

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoterapi: Güncel Durum

## Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Status

Dr. Hande TURNA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji, İstanbul

### ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin tedavisinde postoperatif adjuvan dönemde ve metastatik hastalıkta uygulanan sistemik kemoterapiler ve güncel NCCN kılavuzu özetlenmiştir. KHDAK tedavisinde yeni bir ufuk açan anti-PD-1 ve anti-PD-L1 içeren immunoterapi konusu tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), sistemik kemoterapi, adjuvan, metastatik, immunoterapi, anti-PD-1, anti-PDL1.

### SUMMARY

Systemic chemotherapy in the postoperative adjuvant and metastatic setting of non-small cell lung cancer (NSCLC) and current NCCN guidelines are summarized. A new horizon in the treatment of NSCLC consisting of immunotherapy using anti-PD-1 and anti-PD-L1 is discussed.

**Key Words:** Non-small cell lung cancer (NSCLC), systemic chemotherapy, adjuvant, metastatic, immunotherapy, anti-PD-1, anti-PD-L1.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Hande TURNA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji, İstanbul  
e-posta: hande.turna@gmail.com

## GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin %85'lik bir kısmını oluşturmaktadır. Erken evre tümörlerde postoperatif uygulanan adjuvan tedavi yaklaşımları standart hale gelirken metastatik hastalıkta uygulanan sistemik tedaviler de çeşitlilik kazanmıştır. Yıllardır KHDAK'de önerilen sistemik tedavi yaklaşımı hücre alt tipine göre değişiklik göstermez iken metastatik hastalıkta son yıllarda KHDAK'nin farklı histolojik alt tipleri ve moleküler değişikliklere göre sistemik tedavi seçimlerinde farklılıklar oluşmaya başlamıştır. Hedefe yönelik tedavilere prediksyon sağlayan moleküler değişikliklerin yanı sıra sistemik kemoterapi ajanlarını belirlerken KHDAK'ni kendi içinde skuamöz (epidermoid) veya skuamöz olmayan (adenokarsinom, büyük hücreli ve diğerleri) KHDAK olarak iki gruba ayırmak gündeme gelmiştir<sup>(1)</sup>.

### Erken Evre KHDAK'nde (Evre I ve II) Postoperatif Adjuvan Kemoterapi

NCCN klavuzu günümüzde evre IA opere edilmiş olgularda adjuvan tedavi önermemekte evre I B olguların yüksek riskli olanlarında evre II-III opere edilmiş olgularda aşağıda özetlenen KHDAK'nde adjuvan tedavi için yapılmış çalışmalara dayanarak adjuvan tedavi önermektedir<sup>(1)</sup>.

"The Internatioal Adjuvan Lung Cancer Trial (IALT)" çalışmasında tam rezeke edilmiş 1867 Evre I-II-III KHDAK olgusu adjuvan olarak cisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortanca 56 aylık takip sonrasında beş yıllık hastaliksiz (%39'a karşı %34;  $p < 0.003$ ) ve genel sağkalım oranları (%45'e karşı %40;  $p < 0.03$ ) adjuvan kemoterapi alan grupta istatistiksel olarak üstün bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Daha uzun süreli takiplerde (7.5 yıl) kemoterapinin yararının azaldığı görülmüş, kemoterapi alan kolda daha fazla ölüm gözlenmiştir ama adjuvan kemoterapinin nüksleri azalttığı gösterilmiştir<sup>(3)</sup>.

NCIC CTG JBR.10 çalışmasında tam rezeke edilmiş Evre IB ve II 482 KHDAK olgusu postoperatif adjuvan cisplatin-vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiş hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalımda adjuvan kemoterapinin yararı gösterilmiştir. Beş yıllık sağkalım oranları adjuvan kemoterapi alan kolda %69; gözlem kolunda ise %54 olarak saptanmıştır ( $p = 0.03$ )<sup>(4)</sup>. Sonradan belirlenen 9.5 yıllık takip sonuçlarında ise adjuvan kemoterapi yararının sadece

evre II olgularda devam ettiği saptanmıştır (ortalama sağkalım kemoterapi alan kolda 6.8 yıl; gözlem kolunda 3.6 yıl)<sup>(5)</sup>.

ANITA çalışmasında 840 Evre IB-II-III rezeke edilmiş KHDAK olgusu adjuvan Cisplatin- Vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 76 aylık takip sonrasında ortalama sağkalım adjuvan kemoterapi kolunda 66 ay gözlem kolunda 44 ay olarak saptanmıştır. Adjuvan kemoterapi Evre II-III olgularda beş yıllık sağkalımı anlamlı ölçüde arttırmıştır (%8.6). Evre I olgularda ise bir yarar göstermediği görülmüştür<sup>(6)</sup>. Bir çok klinisyen KHDAK'nin adjuvan tedavisinde cisplatin-vinorelbin kombinasyonunu tercih etmektedir<sup>(7)</sup>.

"The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)" metaanalizinde 4584 olgunun retrospektif incelenmesinde adjuvan olarak uygulanan Cisplatin'li kombinasyonların (cisplatin-vinorelbin, cisplatin-eteposid ve diğerleri) beş yıllık sağkalımı %5.6 düzeyinde arttırdığı ve tedavi rejimleri arasında bir fark olmadığı ve bu yararın Evre II-III ve iyi performansla sahip hastalarda olduğu saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Son dönemde yapılan bir analiz postoperatif adjuvan tedavinin seksen yaşına kadar yararını göstermiştir<sup>(9)</sup>.

CALGB 9633 çalışmasında Evre IB 344 olgu adjuvan paclitaxel-carboplatin veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 54 aylık takip sonrasında beş yıllık sağkalımda kemoterapi kolunda sağkalım üstünlüğü saptanırken (%79'a karşı %70  $p = 0.045$ ) bu anlamlılık dördüncü yılda kaybolmuştur<sup>(10-12)</sup>. Bir alt grup analizinde 4 cm'in üstünde tümör çapı olanların daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Bu kombinasyon toksisitesi daha az ve iyi tolere edilen bir kombinasyon olduğu için Cisplatin'i tolere edemeyecek olgularda önerilmektedir. Bu çalışmanın gücünün Evre IB olguları değerlendiremeyecek düzeyde olduğu da vurgulanmaktadır<sup>(13)</sup>.

NCCN klavuzu günümüzde Evre II-III rezeke edilmiş KHDAK olgularında Cisplatin'li bir kombinasyon (vinorelbin veya eteposid ile) ile adjuvan kemoterapi önermektedir. Cisplatin-pemetrexed, Cisplatin-Doksetaksel veya Cisplatin-Gemcitabin KHDAK'nin adjuvan tedavisinde kullanılabilen diğer kombinasyonlardır. Performansı iyi olmayan ve cisplatin'i tolere edemeyecek olgularda Carboplatin-paklitaksel adjuvan tedavide uygulanabilecek bir rejimdir<sup>(1)</sup>.

Evre IA opere edilmiş olgularda adjuvan tedavi önerilmemekte; evre I B olguların ise yüksek riskli kabul edilen alt grubu için önerilmektedir. Yüksek riskli ka-

bul edilen grup az diferansiye nöroendokrin tümörü olan, 4 cm'den büyük, vasküler invazyon veya visceral plevra invazyonu yapmış tümörü olan, "wedge" rezeksiyon yapılmış veya mediastinal lenf nodu örneklemesi eksik olan olgulardır<sup>(1)</sup>.

### Metastatik Hastalıkta Sistemik Kemoterapi

Performansı iyi olan metastatik evredeki KHDAK olgularının platin bazlı kemoterapi rejimlerinden fayda gördüğü gösterilmiştir<sup>(1,14)</sup>. Platinin yeni jenerasyon ajanlar olan paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel, gemcitabin ve pemetrexed ile olan kombinasyonlarını eski ajanlara göre daha iyi cevap oranları ve genel sağkalım avantajı sağladığı bir çok çalışmada gösterilmiştir<sup>(15,16)</sup>.

KHDAK'nin sistemik kemoterapisinde tercih edilen platinin cisplatin mi; carboplatin mi olması konusunda yapılmış olan iki metaanalizde farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Hotta ve arkadaşlarının 2948 olgu ve sekiz çalışmayı içeren metaanalizinde cisplatinli kombinasyonlarla daha iyi cevap oranları elde edildiği ( $p < 0.001$ ) ama bu farkın genel sağkalım ( $p = 0.515$ ) avantajına yansımadağı saptanmıştır. Tedaviye bağlı mortalite açısından da bir fark saptanmıştır<sup>(17)</sup>.

İkinci meta-analiz dokuz çalışma ve 2968 olguyu içermekte olup yine cisplatin kullanılan kombinasyonlarla cevap oranlarının carboplatinli kombinasyonlardan daha iyi olduğu ve bir yıllık sağkalım oranlarının da cisplatin içeren kombinasyonlar ile daha üstün olduğu saptanmıştır (%37'ye karşın %34). Cisplatin kullananlarda bulantı, kusma, carboplatin kullananlarda ise trombositopeni toksisiteleri daha sık saptanmıştır<sup>(18)</sup>.

Performans statüsü iyi olan hastalarda cisplatin ile daha belirgin bir tümör küçülmesi ve semptom kontrolü sağlanabilirken, birçok komorbiditeleri olabilen KHDAK'li hastalarda carboplatin daha iyi tolere edilmesi nedeniyle tercih edilebilmektedir<sup>(19)</sup>.

Platinin yeni ajanlarla kombinasyonu ile yapılan sistemik kemoterapi metastatik KHDAK'de genel sağkalımı 8-12 ay civarına uzatmıştır. Bu kombinasyonların tek başına Platine göre üstün olduğu gösterilirken, ikili kombinasyonlara üçüncü bir ajanın eklenmesinin toksisiteyi arttırmak dışında ek bir yarar gösterilememiştir<sup>(20,21)</sup>.

Platin (cisplatin ve carboplatin), taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel), vinorelbine, gemcitabin ve pemet-

rexed gibi kemoterapötikler ile kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar %30-40 oranında değişen bir yıllık sağkalım sağlamakta ve monoterapiye üstünlük göstermektedir<sup>(1)</sup>. Bu kombinasyonlar carboplatin-paklitaksel; cisplatin-dosetaksel; cisplatin-gemcitabine; cisplatin-vinorelbin; cisplatin-pemetrexed şeklinde olabilir.

Bir çok faz III çalışmada platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir<sup>(22-29)</sup>. Bu tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir<sup>(30)</sup>. Bu kombinasyonların seçiminde ilaçların yan etki profilleri ve hastanın performans statüsü gündeme gelmektedir. Carboplatin-gemcitabine, carboplatin-docetaksel, carboplatin-pemetrexed, gemcitabine-vinorelbine, gemcitabine-docetaksel kombinasyonları uygulanabilecek seçenekler arasındadır<sup>(1)</sup>.

Socinski ve arkadaşlarının çalışmasında, albümine bağlı paklitaksel ve carboplatin ile standart paklitaksel-carboplatine göre daha iyi bir cevap oranı sağlanmıştır (%33'e karşı %25  $p = 0.005$ ). Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından bir fark saptanmaz iken albumine bağlı paklitakselin nöropati toksisitesi daha az olduğu saptanmıştır<sup>(29)</sup>. FDA 2012 yılı Ekim ayında KHDAK'nin tedavisinde albumine bağlı paklitaksele onay vermiştir.

Metastatik KHDAK'nin birinci seri tedavisinde EGFR veya ALK mutasyonları yok ise platin bazlı bir kombinasyon rejimi önerilmektedir. Sistemik kemoterapi kombinasyonlarının seçilmesinde son yıllarda histolojik alt tipe göre de farklılıklar oluşmuştur<sup>(1)</sup>.

Scagliotti ve arkadaşlarının cisplatin gemcitabin ile cisplatin-pemetrexed kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmasında skuamöz hücre histolojili hastalarda cisplatin-gemcitabin (genel sağkalım 10.8'e karşın 10.4 ay;  $p = 0.05$ ) skuamöz dışı histolojilerde ise cisplatin-pemetrexed kombinasyonu daha etkin bulunmuştur (genel sağkalım 11.8'e karşın 10.4 ay  $p = 0.005$ ). Bu farklılığın skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde saptanan timidilat sentetaz enziminin aşırı ekspresyonunun pemetrexed duyarlılığını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>(28)</sup>. Metastatik KHDAK'nin birinci seri tedavisinde pemetrexed kullanımı skuamöz dışı histolojilerde önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

"Vasküler Endothelial Growth Factor (VEGF)"e karşı bir monoklonal antikor olan bevasizumab 2006 yılında rezeke edilemeyen veya metastatik skuamöz dışı KHDAK'de FDA onayı almıştır. ECOG 4599 ça-

**Tablo 1. Sistemik kemoterapi rejimlerinin sağladıkları cevap oranları ve sağkalım süreleri.**

Çalışma	Kemoterapi Rejimi	Sayı	Cevap Oranı	Sağkalım (ay)
ECOG 1594 <sup>24</sup>	Cisplatin-paklitaksel	288	21	7.8
	Cisplatin-gemcitabin	288	22	8.1
	Cisplatin-dosetaksel	289	17	7.4
	Carboplatin-paklitaksel	290	17	8.1
TAX-326 <sup>22</sup>	Cisplatin-dosetaksel	406	32	11.3
	Cisplatin-vinorelbin	394	25	10.4
	Carboplatin-dosetaksel	404	24	9.4
EORTC <sup>26</sup>	Cisplatin-paklitaksel	159	32	8.1
	Cisplatin-gemcitabin	160	25	8.9
	Paclitaksel-gemcitabin	161	24	6.7
ILCP <sup>23</sup>	Cisplatin-gemcitabin	205	30	9.8
	Carboplatin-paklitaksel	204	32	9.9
	Paclitaksel-gemcitabin	203	30	9.5
SWOG <sup>25</sup>	Cisplatin-vinorelbin	202	28	8.0
	Carboplatin-paklitaksel	206	25	8.0
FACS <sup>27</sup>	Cisplatin-irinotekan	145	31	13.9
	Carboplatin-paklitaksel	145	32	12.3
	Cisplatin-gemcitabin	146	30	14.0
	Cisplatin-vinorelbin	145	33	11.4
Scagliotti <sup>28</sup>	Cisplatin-gemcitabin	863	28	10.3
	Cisplatin-pemetrexed	862	31	10.3
Socinski <sup>29</sup>	Carboplatin-albumin bağlı paklitaksel	521	33	12.1
	Carboplatin-paklitaksel	531	25	11.2

ışmasında 878 hasta randomize edilmiş; paklitaksel-carboplatin'e Bevasizumab eklenmesi ortanca sağkalımı 10.3 aydan 12.3 aya ( $p=0.003$ ) çıkarmıştır. Adenokarsinom histolojisine sahip olgularda sağkalım 14.2 ay olduğu saptanmıştır. ECOG 4599 çalışmasına dayanarak paklitaksel-carboplatin ile birlikte kullanılan bevasizumab hemoptizi yakınması olmayan ve trombositopeni nedeniyle kanama riski olmayan hastalarda önerilmektedir<sup>(31)</sup>.

Faz III randomize bir çalışma olan FLEX çalışmasında histolojik tipten bağımsız olarak Cisplatin-Vinorelbin kombinasyonuna Cetuximab (anti-EGFR1 monoklonal antikor) eklenmesinin genel sağkalımı az da olsa istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (10.1 aya karşı 11.3 ay;  $p=0.04$ )<sup>(32)</sup>. Toleransı zor olabilen bir rejim olarak NCCN klavuzunda 2B kategorisinde önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

### İkinci Seri Tedavi

Birinci seri tedavi sırasında ve sonrasında progresyon gösteren ve performans statüsü iyi olan (PS: 0-2) KHDAK'li olgularda ikinci seri tedavi önerilmektedir.

İkinci seride kullanıldığında kemoterapiye yanıt oranı %10 civarında olmakla birlikte NCCN 2013 klavuzu dosetaksel, pemetrexed, erlotinib veya platinli bir kombinasyon ile performansı iyi olan olgularda ikinci seri tedaviyi önermektedir<sup>(1)</sup>. Dosetaksel'in en iyi destek tedavisi, vinorelbin ve ifosfamide göre sağkalımı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Pemetrexed dosetaksel ile karşılaştırıldığında ikinci seri tedavide benzer sağkalım süresi sağlamış ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Pemetrexed skuamöz dışı akciğer kanserinin ikinci seri tedavisinde önerilmektedir. Erlotinib de sağkalım ve yaşam kalitesini arttırıcı etkisi ikinci seri kullanımda gösterilmiş bir ajandır ve EGFR mutasyonu pozitif olgularda performans statüsü 3-4 olsa dahi ikinci veya üçüncü seride kullanımı NCCN tarafından önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

### İdame Tedavisi

İleri evre akciğer kanserinde 4-6 kür uygulanan ilk seri tedaviye yanıt alınıp progresyon görülmeyen olgularda idame tedavisi gündeme gelmiştir. İdame tedavisi birinci seride kullanılan ajanlardan biriyle veya farklı bir ajana geçilerek yapılabilir. Kemoterapi-

nin yanında kullanılan bevasizumab veya cetuximab gibi hedefe yönelik tedavi molekülleri ile progresyona veya toksisite görülene kadar idame yapılabilir<sup>(33,34)</sup>. İdame tedavileri Tablo 2'de özetlenmiştir<sup>(30,35-43)</sup>.

İleri evre KHDAK'lı 566 hastayı içeren Faz III bir çalışmada 4 kür carboplatin-gemcitabin sonrası 398 hasta progresyon göstermemiş ve bu olguların 309'u ilk seri tedavinin hemen bitiminde altı kür idame dosetaksel veya izlem ve izlem sırasında progresyon saptandığında dosetaksel koluna randomize edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım hemen dosetaksel idame tedavisi başlanan kolda daha üstün bulunmuştur (5.7 aya karşı 2.7 ay; p= 0.0001) ama genel sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (12.3 aya karşı 9.3 ay; p= 0.0853). Yaşam kalitesi açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>(35)</sup>.

Ciuleanu ve arkadaşlarının 663 hastayı içeren faz III çalışmasında dört kür platin bazlı bir kemoterapi sonrası hastalar idame pemetrexed veya izlem

koluna randomize edilmiştir. Bu çalışmada izlem kolundaki olguların %33'ü herhangi bir ikinci seri tedavi alamamıştır. İdame pemetrexed verilen kolda hem progresyonsuz sağkalım (4.3 aya karşı 2.6 ay; p< 0.00001) hem de genel sağkalım (13.4 aya karşı 10.6 ay; p= 0.012) izlem koluna göre üstün bulunmuştur<sup>(36)</sup>. Belani ve arkadaşlarının bir alt grup analizinde pemetrexed'in idame tedavisindeki yararının skuamöz hücreli dışı olan tümörlerde daha belirgin olduğu görülmüştür. Pemetrexed bu çalışmayla dört kür platin bazlı bir kemoterapi ile progresyon göstermeyen olgularda idame tedavisinde kullanımda FDA onayını almıştır<sup>(30)</sup>.

Perol ve arkadaşlarının faz III randomize bir çalışmasında birinci seri cisplatin-gemcitabin sonrası gemcitabin veya elotinib ile yapılan idame tedavisinde progresyona kadar geçen sürenin gemcitabin idamesi yapılanlarda 3.8 ay, erlotinib idamesi alanlarda 2.9 ay ve plasebo kullanılanlarda ise 1.9 ay olduğu saptan-

**Tablo 2. KHDAK'nin idame tedavisinde kullanılan ilaçlar.**

Çalışma	Kemoterapi Rejimi	Sayı (n)	Progresyonsuz Sağkalım (ay)	Genel Sağkalım (ay)
Fidias <sup>35</sup>	Carbo-Gem---Dosetaksel	153	5.7	12.3
	Carbo-Gem--- İzlem	156	2.7	9.7
Ciuleanu <sup>36</sup>	Kemoterapi-Pemetrexed	441	4.0	13.4
	Kemoterapi-İzlem	222	2.0	10.6
Patel <sup>37</sup>	Carbo-Pem-Beva--- Pem-Beva	50	7.8	14.1
ATLAS <sup>38</sup>	KemoBeva--- Beva+Erlotinib	370	4.8	-
	KemoBeva--- Beva+Plasebo	373	4.8	-
Belani <sup>39</sup>	Cis Gem---Gem	128	7.4	9.3
	Cis-Gem---İzlem	127	7.7	8.0
Perol <sup>40</sup>	Cis-Gem---Gem	149	3.8	-
	Cis-Gem---Erlotinib	153	2.9	-
	Cis-Gem--- izlem	152	1.9	-
SATURN41	Kemoterapi---Erlotinib	438	3.8	12
	Kemoterapi---Plasebo	447	2.6	11
PARAMOUNT <sup>42</sup>	Kemoterapi---Pemetrexed	316	3.9	13.9
	Kemoterapi---Plasebo	156	2.6	11
PointBreak <sup>43</sup>	CarboPem-Beva--- Pem-Beva	450	6.0	12.6
	CarboPacBeva---Beva	450	5.6	13.4
PRONOUNCE	CarboPacBeva--- Beva	179	2.9	11.7
	CarboPem --- Pem	182	3.9	10.5

Carbo: Carboplatin, Gem: Gemcitabin, Pem:Pemetrexed, Beva: Bevasizumab, Pac: Paklitaksel.

mıştır<sup>(40)</sup>. Belani ve arkadaşlarının yaptığı bir başka faz III çalışmada ise birinci seri carboplatin-gemcitabin sonrası gemcitabin idamesinin destek tedavisi ile karşılaştırılmasında progresyona geçen süre açısından gemcitabin alanlarda üstünlük sağlanmıştır<sup>(39)</sup>. Belani ve Perol'un bu iki Faz III randomize çalışmalarında idame tedavinin genel sağkalıma katkısı gösterilememiştir<sup>(39,40)</sup>.

Patel ve arkadaşlarının 50 hasta içeren FazII çalışmasında altı kür Carboplatin-pemetrexed-bevasizumab sonrası pemetrexed-bevasizumab ile yapılan idame tedavisinde 7.8 aylık progresyonsuz sağkalım ve 14.1 aylık genel sağkalım sürelerine ulaşılmıştır<sup>(37)</sup>.

Faz III randomize bir çalışma olan PARAMOUNT çalışmasında pemetrexed ile yapılan idame tedavisi progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır (4.1 aya karşı 2.8 ay). Genel sağkalım sonuçları Temmuz 2013'te yayınlanmış ve idame pemetrexed' in genel sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (p= 0.0195) (idame pemetrexed kolu 13.9 ay, plasebo 11 ay)<sup>(42)</sup>.

Faz III randomize bir çalışma olan PointBreak çalışmasında skuamöz dışı KHDAK'li hastalarda Carboplatin-pemetrexed-bevasizumab sonrası idame pemetrexed-bevasizumab ile Carboplatin-paclitaksel-bevasizumab sonrası idame bevasizumab tedavileri karşılaştırılmış pemetrexed-bevasizumab idame tedavisi progresyonsuz sağkalım açısından (altı aya karşı 5.6 ay; p= 0.012) ufak bir farkla üstün bulunmuştur ama bu fark genel sağkalımda (12.6 aya karşı 13.4 ay; p= 0.949) görülmemiştir<sup>(43)</sup>. Birinci seri tedavide carboplatin-pemetrexed-bevasizumab kullanan kolda febril nötrojeni, nöropati ve allopezi yan etkileri daha az görülürken, carboplatin-paclitaksel-bevasizumab kolunda anemi, trombositopeni ve yorgunluk daha az saptanmıştır<sup>(43)</sup>.

ASCO 2013'te sunulan skuamöz hücreli dışı akciğer kanserlerinde yapılan PRONOUNCE çalışmasında 4 kür Carboplatin-paclitaksel-bevasizumab sonrası idame bevasizumab ile 4 kür Carboplatin-pemetrexed sonrası idame pemetrexed açısından cevap oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır<sup>(44)</sup>.

NCCN klavuzu 2013 yılında EGFR ve ALK mutasyonu olmayan skuamöz hücre dışı akciğer kanserlerinin idame tedavisinde bevasizumab, cetuximab ve pemetrexed idame tedavisini kategori 1 düzeyinde önermektedir. Bevasizumab-pemetrexed kombinasyonu veya gemcitabine daha düşük kategori düzeyinde önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

İlk seri tedavide kullanılan ajanlardan tamamen farklı bir ajana geçilerek yapılan idame tedavisinde iki faz III randomize çalışmaya dayanarak NCCN klavuzu pemetrexed veya erlotinib tedavisinin kullanılmasını 2A kategorisinde önermektedir<sup>(1)</sup>.

Skuamöz hücreli kanserlerin idame tedavisinde ise NCCN 2013 klavuzu cetuximab'ı kategori bir düzeyinde, gemcitabin ve erlotinib'i kategori 2A düzeyinde, dosetaxel'i ise kategori 2B düzeyinde önermektedir<sup>(1)</sup>.

### Yaşlı Hastalarda Sistemik Kemoterapi

Akciğer kanserinde ortalama teşhis yaşı 68 ve hastaların %40'ü 70 yaşın üzerindedir. Gridelli ve arkadaşları tarafından yapılan geriatrik onkoloji panelinde tedavi öncesi durum detaylı değerlendirilerek performans durumu iyi hastalarda platin bazlı bir kombinasyon kullanılabilirliği önerilmiştir<sup>(45)</sup>. Bu yaş grubunun klinik çalışmalarda yer almadığı ve bu yaş grubuna spesifik klinik çalışmaların azlığı vurgulanmıştır.

SWOG 0027 ve LUN6 çalışmalarında tek ajan vinorelbin sonrası dosetaksel ve haftalık dosetaksel 80 yaşın üstündeki hastalarda yedi ve dört aylık sağkalım sağlarken, 70-80 yaş arasında 11 ve beş aylık sağkalım süreleri sağlamıştır. Performans statüsü iyi olan seçilmiş hastalarda 80 yaşın üstünde monoterapi düşünülebileceği ama sağkalım yararının 70-80 yaş arasındaki grupta daha fazla olabildiği görülmüştür<sup>(46,47)</sup>.

Son çalışmalarda Carboplatinli kombinasyonların yaşlı ve performansı düşük hastalarda monoterapiye göre daha üstün olabileceği gösterilmiştir<sup>(48,49)</sup>. Ouoix ve arkadaşlarının çalışmasında 70-89 yaşlar arasındaki hastalarda Carboplatin ve haftalık paklitaksel kombinasyonu monoterapi vinorelbin veya gemcitabin ile karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalım (6.1 aya karşı üç ay) ve genel sağkalım (10.3 aya karşı 6.3 ay; p= 0.00004) kombinasyon kolunda daha üstün bulunmuştur<sup>(48)</sup>.

### Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisinde İmmünoterapi

Yıllardır bir çok farklı tümörde üstünde çalışılan bir konu olan tümör immünoterapisi konusunda akciğer kanserinde son dönemde önemli gelişmeler olmuştur. T hücrelerinde bulunan PD-1 molekülü programlanmış hücre ölümünü tetikleyerek immün aktivasyonu durduran ve sınırlandıran bir görev yapar. Bir çok tümör immünolojik yanıtı durdurmak için PD-1 molekülüne bağlanan PD-L1 ekspresyonu edebilmekte ve kendilerine karşı gelişen immünolojik yanıtı inhi-

be edebilmektedir. PD-L1 ligandına karşı geliştirilen monoklonal antikörlerin ise tümör hücrelerinin yarattığı bu immun sistemi baskılayıcı etkiyi ortadan kaldırma ve tümöre karşı geliştirilen immunolojik yanıtın artmasını sağlayıcı etkileri saptanmıştır. Malign melanom tedavisinde de etkinliği gösterilmiş olan bir monoklonal antikör nivolumab (anti-PD-1) daha önceden kemoterapi görmüş ve progresyon saptanmış küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde histolojik alttıpten bağımsız olarak bir yıla varan yanıt süreleri sağlamıştır. Çalışmalar PD-L1 molekülünün skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde daha yüksek oranda bulunabildiğini ve anti-PD-1 ve anti-PD-L1 antikörleri ile olan tedaviler için prediktif özelliği olan bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Akciğer kanserinde benzer moleküllerle ilgili klinik çalışmalar, bu moleküllerin kombine kullanımı ve kemoterapi ile kombine edilmesi üzerinde çalışılmaktadır<sup>(50-51)</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3 2013 ([www.nccn.com](http://www.nccn.com))
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin based chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2004;350:351-360.
3. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international lung cancer adjuvant trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35-42.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*;352:2589-2597.
5. 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* 2010;28:29-34.
6. 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 Vinorelbine International Trialist Association (ANITA): a randomized control trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727.
7. Douillard JY, Tribodet H, Aubert H et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine in completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010;5:220-228
8. 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.
9. Wisnivesky JP, Smith CP, Packer S et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study *BMJ* 2011;343:d4013
10. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA et al. Randomised clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14) Abstract 7019
11. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl 18) Abstract 7007.
12. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus 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 Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-5051.
13. Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. *J Clin Oncol* 2009;27:2300-2301.
14. NSCLC Meta Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-small Cell Lung Cancer.: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomised Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-4625.
15. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin vs cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2133-214.
16. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*.
17. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3852-3859.
18. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- vs carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:847-857.
19. Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. Cisplatin vs carboplatin for patients with metastatic non-small-cell lung cancer-an old rivalry renewed. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:828-829
20. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:122-130.
21. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:CD004569.
22. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3016-3024.

23. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291.
24. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98
25. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218
26. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group/EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003;21:3909-3917.
27. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan vs carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18:317-323.
28. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551.
29. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2055-2062.
30. Horn L, Sandler AB. *Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer In Clin Care Options In Practice Last Revised July 2013.*
31. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
32. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
33. Nadler E, Yu E, Ravelo A, et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S. community practice network. *Oncologist* 2011;16:486-496.
34. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5116-5123.
35. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:591-598.
36. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374:1432-1440.
37. Patel DJ, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-3289.
38. Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 29 - June 2, 2009; Orlando, Florida. Abstract LBA8002
39. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) vs BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-CG) for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2010; Chicago, Illinois. Abstract 7506
40. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with pre-defined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl): Abstract 7507.
41. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stenakh L, et al; SATURN Investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:521-529.
42. Paz-Ares LG, Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; Jul 2013;1-9
43. Patel J, Socinski MA, Garon EB, et al. A randomized, open-label, phase 3, superiority study of pemetrexed (Pem)+carboplatin (Cb)+bevacizumab (B) followed by maintenance Pem+B versus paclitaxel (Pac)+Cb+B followed by maintenance B in patients (pts) with stage IIIB or IV non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC). Program and abstracts from the 2012 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; September 6-8, 2012; Chicago, Illinois. Abstract LBPL1
44. Zinner R, Ross HJ, Weaver R, et al. Randomized, open-label, phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PemC) followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (PCB) followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 4, 2013; Chicago, Illinois. Abstract LBA8003.
45. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol.* 2005;23:3125-3137.
46. Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH, et al. Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients age 70 and older and/or with a performance status of 2: a



- phase II trial of the Southwest Oncology Group (S0027). *J Thorac Oncol.* 2006;1:537-544.
47. Hesketh PJ, Lilenbaum RC, Chansky K, et al. Chemotherapy in patients  $\geq 80$  with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. *J Thorac Oncol.* 2007;2:494-498.
  48. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1079-1088
  49. Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol.* 2009;4:869-874
  50. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366 (26):2455-65
  51. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366 (26):2443-54.