACE metaanalizinde evrelere göre HR

Hasta sayısı	Evre	HR (%95 GA)
347	IA	1,40 (0,95-2,06)
1371	IB	0,93 (0,78-1,1)
1616	II	0,83 (0,73-0,95)
1247	IIIa	0,83 (0,72-0,94)

GA: Güven aralığı

içinde başlanması önerilmektedir. AKT ile tedavi edilen 1032 olgunun bulunduğu bir çalışmada; adjuvan tedaviye kadar geçen ortalama süre 8 hafta olarak bulundu. Bununla birlikte, AKT'ye operasyondan 10 hafta sonra başlamak ile ilk 10 hafta içinde başlamanın sağkalım farkı yoktu.

Yaş

LACE metaanalizi, yaşlı (≥ 70 yaş) hastalarda, daha düşük dozlar ve daha az KT döngüsü uygulanmış olmasına rağmen, genç hastalarla karşılaştırıldığında, KT yararında ve ciddi toksisiteler açısından anlamlı bir fark yoktu (12). Yaşlı hastalar, yalnız yaşa bağlı olarak AKT'den dışlanmamalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyon testi, işitme bozukluğu, kalp yetmezliği riski yüksektir. Bu nedenle KT ajanını belirlerken dikkatli olunmalıdır. Bu grupta cisplatin yerine karboplatin düşünülebilir.

Hedefe Yönelik Tedavi

Son yıllarda, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu, ROS1 rearrangement gibi hedeflenebilir sürücü mutasyonların keşfedilmesi, ileri veya metastatik KHDAK hastalarının tedavisinde çok önemli gelişmelere yol açmıştır. Sürücü mutasyonlar arasında EGFR mutasyonu en yaygın olanıdır ve KHDAK'de %10-35 oranında bulunmaktadır (16,17). Erlotinib, gefitinib ve afatinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ileri evre KHDAK hastalarının tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır (18,19).

RADIANT, KHDAK'de, adjuvanda erlotinibi değerlendiren randomize, çift kör, faz III bir çalışmadır (20). İmmünohistokimya (IHK) ile EGFR proteini veya fluorescence in situ hybridization (FISH) ile EGFR amplifikasyonu gösterilen, evre IB-III A KHDAK olan toplam 973 hasta 2 yıl süreyle 2:1 oranında erlotinib 150 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası HSK idi. HSK'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortalama 50,5 aya 48,2 ay; HR=0,90; %95 GA=0,74-1,10; p=0,324). Ancak EGFR mutasyonu pozitif alt gruptaki 161 hasta (%16,5) arasında HSK erlotinib lehine (ortalama 46,4 aya 28,5 ay; HR=0,61; %95 GA=0,38-0,98; p=0,39), ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erlotinib kolunda döküntü ve ishal sık görülen advers olaylardı (%86,4 ve %52,2'ye; %32,1 ve %15,7).

Rezeke evre I-III akciğer adenokarsinomlu 167 hastanın değerlendirildiği bir başka kohortta, adjuvan erlotinib ya da gefitinibin HSK'ye etkisi değerlendirildi (21). EGFR açısından 93 (%56) hastada ekzon 19, 74 (%44) hastada ekzon 21 mutasyonu vardı ve 56 (%33) hasta TKI aldı. İki yıllık HSK, adjuvan TKI ile tedavi edilen hastalar için %89 iken, kontrol grubunda %72 idi (p=0,06). 2 yıllık GSK %96'ya %90 idi (p=0,296).

CTONG 1104 randomize, açık etiketli, faz 3 bir çalışmadır (22). R0 rezeke edilmiş, evre II-III A (N1-N2), EGFR-mutant 222 hasta 1:1 oranında vinorelbine ve cisplatin ya da gefitinib

koluna randomize edildi. Primer sonlanım noktası HSK olan çalışmada, medyan 36,5 aylık izlem süresinde, HSK gefitinib kolunda cisplatin ve vinorelbine kıyasla anlamlı olarak daha iyi bulundu (28,7 aya 18 ay; HR=0,60; %95 GA=0,42-0,87; p=0,0054). Gefitinib kolunda en sık grad 3 ve üstü yan etki alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz yüksekliği (%2) iken, vinorelbine ve cisplatin kolunda, en sık görülen grad 3 ve üstü yan etki nötropeni (%34), lökopeni (%16) ve kusma (%9) idi.

Halen KHDAK'de adjuvan tedavide hedefe yönelik tedavinin rolünü araştıran çok sayıda çalışma devam etmektedir.

İmmünoterapi

PD-1 ve PD-L1 immün kontrol noktası inhibitörleri pembrolizumab, nivolumab ve atezolizumab ileri ve metastatik KHDAK tedavisini önemli ölçüde değiştirmiştir (23-27). İmmünoterapi ile ileri ve metastatik hastalarda umut verici sonuçlar alınmasına bağlı olarak, bu ajanların erken evre KHDAK tedavisinde etkinliği merak konusudur.

Erken evre akciğer adenokarsinomu dokusu, normal akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında; immünoşüpresif bir mikroçevrenin, erken evre adenokarsinomlarda da bulunduğu gösterilmiştir (28). Erken evre hastalarda da immünoşüpresif bir mikro çevrenin bulunması, bu hasta popülasyonunda da immünoterapötik stratejilerin araştırılmasını desteklemiştir.

Opere KHDAK 103 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar aktive T öldürücü hücreler ve dendritik hücrelerden oluşan kemo-immünoterapi (grup A) veya KT (grup B) koluna randomize edildi (29). A ve B gruplarında 2 yıllık GSK oranları %93,4'e %66; 5 yıllık GSK oranları ise %81,4'e %48,3 idi (HR=0,229; %95 GA=0,093-0,564; p=0,0013). İki ve 5 yıllık HSK oranları sırasıyla, %68,5'e %41,4 ve %56,8'e %26,2 idi (HR=0,423; %95 GA=0,241-0,743; p=0,0027).

Evre IB, II ve III A MAGE-A3-pozitif KHDAK hastaların 2:1 oranında immünoterapi ya da plasebo koluna randomize edildiği bir çalışmada primer sonlanım noktası HSK idi (30). Ortalama HSK immünoterapi kolunda 60,5 ay iken, plasebo kolunda 57,9 ay idi (HR=1,02; %95 GA=0,89- 1,14; p=0,74).

KHDAK'de adjuvanda immünoterapinin rolünü araştıran çok sayıda çalışma devam etmektedir.

Adjuvan KT Yararını Gösteren Prediktif Biyobelirteçler Var mı?

Moleküler biyobelirteçler, patolojik evrelemenin ötesinde, nöks olasılığı ve adjuvan tedavinin yararı hakkında ek bilgi sağlayabilir. Bu noktada gen ekspresyon profili, K-RAS, p53, DNA metilasyonu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Gen ekspresyon profiline örnek olarak, bir merkezde rezeke KHDAK'li 361 hastadan oluşan bir kohortta 14-gen ekspresyon profili geliştirildi (31). Bu gen ekspresyon profili daha sonra

başka iki kohortta da valide edildi. Orjinal kriterler validasyon kohortlarına uygulandığında, düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli hastalarda beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %71, %58 ve %49 olarak bulunmuştur.

JBR.10 çalışmasında p53 geninin overekspresyonu, anlamlı olarak daha kötü bir prognozla ilişkili, fakat AKT'nin yararı, p53 over ekspresyonu olanlarda daha fazlaydı (7). JBR.10 çalışmasında K-RAS mutasyonu saptanan hastalar, AKT'den fayda görmedi. Araştırılan bu moleküler biyobelirteçler, rutin olarak klinik pratikte kullanılmasa da, AKT'den kimin fayda sağlayabileceğini öngörmeye yardımcı olabilir.

Sonuç

Evre II ve III hastalarda AKT yararı yüksek kanıt düzeyi ile gösterilmiştir. Evre IB hastalarda yüksek risk faktörü varsa AKT düşünülebilir. Evre IA hastalarda AKT önerilmemektedir. AKT ameliyattan 8-10 hafta içinde başlanılabilir. Adjuvan tedavide platin bazlı ikili KT kullanılmalıdır. Adjuvan amaçlı hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmaları halen devam etmekte ancak sağkalıma katkısı konusunda henüz kesin bir veri bulunmamakta, rutin kullanımı önerilmemektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.G., Y.Ü., Konsept: M.G., Y.Ü., Dizayn: M.G., Y.Ü., Veri Toplama veya İşleme: M.G., Y.Ü., Analiz veya Yorumlama: M.G., Y.Ü., Literatür Arama: M.G., Y.Ü., Yazan: M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP, editors. Lyon: World Health Organization;2014.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1 Suppl):21S.
3. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. Ann Thorac Surg. 2006;80:2051-2056.
4. Fry WA, Phillips JL, Menck H, et al. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. Cancer. 1999;86:1867-1876.
5. Strauss G. Adjuvant chemotherapy of lung cancer: methodologic issues and therapeutic advances. Hematol Oncol Clin N Am. 2005;19:263-281.
6. Non-Small-Cell Lung Cancer Colloaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ. 1995;311:899-909.
7. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol. 2009;28:29-34.
8. Strauss GM, Herndon JE, Maddus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Study Groups. J Clin Oncol. 2008;26:5043-5051.
9. Douillard JY, Rosell R, de Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7:719-727.
10. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2009;28:35-42.
11. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIa non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer. Inst. 2003;95:1453-1461.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. J Clin Oncol. 2008;26:3552-3559.
13. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol. 2013;24:986-992.
14. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC-Outcomes based on chemotherapy subsets. J Clin Oncol.2016;34S:8507.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4.2018- April 26,2018.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-957.
17. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2013;105:595-605.
18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-957.
19. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2013;105:595-605.
20. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33:4007-4014.
21. Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. J Thorac Oncol. 2011;6:569-575.
22. Wu YL, Zhong W, Wang Q, et al. Gefitinib (G) versus vinorelbine + cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIa (N1-N2) nonsmall- cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): a randomized, Phase III trial (CTONG1104). J Clin Oncol. 2017;35S:8500.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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- 1508.
27. 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.
28. Lavin Y, Kobayashi S, Leader A, et al. Innate Immune Landscape in Early Lung Adenocarcinoma by Paired Single-Cell Analyses. *Cell* 2017;169:750–65. e17.
29. Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A, et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64:51–9.
30. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:822–835.
31. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet*. 2012;379:823–832.