

Akciğer Kanserinde İmmünmodulatuvar Tedaviler

Immunomodulator Treatment in Lung Cancer

Dr. Leyla ÖZER

Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Akciğer kanseri sıklıkla ileri evrede tanı konulan bir hastalıktır. Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörlerinden, anti sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4) (ipilimumab ve tremelimumab) ile anti programlı ölüm 1 (PD-1)/ ligand 1 (PD-L1) monoklonal antikoları (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) ile özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavi paradigması değişmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde de sınırlı da olsa etkinlik göstermişlerdir. Monoterapi veya kombinasyon tedavileriyle lokal ileri ve metastatik kanserli hastalarda uzun süreli sağkalım avantajı elde edilebilmiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin etkili olduğu hasta gruplarının tespit edilebilmesi için kullanılan prediktif belirteçlerin başında PD-L1 ekspresyonu ve tümör mutasyon yükü gelmektedir. Ancak bu testlerin kullanımını çalışmalarda farklı teknik yöntemler, cut-off değerlerinin değişkenliği gibi nedenler sınırlamaktadır. Kombinasyonlarla immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkili olduğu hasta sayısının artabileceği düşünülmektedir. Kemoterapiye kıyasla toksisite profili daha tolere edilebilir olmasına rağmen yan etkileri ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu nedenle immün kontrol noktası inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda yan etkileri bilmek ve yönetebilmek hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmün kontrol noktası, anti PD-1, PD-L1, anti CTLA4, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tümör mutasyon yükü.

SUMMARY

Lung cancer is a disease that is usually diagnosed in advanced stage. Recently immune checkpoint inhibitors, mainly anti cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) (ipilimumab and tremelimumab) and anti programmed death 1 (PD-1) / programmed death ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibodies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) have changed the treatment paradigm of non-small cell lung cancer. They have also provided limited efficacy for small cell lung cancer patients. Long term survival advantage has been achieved with either as monotherapy or combination regimens among locally advanced and metastatic cancer patients. PD-L1 expression and tumor mutation burden have been the leading predictive markers used for identifying the patient group where immune check points could be effective. However different technical methods used in trials and variability in cut-off values have limited their utility. Combination regimens are supposed to increase the number of patients that may derive benefit from these drugs. Although they have a more tolerable toxicity profile compared with chemotherapy, their side effects may cause severe morbidity and mortality. Thus, knowledge of the adverse effects and their management is crucial in treating patients with lung cancer using immune checkpoint inhibitors.

Keywords: Immune checkpoint, anti PD-1, PD-L1, anti CTLA4, non-small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), tumor mutation burden.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Leyla ÖZER
Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul
e-posta: leylahmet@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.045

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜNMODULATUVAR TEDAVİLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Çoğunlukla ileri evrede tanı konulan KHDAK olgularının standart platin bazlı kemoterapiler ve hedefe yönelik tedavilere rağmen beş yıllık sağkalım oranları %20'den azdır⁽¹⁾. Bu durum araştırmacıları farklı tedavi arayışlarına yönlendirmiştir. İmmünmodulator tedaviler bunların başında gelmektedir. Her ne kadar akciğer kanseri 'immünojenik' bir malignite gibi görünmese de, özellikle retrospektif veriler tümöre karşı gelişen hücreli immün yanıtın olumlu prognostik etkiyle ilişkili olduğunu göstermiştir⁽²⁻⁴⁾. Erken evre KHDAK olgularında dahi, immünsüpresif etkiye sahip T regülatör (Treg) hücrelerin baskın oluşu hızlı nüks ve kötü prognozla ilişkilendirilirken, ileri evredeki olgularda tümör stromasında yüksek oranda tümör infiltr eden makrofajlar ve CD8 (+) T hücrelerinin varlığı olumlu prognoza işaret etmektedir^(5,6). Bu kanıtlar tümör hücrelerine karşı immün yanıtı artıran immünmodulator stratejilerin geliştirilmesini hızlandırmıştır.

Kansere karşı immün sistemi aktive etmek üzere iki farklı yaklaşım geliştirilmiştir. İlki antijene özgü immünoterapi veya terapötik kanser aşılı, ikincisi ise antijene özgü olmayan immün sistem modülasyonu ya da immün kontrol noktası inhibisyonudur. Tümör aşılı ilgili tümör antijenine karşı antikor üretimini, yardımcı ve sitotoksik T hücrelerini harekete geçirir⁽⁷⁾. İdeal bir tümör antijeni sadece ve aşırı biçimde tümör hücresi üzerinde eksprese edilmeli ve hastalığın erken dönemlerinden itibaren hastalık progresyonu süresince de eksprese edilmeye devam etmelidir. Aşıl rekombinan protein, peptid, gangliozid, tüm tümör hücresi gibi antijenik hedefler üzerinde geliştirilerek immün yanıtı güçlendiren bir 'adjuvan'la kombine edilerek oluşturulur. Tam protein aşılardan, sadece tümör hücreleri üzerinde eksprese edilen melanom ilişkili antijen A3'e (MAGE-A3) karşı geliştirilen aşının faz I-II çalışmaları olumlu sonuçlandıysa da faz III MAGRIT çalışmasında plaseboya kıyasla hastaliksız sağkalımı artırmadığı görüldüğünden ilgili çalışmalara son verilmiştir^(8,9). Benzer şekilde L-BLP25 aşısı da MUC1 proteinine karşı geliştirilmiş bir peptid aşısıdır; faz II çalışmasında kemoterapi ile progresse olmayan evre IIIB- evre IV KHDAK olgularında idame tedavide verilmiş; sağkalım üzerinde olumlu etkileri olması sebebiyle faz III START çalışması dizayn edilmiştir⁽¹⁰⁾. Ardışık veya eş

zamanlı kemoradyoterapi sonrası progresse olmayan evre III KHDAK olgularını içeren çalışma primer sonlanım noktası olan genel sağkalımı karşılamadığı için L-BLP25 aşısı da klinik kullanıma girememiştir.

CIMAvax-EGF epidermal büyüme faktörüne (EGF) karşı geliştirilen insan rekombinan EGF'nin taşıyıcı bir rekombinan protein olan p64 ile birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Sadece Küba'da kullanım alanı bulan bu aşı faz I, II çalışmalarından sonra kemoterapi sonrası en az stabil hastalık elde edilen olgularda idame tedavi stratejisiyle faz III çalışmasında değerlendirilmiştir⁽¹¹⁾. Plasebo ile kıyaslandığında aşı kolunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan genel sağkalım avantajı (10.8 ay vs. 8.8 ay, HR: 0.82, p= 0.1) olsa da asıl fayda en az dört doz aşı alanlarda ve başlangıçta EGF düzeyi yüksek olanlarda izlenmiştir. Sınırlı hasta grubunda sağkalım katkısı olması, ileri evre veya standart tedavi ile progresse hastalarda ya da tedavi almamış hasta grubunda yeterli klinik etkinlik verisinin olmaması ve sadece Küba kaynaklı çalışmalarda etkinliğinin gösterilmesi sebebiyle CIMAvax-EGF aşısı dünyada yeterince kabul görmemiştir.

Aşı tedavileri diğer solid tümörlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de faz III çalışmalarında yeterince yüz güldürücü sonuçlar vermediğinden immün kontrol noktası inhibitörlerini içeren klinik çalışmalar ön plana çıkmıştır. Günümüzde immün kontrol noktası inhibitörleri malign melanom, böbrek hücreli kanser, ürotelyal kanser ve baş boyun kanserleri gibi pek çok solid tümörün tedavisinde kullanılmaktadır. Sayıları her geçen gün artmakla beraber klinikte en sık kullanılan immünoterapi ajanları anti-sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4) (ipilimumab ve tremelimumab) ile anti-PD1/PD-L1 monoklonal antikorlardır (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab). İmmün kontrol noktaları self-toleransı sağlayarak otoimmün hastalıkların gelişimini önleyen mekanizmalardır. İmmün sistem normalde kanser hücrelerinden kaynaklanan antijenleri tanıyarak tümöre özgü T hücre yanıtını oluşturabilir. Ancak periferik dokularda ve immün hücrelerde immün kontrol noktalarını oluşturan reseptörler, tümör hücrelerine karşı da bağışıklık yanıtının gelişmesini önleyebilir.

Bu sayede immün kontrol noktaları üzerinden inhibitör sinyalleri artıran tümör hücreleri T hücrelerini aktifleştiren sinyalleri baskılar; bu da immün kaçışa sebep olur. Anti-CTLA4 ve anti-PD1/PD-L1 antikorları, T hücreleri üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak immün sistem aktivasyonuna yol açar.

Geçtiğimiz yıllar içerisinde immün kontrol noktası inhibitörleri KHDAK dahil pek çok tümörün tedavi paradigmasını değiştirmiştir.

FDA tarafından ilk onaylanan immün kontrol noktası inhibitörü CTLA-4'ü bloke eden antikör olan ipilimumabdır⁽¹²⁾. CTLA-4 aktive T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve T hücre kostimülatörü olan CD28'e yapısal olarak benzerlik gösterir. CTLA-4, CD28 ile B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) ligandlarına bağlanmak için yarışır. CTLA-4'ün liganda bağlanması CD28/B7 etkileşimini etkileşimini azaltır ve T hücre aktivasyonunu inhibe eden hücre içi sinyalizasyonunu başlatır⁽¹³⁾. T regülatuar (Treg) hücreler tarafından da eksprese edilen CTLA-4'ün ipilimumab tarafından bloke edilmesi tümör çevresinde Treg hücre popülasyonunu baskılayarak antitümöral immün aktivasyona katkıda bulunur⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. İpilimumabın diğer anti CTLA-4 antikoru olan tremelimumabla birlikte veya tek başına melanom ve diğer tümörlerdeki etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Programlı hücre ölümü-1 (PD-1) ekspresyonu T hücre reseptör (TCR) sinyalizasyonu ile indüklenir. PD-1'in ligandına bağlanması, TCR/CD3 sinyalizasyonu ve CD28 defosforilizasyonunu inhibe ederek T hücre aktivasyonunu engeller^(17,18). T hücresi üzerinde sürekli ve yüksek titrede PD-1'in eksprese edilmesi yorgun T hücresinin temel özelliklerinden biridir⁽¹⁹⁾.

PD-1'in programlı hücre ölümü 1 (PD-L1) ve PD-L2 adında iki farklı ligandı mevcuttur. Hem hematopoetik hem de tümör hücreleri dahil nonhematopoetik hücreler üzerinde eksprese edilebilen PD-L1'in ekspresyonunu çeşitli sitokinler ve mutasyonlar belirler⁽²⁰⁻²²⁾. Sitokinlerden özellikle interferon-gamma PD-L1 ekspresyonunu artıran tümör mikroçevresinde immün kaçışa sebep olan en önemli faktörlerden biridir⁽²³⁾. Ayrıca, tümör baskılayıcı genler veya onkogenlerdeki mutasyonlar tümör hücresi üzerinde PD-L1 ekspresyonunun artışına sebep olabilir. Böylece PD-1 inhibitör yolağı tümöre karşı T hücre yanıtı gelişmesini baskılar ve tümör bölgesinde T hücre fonksiyonlarını doğrudan inhibe eder.

PD-1 antikörlerinden (nivolumab ve pembrolizumab) ile PD-L1 antikörleri (atezolizumab, durvalumab, avelumab) KHDAK'ının farklı evrelerinde etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Hali hazırda monoterapi veya çeşitli ajanlarla (diğer immün regülatuar tedaviler, kemoterapi veya hedefe yönelik tedaviler gibi) kombine edilerek test edildiği çok sayıda klinik araştırma devam etmektedir.

İmmünoterapi Ajanlarının İleri Basamaklarda Kullanımı

Günümüzde FDA tarafından daha önce tedavi almış ileri evre KHDAK olgularında kullanımı onaylanmış üç immünoterapi ajanı nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumabdır. Her üç ajan da ikinci basamakta dosetaksele kıyasla genel sağkalım (OS) avantajı göstermiştir⁽²⁴⁻²⁷⁾.

İnsan kaynaklı IgG4 tipinde anti-PD1 monoklonal antikoru olan nivolumabın faz I ve II çalışmalarında ileri evre daha önce tedavi almış skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarında %15'lerde yanıt oranları ve medyan 8.2-9.2 ay OS verileri nedeniyle faz III çalışmasına geçilmiştir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Checkmate 017 çalışmasında daha önce platin bazlı tedavi almış evre IIIB-IV skuamöz hücreli akciğer kanseri olguları dahil edilmiş; dosetaksele karşılık nivolumabla sağkalım avantajı olup olmadığı araştırılmıştır. Medyan OS nivolumab kolunda 9.2 ay (%95 güven aralığı [GA] 7.3-13.3), dosetaksel kolunda altı ay (%95 GA 5.1-7.3) olarak saptanmıştır (HR: 0.59; 95% CI, 0.44 - 0.79; p< 0.001). Yanıt oranları da istatistiksel olarak nivolumab kolunda daha fazla iken (%20 vs. %9, p= 0.008), 3-4. derece toksisite immünoterapi kolunda kemoterapiye kıyasla belirgin düşüktür (%7 vs. %55). PD1-ligand (PD-L1) ekspresyonu açısından bakıldığında, ekspresyonun prognostik veya prediktif önemi saptanamamıştır.

Yoğun tedavi almış nonskuamöz KHDAK olgularında da nivolumabla faz I çalışmalarda %17.6 yanıt oranları ve bir yıllık %42 OS oranları bildirildiğinden bu hasta grubunda da faz III çalışmalarla nivolumabın etkinliği araştırılmıştır⁽²⁹⁾. Checkmate 057 çalışmasına daha önce bir seri platin bazlı kemoterapi almış nonskuamöz KHDAK hastaları dahil edilmiş; toplamda 582 hasta nivolumab veya dosetaksel tedavisi kollarına randomize edilmiştir⁽²⁵⁾. Çalışmaya ayrıca epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu taşıyan hastalar da dahil edilmiştir. Medyan OS nivolumab kolunda 12.2 ay iken (%95 GA 9.7-15), dosetaksel kolunda 9.4 ay (%95 GA 8.1-10.7) olarak saptanmıştır (HR: 0.73, %95 GA 0.59-0.89, p= 0.002). Nivolumabla progresyonsuz sağkalım avantajı yok gibi görünse de bir yıllık PFS nivolumab kolunda daha üstün saptanmıştır (%19 vs. %8). PD-L1 ekspresyonu > %1 olanlarda dosetaksele kıyasla nivolumabın daha etkili olduğu izlenmiştir.

Pembrolizumab (MK-3475) PD-1'e karşı geliştirilmiş selektif, humanize IgG4 tipinde bir monoklonal anti-

kordur. İlk olarak Faz 1b KEYNOTE-001 çalışmasıyla daha önce platinli tedavi almış, PD-L1 ekspresyonu %50'nin üzerinde olan hastalarda sağkalım avantajı göstererek FDA tarafından onaylanmıştır⁽³¹⁾. Ardından faz III KEYNOTE 010 çalışmasıyla daha önce platin bazlı kemoterapi almış olan ve tümör PD-L1 ekspresyonu > %1 olan KHDAK olgularında dosetaksele kıyasla OS avantajı göstermiştir⁽²⁶⁾. Medyan OS pembrolizumab kolunda 10.5 ay iken, dosetaksel kolunda 8.6 ay olarak bildirilmiştir. (hazard ratio [HR] 0.71, %95 CI 0.58-0.88; p= 0.0008). Sağkalım avantajı özellikle PD-L1 ekspresyonu > %50 olan grupta çok daha belirgindir, ölüm riski pembrolizumab ile yaklaşık %50 azalmaktadır. Bu sonuçlardan yola çıkarak FDA ileri evre KHDAK olgularında PD-L1 ekspresyonu > %1 olanlarda pembrolizumab kullanımını onaylamıştır.

Atezolizumabın KHDAK olgularında salvaj tedavide kullanımının onaylanması OAK çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır⁽²⁷⁾. Daha önce bir veya iki basamak tedavi almış KHDAK hastalarında dosetaksele kıyasla atezolizumabın kullanımı belirgin sağkalım avantajı sağlamıştır (medyan OS 13.8 vs. 9.6 ay, HR: 0.73). Ayrıca, sağkalım avantajının nonskuamöz histolojide biraz daha belirgin oluşu dikkat çeker.

Genellikle immün kontrol noktası inhibitörlerinin ileri evre KHDAK'nin salvaj tedavisinde kemoterapiden üstün olduğu görülse de avelumabın ikinci basamakta dosetakselle kıyaslandığı Faz III JAVELIN Lung 200 çalışması negatif sonuçlanmıştır⁽³²⁾. PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan KHDAK olgularının dahil edildiği araştırmada iki kol arasında OS açısından anlamlı fark saptanamamıştır (HR: 0.90; %95 GA: 0.72-1.12, tek taraflı p= 0.16). Çalışma dışında kemoterapi ile progrese olan hastaların diğer immünoterapi çalışmalarına geçmesinin iki tedavi kolu arasında farkı ortadan kaldırdığı öngörülmektedir. Dosetaksel kolunda progresyonda immünoterapi alan hastaların oranı %26.4 iken, avelumab kolunda bu oran %5.7'dir.

Birinci Basamak İmmünoterapi Çalışmaları

Uzun yıllar KHDAK'nin primer tedavisini kemoterapi oluşturmaktaydı. Tümöründe hedeflenebilir mutasyon taşıyan hastalar için tirozin kinaz inhibitör tedavilerinden sonra immünoterapiler diğer hastalar için birinci basamakta kemoterapiye kıyasla sağkalım avantajı sağlayan güçlü bir alternatif oldular. Bu alanda yapılan ilk çalışma daha önce tedavi almış ileri evre KHDAK olgularının pembrolizumab ya da pla-

tin bazlı kemoterapi kollarına randomize oldukları KEYNOTE-024 çalışmasıdır⁽³³⁾. Hastaların PD-L1 ekspresyonu >%50 olarak belirlenmişti. Taramaya alınan hastaların yaklaşık %25'i bu kriterlere uymaktaydı. Pembrolizumab kolunda yanıt oranları (%45 vs. %28), progresyonsuz sağkalım (PFS) (10.3 vs. altı ay) ve OS (bir yıllık %80 vs. %54) platinli kemoterapi koluna göre belirgin olarak üstündü. Progresyonda kemoterapi kolundaki hastaların önemli bir kısmı pembrolizumab koluna geçtiği halde OS avantajı devam etmekteydi. Bu çalışma sonucunda FDA, PD-L1 ekspresyonu > %50 olan KHDAK olgularında pembrolizumab kullanımını onayladı. Bu çalışmayı takiben çok daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği KEYNOTE-042 çalışmasının sonuçları yayımlandığında benzer avantajın PD-L1 ekspresyonu > %1 olan hastalarda da devam ettiği izlendi⁽³⁴⁾. KEYNOTE-042 çalışmasında toplamda 1274 hasta pembrolizumab veya kemoterapi (paklitaksel karboplatin veya pemetreksed karboplatin) kollarına randomize edilmişti. Tüm hastalarda PD-L1 ekspresyonuna göre değişmekle beraber dört-sekiz ay OS avantajı mevcuttu. PD-L1 ekspresyonu > %1 olanlarda yaklaşık sekiz ay, > %20 olanlarda 5.7 ay ve > %50 olanlarda bu fark yaklaşık 4.5 aydı.

Birinci basamakta immünoterapi çalışmalarının sonuçları her zaman pembrolizumab kadar yüz güldürücü olmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'den fazla olan ileri evre KHDAK hastalarının nivolumab veya kemoterapiye randomize edildiği Checkmate-026 çalışmasında iki kol arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanamamıştı⁽³⁵⁾. Aynı grup ilaçlar olduğu halde farklı sonuçların elde edilmesi immün kontrol noktası inhibitörleri için farklı prediktif biyobelirteçlerinin kullanılabileceğini aklı getirmektedir. Zira bu çalışmanın daha sonra yapılan bir analizinde hastaların yaklaşık %50'sinde tümör mutasyon yüküne (TMB) bakılabilmiş; yüksek TMB'ye sahip olan hastaların kemoterapi kolunda daha fazla (%29.7 vs. %39) olduğu izlenmiştir. Ayrıca, yüksek TMB'si olan hastalarda nivolumab kolunda PFS'nin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9.7 vs. 5.8 ay, HR: 0.62; %95 GA: 0.38-1.0). OS açısından TMB yüksek olsa da muhtemelen %65 oranında KT koluna geçişe sekonder iki tedavi arasında anlamlı fark saptanamamıştır⁽³⁶⁾. Hasta seçimi, biyobelirteçlerin farklı antikörlerle ve kriterlerle belirlenmesi, eşik değerlerindeki farklılıklar ve çalışma dizaynlarının immünoterapi çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olduğu düşünülmektedir.

İmmünoterapi Kombinasyonları

İmmünoterapi ajanlarının tek başına kemoterapiye karşı kullanıldığı birinci basamak çalışmalarının sonuçları pembrolizumab dışında çok yüz güldürücü olmasa da kombinasyon çalışmaları için aynı şeyi söylemek pek mümkün değildir. Örneğin; KEYNOTE-189 çalışmasında nonskuamöz KHDAK'li hastalar birinci basamakta pemetreksed ve platinli kemoterapi ya da aynı kemoterapi protokolüne pembrolizumabın eklendiği iki kola randomize edilmişlerdir⁽³⁷⁾. Bu çalışmaya PD-L1'den bağımsız olarak EGFR mutasyonu ya da ALK translokasyonu taşımayan hastalar dahil edilmişti. Primer sonlanım noktası OS ve PFS olduğu halde 12. ayda %20 OS avantajı (%69.2 vs. %49.4, HR: 0.49) ve PFS açısından yaklaşık dört aylık fark (8.8 vs. 4.9 ay, HR: 0.52) saptanmıştır. OS açısından PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak risk azalsa da, PFS açısından PD-L1 < %1 olanlarda bu etki kaybolmaktaydı. Toksikite açısından değerlendirildiğinde de iki kol arasında anlamlı fark saptanmamıştır; 3-4. derece yan etki sıklığı pembrolizumab kemoterapi kombinasyon kolunda %67.2 iken, kemoterapi kolunda %65.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının yeni tanı konulmuş KHDAK tedavisinde çığır açtığı söylenebilir. Zira PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak tek başına kemoterapiye kıyasla uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilen ilk kombinasyon çalışmasıdır. Bu çalışmanın son verileri ve alt grup analiz sonuçlarının 2019 yılı ilk yarısında duyurulması beklenmektedir.

İlk basamakta kemoterapiyle immünoterapinin kombine edilerek kullanıldığı bir diğer ajan anti-PD-L1 sınıfında olan atezolizumabtır. Atezolizumabın ilk çalışmaları kemoterapiyle kombine kullanımı şeklinde olmuştur. IMpower 130 ve 131 çalışmaları sırasıyla nonskuamöz ve skuamöz KHDAK'inde ilk sırada tek başına platin bazlı kemoterapiye kıyasla atezolizumab kemoterapi kombinasyonunun kıyaslandığı faz III çalışmalardır. IMpower 131 çalışmasının ön sonuçları ASCO 2018'de duyurulmuştur; atezolizumab ve kemoterapi kombinasyonunun kemoterapiye kıyasla PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak hastalık progresyonu ve ölüm riskini %29 azalttığı izlenmiştir⁽³⁸⁾. Birinci yılda kombinasyon kolunda hastaların %24.7'sinde hastalık progresyonu görülmediği halde tek başına kemoterapi kolunda bu oran %12'de kalmıştır. PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda objektif yanıt oranları (ORR) %60 iken, kemoterapi kolunda bu oran %33'lerde, PD-L1 ekspresyonu düşük olanlarda ise ORR %52 olarak bildirilmiştir (kemoterapi kolunda %44). Yan etki sıklığı

kombinasyon kolunda daha fazla olsa da (%68 vs. %57) genellikle yönetilebilir toksisite profili olduğu düşünülmektedir.

Faz III IMpower 150 çalışmasında diğer kemoterapi kombinasyon çalışmalarından farklı olarak kemoterapi ve bevasizumabla kombine edilerek test edilen atezolizumab, kemoterapi ve bevasizumab kombinasyonundan üstün olduğunu kanıtlamıştır⁽³⁹⁾. Bir antianjiyojenik ajan olan bevasizumab vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) inhibe etmektedir; VEGF ise regülatuar T hücrelerinin proliferasyonu, myeloid kökenli supresör hücrelerin birikimi gibi doğrudan immüntolerans mekanizmalarında rol oynamaktadır. Dolayısıyla atezolizumabın bevasizumab ile kombinasyonu immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı direnci kırmaya yönelik rasyonel bir yaklaşıma dayanmaktadır⁽⁴⁰⁾. Bu çalışmada, paklitaksel/karboplatin/bevasizumab koluna kıyasla aynı rejime atezolizumabın eklenmesiyle yaklaşık 1.5 aylık PFS avantajı elde edilmiştir (medyan PFS 8.3 vs. 6.8 ay, HR: 0.62, p< 0.0001). PFS avantajının PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olduğu, hatta PD-L1 (-) olanlarda da devam ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 108 hasta, daha önce tirozin kinaz inhibitörü ile progresse olmuş EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olduğundan bu hasta grubunda da etkisini gösteren önemli bir çalışma olduğu söylenebilir.

Aynı grup (anti PD-1) ajan olduğu halde pembrolizumaba kıyasla daha az potent gibi görünen nivolumabın kombinasyon çalışmaları özellikle melanomda sıkça kullanılmıştır. Nivolumab öncelikle hiç kemoterapi almamış KHDAK olgularında anti CTLA4 anti-koru olan ipilimumab ile kombine edilerek büyük bir multikohort Faz I çalışmada denenmiştir⁽⁴¹⁾. Farklı doz ve tedavi aralıkları denense de en iyi tolere edilebilen ve etkili doz aralığı nivolumab için iki haftada bir 3 mg/kg ve ipilimumab (ipi) için 1 mg/kg (6 veya 12 haftada bir) olarak belirlenmiştir. Objektif yanıt oranları (ORR) altı haftada bir ipi kolunda %47 iken, 12 haftada bir ipi kolunda %38 olarak bildirilmiştir. Tek başına uzun süreli yanıt oranları %15-20 civarında olan nivolumab için kombinasyonun daha etkili olduğu söylenebilir. Ancak kombinasyon çalışmalarında en ciddi sorun yan etkilerdeki artıştır. Malign melanomlu hastalarda oldukça sık ve ciddi yan etki bildirildiği bilinen nivolumab ipilimumab kombinasyonu için bu dozlarda 3-4. derece yan etki sıklığı %33-37 civarındadır. Medyan yanıt süresi (DOR) ulaşılmadıysa da 24 haftalık PFS oranları 12 hafta ve altı haftalık ipi kollarında sırasıyla %68 ve %47'dir.

Pembrolizumab çalışmalarında PD-L1 skoru genellikle tedavi yanıtını predikte etmek için güvenilir gibi görünse de aynı hasta grubu ve çalışma dizaynında dahi nivolumabın negatif sonuçlanması bu ajan için farklı prediktif biyobelirteçlere yönelmiştir^(34,36). CheckMate 026 çalışmasının alt grup analizinde tümör mutasyon yükünün uygun bir prediktif biyobelirteç olarak kullanılabilmesinin anlaşılması ve bu bulguların ipilimumab ile nivolumabın kombine kullanıldığı Faz II Checkmate 568 çalışmasında da doğrulanması üzerine⁽⁴²⁾ faz III nivolumab-ipilimumab çalışmasına ko-primer sonlanım noktası olarak TMB > 10/megabaz (mb) olan hastalarda PFS eklenmiştir⁽⁴³⁾. Başlangıçta hastalar PD-L1 ekspresyonlarının %1'den düşük veya yüksek olmasına göre öncelikle iki kola ayrılıp değişen dozlarda nivolumab ve ipilimumab kombinasyonlarına randomize olmuşlardır.

Çalışmanın ilk kısmında TMB > 10/mb olan hastalar nivolumab 3 mg/kg ve ipilimumab 1 mg/kg (altı haftada bir) kombinasyonu ya da histolojik alt tipe uygun kemoterapi kollarına randomize olduklarında PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak bu hastalarda kemoterapiye kıyasla kombinasyon immünoterapisiyle PFS avantajı elde edilmiştir (medyan PFS immünoterapi kolunda 7.2 ay, kemoterapi kolunda 5.5 ay, HR: 0.58). Objektif yanıt oranları immünoterapi kolunda daha yüksek saptanmıştır (%45.3 vs. %26.9). Toksikite oranları da benzer olarak bildirilmiştir (3-4. derece yan etkiler immünoterapi kolunda %31.2, kemoterapi kolunda %36.1). CheckMate 227 çalışması nivolumab için TMB'nin daha uygun bir biyobelirteç olduğunu destekler nitelikte en önemli çalışmalardan biridir.

Benzer mantıkla bir anti-PD-L1 ajan olan durvalumab ile anti CTLA4 tremelimumab kombinasyonunun da olumlu sonuçlanabileceği düşünülmüştür. Öncelikle Faz I çalışmasında etkinlik ve güvenilirlik açısından durvalumab için 20 mg/kg, dört haftada bir, tremelimumab için 1 mg/kg dozu uygun görülmüştür⁽⁴⁴⁾. Bu dozlarda objektif yanıt oranı %17 ve hastalık kontrol oranı %29 olarak bildirilmiştir. Belirlenen dozlarda planlanan faz III çalışmasında (MYSTIC) durvalumab tremelimumab kombinasyonu daha önce tedavi edilmemiş PD-L1 ekspresyonu ≥ %25 olan KHDAK hastalarında platin bazlı kemoterapiyle kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın olgunlaşmamış PFS sonuçları AstraZeneca tarafından 2017'de duyurulmuş ve primer sonlanım noktası olan PFS'yi karşılayamadığı belirtilmiştir. Halen uzun dönem takip sonuçları beklenmektedir.

İmmün direnç mekanizmalarını kırmak amacıyla immün kontrol noktası inhibitörleri farklı ajanlarla da kombine edilmektedirler, halen bu konuda 900'den fazla devam eden araştırma bulunmaktadır⁽⁴⁵⁾. Tümör infiltre eden T hücreleri CTLA4 dışında çok sayıda başka inhibitör moleküller eksprese etmektedirler (TIM-3, LAG-3 [lenfosit aktivasyon geni-3], TIGIT [T hücre immünglobulinle immüno-reseptör ve tirozin bazlı inhibitör motif domainli immüno-reseptör]. Bu moleküllerin de PD-1'i inhibe ettiği bilinmektedir^(46,47). Ayrıca, PD-1 yolağının inhibisyonu sırasında CTLA4'ün upregüle olduğu, ya da anti CTLA4 antikolarına dirençli tümörlerde PD-L1 upregülasyonu olduğu gözlemlenmiştir^(48,49). Dolayısıyla immün kontrol noktalarının farklı bölgelerde bir arada bloke edilmesinin etkinliği artırabileceği düşünülmüştür. Anti CTLA4 ve anti PD-1/PD-L1 antikolarının beraber kullanımı dışında T hücrelerini inhibe eden diğer yolları bloke etmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. T hücrelerinin aktifleşmesinde önemli rol oynayan moleküllerden biri de triptofandır. Triptofan katabolizmasından sorumlu indolamin-2,3-dioksijenaz-1 (IDO1) enziminin inhibisyonunun ortamdaki triptofan konsantrasyonunu artırarak tümör mikroçevresindeki immünsüpresif etkiyi baskıladığı bilinmektedir⁽⁵⁰⁾. IDO enzimi hücre içinde onkojenik sinyal yolları ile de ilişkilidir⁽⁵¹⁾. Epacadostat IDO1 enziminin selektif inhibitörüdür. Epacadostat pembrolizumab ile kombine edilerek farklı tümörlerde faz I/II çalışmada kullanılmıştır⁽⁵²⁾. Faz II kısmında KHDAK içeren kohortta (n= 40) iki veya daha az basamak tedavi almış hastalarda pembrolizumab ile kombine kullanımıyla objektif yanıt oranları %35 ve hastalık kontrol oranı %63 olarak bildirilmiştir. Yaklaşık 27 haftaya varan uzun süreli hastalık kontrolünden bahsedilmektedir, yan etkileri açısından da kombinasyonun tolere edilebilir olduğu izlenmiştir. Halen faz III kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.

Erken Evrede İmmünoterapi

Az da olsa belli bir hasta grubunda immün kontrol noktası inhibitörleri ile elde edilen uzun sağkalım sonuçları bu ajanların daha erken evrede küratif amaçlı kullanımı sorusunu gündeme getirmiştir. Özellikle lokal ileri KHDAK olgularında definitif kemoradyoterapi sonrası medyan PFS'nin yaklaşık sekiz ay civarında olduğu ve bu hastaların sadece %15'inin beş yılın sonunda hayatta kaldığı bilinmektedir^(53,54). Yıllarca bu alanda pek bir değişiklik olmamışken faz III PACIFIC çalışması kemoradyoterapi almış lokal

ileri KHDAK olgularında tedavi stratejisinin değişmesine yol açmıştır⁽⁵⁵⁾. Çalışmaya kemoradyoterapi sonrası progresyon göstermemiş KHDAK hastaları dahil edilmiş; bir kola bir yıl süreyle idame durvalumab (anti PD-L1 antikoru) diğer kola ise plasebo verilmiştir. İlk takip sonuçlarına göre medyan PFS durvalumab kolunda 16.8 ay iken, plasebo kolunda 5.6 ay olarak bildirilmiştir (HR:0.52). Güncellenmiş sonuçlarına göre iki yıllık OS durvalumab kolunda %66.3 iken plasebo kolunda %55.6'dır⁽⁵⁶⁾. Medyan OS durvalumab için henüz ulaşılamamışken plasebo kolunda 28.7 ay olarak saptanmış, tüm alt gruplarda histoloji ya da PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak ilacın etkili olduğu izlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları neoadjuvan ve adjuvan tedaviye immün kontrol noktası inhibitörlerinin ilave edilmesiyle de sağkalım katkısı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Henüz elde faz III çalışma sonuçları olmasa da, muhtemelen kısa bir zaman içinde immünoterapi KHDAK tedavisinin erken basamaklarında gündemi işgal ediyor olacaktır.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Yıllardır süregelen tüm çabalara rağmen küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) standart sisplatin ve etoposid kombinasyonundan daha etkin bir tedavi rejimi geliştirilememiş ve yaygın evrede başvuran hastalarda medyan OS 10 ay civarında seyretmiştir⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Sınırlı evredeki hastalarda radyoterapinin de eklenmesiyle bu süre iki yıla kadar çıkmakla beraber nüks neredeyse kaçınılmazdır ve nüks sırasında sistemik kemoterapinin etkinliği platin duyarlı hastalarda dahi oldukça kısıtlıdır⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde olduğu gibi dramatik bir fark olmasa da KHAK'inde de immünoterapiler umut vaat etmektedir.

Nüks Hastalıkta İmmünoterapi

Küçük hücreli akciğer kanserinde standart platinli tedavilerle progrese hastalarda PD-1 yolağının tek başına veya anti CTLA4 ajanlarla blokajı mütevazı, ancak olumlu sonuçlar vermiştir. Faz I/II CheckMate 032 çalışmasında daha önce kemoterapi ile progrese hastalarda nivolumab tek başına veya ipilimumab ile kombine kullanılmıştır⁽⁶⁴⁾. Objektif yanıt oranları (ORR) tek nivolumab için %10 iken, ipilimumabın değişen dozları için %19 ile %33 arasında değişmektedir. Bir yıllık OS nivolumab için %33, kombinasyon için %43 olarak bildirilmektedir. Benzer şekilde pembrolizumabın PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan nüks

KHAK'li (n= 24) hastalarda kullanıldığı KEYNOTE 028 çalışmasında ORR %33 ve medyan yanıt süresi 19.4 ay olarak saptanmıştır ki bu nüks hastalar için oldukça uzun bir süre olarak kabul edilmektedir⁽⁶⁵⁾. Radyoterapinin major doku uyumluluğu kompleksi 1 (MHC 1) proteini ile diğer neoantijenlerin ekspresyonunu indükleyerek immünoterapi etkinliğini artırabileceği hipotezinden yola çıkılarak radyoterapi ile kombine kullanımının test edildiği çalışmaların sonuçları da merakla beklenmektedir (NCT02402920, MCC18914, Winship 3112-25)^(66,67).

İdame İmmünoterapi Stratejileri

Küçük hücreli akciğer kanserinde idame tedavi standart bir uygulama olmamakla beraber günümüze kadar sadece sunitinibin sınırlı katkısı gösterilebilmiştir⁽⁶⁸⁾. Pembrolizumabın kemoterapi sonrası idame amaçlı kullanıldığı faz II çalışma da (n= 45) olumsuz sonuçlanmıştır; medyan PFS 1.4 ay ve OS 9.4 ay olarak bildirilmiştir⁽⁶⁹⁾. Ancak PD-L1 pozitif hastalarda olası bir yarardan söz edilebilir (5.5 ay vs. 1.3 ay).

Birinci Basamak İmmünoterapi Çalışmaları

Daha önce kemoterapi almamış yaygın evre KHAK'li hastalarda ipilimumabın paklitaksel ve karboplatinle kombine edilerek tek başına kemoterapiyle kıyaslandığı çalışmada PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak pek de anlamlı olmayan bir avantaj elde edilebilmiştir (6.4 vs. 5.7 ay, p= 0.03⁽⁷⁰⁾). Paklitaksel/karboplatin rejiminin KHAK'in birinci basamak tedavisinde standart olmayışından yola çıkılarak Faz III çalışmasında ipilimumab bu kez platin/etoposid kemoterapisiyle kombine edilmiş, ancak yine OS ya da PFS açısından iki kol arasında anlamlı fark saptanamamıştır⁽⁷¹⁾. Bu nedenle halen yaygın evre KHAK'in ilk sıra tedavisinde platin/etoposid kemoterapi rejimi standart olarak devam etmektedir.

Birinci sıra tedavide PD-1/PD-L1 yolağını hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLER

İmmün kontrol noktası inhibitörleri her ne kadar akciğer kanserinin tedavi paradigmasını değiştirmiş olsa da hala objektif yanıt oranları monoterapi ile %20-30'larda seyretmektedir ve tam yanıt oranları da oldukça düşüktür⁽⁷²⁾. Yan etki profili kemoterapiye kıyasla çok daha avantajlı olsa da sınırlı sayıda hasta üzerindeki olumlu etkiler ve yüksek maliyetleri nedeniyle doğru prediktif biyobelirteci bulmak fazlasıyla önem taşımaktadır. Biyobelirteçlerin bir diğer yararı da olumsuz biyobelirteç profili taşıyan hastalar için

alternatif tedavi stratejilerini daha hızlı geliştirme imkanını sunmasıdır.

Antijenin sunulması, IFN-gama sinyalizasyonu veya T hücre infiltrasyonunu etkileyen her türlü genetik mutasyon tümörün immünoterapiye direnç geliştirmesine neden olur^(73,74). Ayrıca, hastanın sigara öyküsü, tümör mutasyon yükü, neoantijen miktarı da PD-1/PD-L1 inhibitörlerine yanıtla ilişkilendirilmektedir^(75,76). Bu gözlemler ve klinik araştırmalardan yola çıkarak pembrolizumab 2017'de yüksek mikrosatellit instabilitesi veya mismatch tamir eksikliği (MMRD) olan tüm solid malignitelerin tedavisinde onaylanmıştır⁽⁷⁷⁾.

İmmün modulatuvar tedaviler açısından bakıldığında tümörler "enflame=sıcak" ya da "nonenflame=soguk" tümörler olarak sınıflandırılabilirler⁽⁷⁸⁾. Tümörü infiltre eden T hücrelerinin ve antijen sunan hücrelerin (APC) sayısı dışında kalitesi de çok önemlidir. T hücrelerinin aktifleşmesi ve yorulması dinamik bir süreçtir ve tüm PD-L1 ekspresyon eden CD8 (+) T hücreleri birbirinin aynısı değildir⁽⁷⁹⁾. Yine de genel olarak tümör mikroçevresinde PD-L1 ekspresyonu immünoterapiyle klinik fayda olabileceğine işaret etmektedir⁽⁸⁰⁾. Özellikle pembrolizumab çalışmalarında tümör mikroçevresindeki PD-L1 ekspresyonunun klinik yararı artırdığı izlenmiştir⁽⁸⁰⁾. Bu nedenle özellikle pembrolizumabın birinci basamak kullanımını için tümör dokusunda PD-L1 ekspresyonu esas alınmaktadır^(80,33). PD-L1 ekspresyonu genellikle CD8 (+) T hücre infiltrasyonu ve IFN-gamma messenger RNA (mRNA) ile yakın ilişkilidir. IFN-gamma PD-L1 ekspresyonunu artırır, PD-L1 ekspresyonu da tedavi öncesi varolan T hücre yanıtının göstergesi olmaktadır. Ancak PD-L1 ekspresyonu immünoterapilere yanıtın daha iyi olabileceğini öngörse de tek başına yeterli bir gösterge değildir. Zira daha düşük de olsa PD-L1 (-) tümörlerde de yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir^(39,55).

Ancak bu testin yorumunu ve klinik kullanımını zorlaştıran sınırlamaları mevcuttur. Her PD-1/PD-L1 inhibitörü kendi çalışmasında farklı immünohistokimyasal antikorları (28-8, 22C3, SP142, SP263), farklı platformları (Dako, Ventana, Laica) ve farklı metodoloji kullanmıştır. Üstelik kimisinde arşiv materyal kimisinde taze tümör dokusu örnekleri kullanıldığından test sonuçlarını kıyaslayarak PD-L1 ekspresyonu için ortak bir cut-off değeri belirlemek daha da güçleşmektedir. Blueprint PD-L1 IHC Testi Karşılaştırma Projesi, endüstri ve akademinin işbirliği ile ortaya çıkmış klinik çalışmalarda kullanılan dört farklı testi kıyaslayan bir çalışmadır⁽⁸²⁾. Her ne kadar benzer per-

formans göstergeleri de testlerin kendi içlerinde değişimi hastaların çalışma kriterlerinden farklı şekilde sınıflandırılmasına yol açmıştır ve bu bulgu başka çalışmalarda da desteklenmiştir. Örneğin; OAK çalışmasına dahil edilen hastaların parafin blokları 22C3 antikoruna ile test edildiğinde hastaların kategorizasyonunun değiştiği görülmüştür⁽⁸³⁾. Ayrıca, tümörün heterojenitesi, tedavi sırasında tümör mikroçevresinin dinamik değişkenliği de tedaviye yanıtı belirleyen ve başlangıç PD-L1 ekspresyonunun klinik yararlanımını azaltan faktörlerdir^(84,85).

PD-L1 ekspresyonu dışında özellikle nivolumab çalışmalarında tümör mutasyon yükünün (TMB) de immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı predikte etmek için kullanılacak bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür^(42,43). Tümör mutasyon yükü immünojenik neoantijenin varlığıyla doğrudan ilişkilidir, zira özellikle frameshift insersiyonlar ve delesyonlar oldukça immünojenik tümör neoantijenleri oluşturmaya sebep olurlar⁽⁸⁶⁾. Yüksek TMB'ye sahip hastaların PD-1/PD-L1 inhibitörlerine en yüksek yanıtı verdiği gösterilmiştir^(87,88). Buradaki önemli sorunlardan biri de TMB için cut-off değerinin belirlenmesidir. Nivolumab çalışmalarında bu eşik değer 10/mb olarak belirlenmiştir^(43,89). Ancak farklı tümör ve ilaç çalışmalarında değişkenlik göstermektedir. TMB tüm ekzom sekanslama tekniği ile bakılabilmektedir. Farklı ticari testler olsa da, faz III çalışmalarda TMB için en çok validasyonu olan test FoundationOne kapsamlı genomik profillemeye testidir⁽⁹⁰⁾.

Tümörü infiltre eden T hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel statüsünü gösteren immün gen imzaları, gut mikrobiyom özellikleri ve konak HLA karaktersitiklerinin prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ile ilgili araştırmalara devam etmektedir⁽⁹¹⁻⁹³⁾. İmmün modulatuvar tedavilerden faydalanabilecek hasta oranını artırmak ancak daha spesifik ve dinamik testlerin tekrarlanabilir olması, maliyet etkin ve yaygın kullanılmasıyla mümkün olacaktır.

YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Kemoterapiyle kıyaslandığında daha tolere edilebilir ilaçlar olmaları halde immünoterapilerin kendilerine özgü, farklı yan etkileri mevcuttur ve bunların erken tanınması bazen hayat kurtarıcı olabilir⁽⁹⁴⁾. Yan etkiler immün sistem aktivasyonuna bağlıdır ve etkilenen organa göre belirtiler değişmektedir. Sıklıkla T hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olduğu halde bazı durumlarda humoral sistem aktivasyonu ya da sitokin salınımı ile ilişkili olabilir^(95,96). Genetik değişiklikler, altta yatan hastalıklar gibi hasta ile ilişkili

faktörlerin de immünolojik yan etkilerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. PD-1/PD-L1 inhibitörlerine kıyasla anti-CTLA4 ajanlarla yan etki sıklığı çok daha fazladır. Kombinasyon tedavileriyle toksisite daha da artar ve genellikle daha erken dönemde ortaya çıkar. İmmün ilişkili yan etkiler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin ve diğer daha nadir yan etkiler olarak sınıflandırılabilir. Anti-CTLA4 ajanlarla kolit ve hipofizit daha sık iken anti-PD1 ajanlarla hipotiroidi daha sık görülmektedir.

En sık görülen sistemik yan etki halsizliktir, anti-PD1/PD-L1 ajanlarla %16-24 sıklığında görülürken ipilimumabla %40 civarında bildirilmiştir⁽⁹⁷⁾. Halsizlik genellikle çok ciddi değildir ancak öncelikle hipotiroidi, hipopituitarizm ve diğer endokrinolojik bozukluklar dışlanmalıdır. Hastaların yaklaşık %25'inde hafif düzeyde infüzyon ilişkili reaksiyonlar gözlenebilir; bu nedenle özellikle avelumab uygulanacak hastalar için öncesinde asetaminofen ve antihistaminiklerle premedikasyon önerilmektedir⁽⁹⁸⁾.

İmmün ilişkili yan etkiler genellikle tedaviye başlandıktan sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkar ancak tedavi bırakıldıktan sonra dahi görülebilir⁽⁹⁹⁾. Özellikle cilt ve karaciğer yan etkileri daha erken ortaya çıkmaya eğilimlidir; gastrointestinal (GI) yan etkiler ve endokrinopatiler ise tedavi başladıktan genellikle haftalar sonra bildirilmiştir. İmmün ilişkili pnömonitin de tedaviden sonraki ilk üç-altı ay içinde görülme ihtimali oldukça düşüktür.

Dermatolojik toksisite en sık ve en erken görülen yan etkilerden biridir. İpilimumabla tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında, nivolumab ve pembrolizumabla tedavi edilen hastaların ise %30-40'ında dermatolojik yan etkiler izlenebilmektedir⁽¹⁰⁰⁾. Makülopapüler, retiküler bazen eritematöz döküntüler veya vitiligo şeklinde görülebilir⁽¹⁰¹⁾. Sıklıkla topikal kortikosteroidlerle yakınmalar geriler, oral antihistaminikler de faydalı olabilir. Grade 3-4 yan etkiler varlığında immün kontrol noktası inhibitörlerine bir süre ara verilip oral veya gerekirse intravenöz kortikosteroidler kullanılabilir⁽¹⁰²⁾.

Diyaire de sık görülen yan etkilerden biridir, geç müdahale edilirse ciddi morbiditeye sebep olabileceğinden erken önlem alınması gereken bir toksisitedir. CTLA4 antikorları ile daha sık olmak üzere, tedavinin genellikle ilk altı haftası içinde görülür⁽¹⁰³⁾. Tüm derecelerden diyaire ipilimumab alan hastaların %30'unda, grade 3-4 diyaire ise < %10 sıklıkla bildirilmiştir⁽⁹⁷⁾. PD-1 blokerleri ile grade 3-4 diyaire sıklığı

%1-2 civarındadır^(104,105). Öncelikle olası Clostridium difficile veya diğer bakteriyel/viral patojenlere sekonder infeksiyöz kolitler dışlanmalıdır. Hafif belirtiler varlığında loperamid veya difenoksilat, atrofin sülfat gibi semptomatik tedaviler verilir. Günde 4-6'dan fazla dışkılama mevcut ve etken izole edilemediyse kolonoskopi yapılabilir. Grade 3-4 enterokolit varlığında ilaç kesilmeli intravenöz hidrasyon, sistemik kortikosteroid başlanmalıdır. İki-üç günlük steroid sonrası yakınmalarında gerileme olmayan hastalara infliksimab önerilmektedir⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Refrakter olgularda mikofenolat vermek gerekebilir.

Nadir görülen, ancak ciddi yan etkilerden biri de pnömonittir^(109,110). Öncelikle enfeksiyon, lenfanjitik yayılım gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Anti PD1/PD-L1 ajanların tek veya anti CTLA4 antikorlarla beraber kullanıldığı bir çalışmada pnömonit sıklığı tek başına anti PD1/PD-L1 ajanlarla %3 kombinasyonla ise %10 olarak bildirilmiştir⁽¹¹¹⁾. En sık semptom öksürük ve nefes darlığıdır ancak hastaların 1/3'ünün asemptomatik olabileceği bilinmektedir. Direkt grafilerde belirgin anomali saptanmayabilir, akciğer BT tanıyı koymaya yardımcıdır. Ayrıca, immünoterapilere sekonder pulmoner toksisitenin daha önce akciğere radyoterapi almış olan hastalarda radyasyon recall fenomeni şeklinde de görülebileceği bildirilmiştir⁽¹¹²⁾. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin kılavuzunda immünoterapilere sekonder pnömonit tedavisi özetlenmiştir⁽¹¹³⁾. Grade 2 ve üzeri yan etki varlığında ilaç iki-dört hafta ara vererek oral kortikosteroid vermek yeterli olabilir, semptomlar kontrol altına alınamazsa yüksek doz kortikosteroide ek olarak infliksimab veya siklofosfamid tedavisi gerekebilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu da immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı yan etkilerdendir. Özellikle ipilimumab alanlarda her dozdan önce transaminaz ve bilirubin kontrolü yapılmalıdır⁽¹¹⁴⁾. Öncelikle viral veya diğer ilaç ilişkili transaminitis sebepleri dışlanmalıdır. Transaminazların 2.5-5 kat yüksek olduğu durumda (bilirubin \leq 3 kat yüksek) ilaç kesilmeli, kortikosteroid başlanmalıdır. Enzimlerin > 5 kat ve bilirubinlerin > 3 kat yüksek olduğu durumlarda ipilimumab tamamen kesilmelidir⁽¹¹⁵⁾. Refrakter olgularda mikofenolat mofetil verilebilir.

Hipofiz, tiroid ve adrenal bezlerin enflamasyonuna sekonder endokrinopatiler spesifik olmayan belirtilerle ortaya çıkabilir. Bulantı, halsizlik, baş ağrısı, görme bozuklukları gibi belirtiler görülebilir. En sık görülen endokrinopatiler hipo/hipertiroidi ve hipofizittir. Bir metaanalizde immün kontrol noktası inhibitör-

leri alan hastaların yaklaşık %10'unda endokrinopati görülebildiği bildirilmiştir⁽¹¹⁶⁾. Hipotiroidizm ipilimumab ve nivolumabın kombine kullanıldığı durumlarda %13.2, tek başına ipilimumabla %4 ve diğer anti PD1/PD-L1'lerle %4-7 sıklıkta olduğu izlenmiştir. Tipik olarak yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) ve düşük serbest tiroksin varlığında hipotiroidi ve her ikisinin de düşük olduğu hallerde hipofizitten bahsedilebilir. Bazen tiroidit geçici bir hipertiroidiyi takiben uzun süreli hipotiroidizmle kendisini gösterebilir. Akut tiroiditte kısa süreli yüksek doz kortikosteroid kullanılabilir, hipotiroidide levotiroksin ile replasman gerekir. Hipofizitte baş ağrısı ve yorgunluk tipik belirtilerdir.

Prolaktin dahil ön hipofiz hormonlarının düşük olması ile tanı konulur. Hipofize yönelik çekilen MR da hipofiz boyutlarında ve enhansmanda artış tanıyı destekler⁽¹¹⁷⁾. Akut hipofizitten şüphe edildiğinde yüksek doz kortikosteroid denenebilir, uzun süreli replasman tedavisi ihtiyacı azalabilir. Yine de sıklıkla uzun süreli hormon replasman ihtiyacı olabilir. Adrenal yetmezlik bulguları yakın takip edilmeli, dehidrasyon, elektrolit imbalansı ve hipotansiyona dikkat edilmelidir⁽¹¹⁶⁾.

Diğer nadir yan etkiler (< %1) renal, kardiyovasküler, nörolojik ve romatolojik yan etkilerdir. Tutulan organa özgü belirti ve bulgular değişebilir. Temel prensip grade 2 toksisite varlığında ilaca ara vererek kortikosteroidlere başlamak, grade 3-4 yan etkiler varlığında ise ilacın tamamen kesilmesi ve yüksek doz kortikosteroidle erken dönemde cevap elde edilemeyen hastalarda diğer immünsüpresif tedavilerin eklenmesi gerektiğinin akılda tutulmasıdır.

SONUÇ

Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörleri özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavi algoritmasını değiştirmiştir. Kemoteraplere kıyasla çok daha uzun süreli ve bazen kalıcı yanıt elde edilen bu tedavilerde önemli olan ilaçtan fayda görebilecek hasta grubunun pratik, ucuz ve tekrarlanabilir prediktif testlerle belirlenebilmesi ve kombinasyon tedavileriyle fayda görebilecek hasta grubunun sayısının artırılabilmesidir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı yan etkiler kemoterapiye kıyasla daha nadir ve tolere edilebilir görünse de, erken fark edilmediğinde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabileceğinden gereğinde ilaç kesilmeli, kortikosteroidler ve dirençli olgularda diğer immün süpresif tedaviler kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
2. Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94: 275-80.
3. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5220-7.
4. Zhuang X, Xia X, Wang C, et al. A high number of CD8+ T cells infiltrated in NSCLC tissues is associated with a favorable prognosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 24-8.
5. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer* 2006; 107: 2866-72.
6. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006; 90: 51-81.
7. Decoster L, Wauters I, Vansteenkiste J. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer: review of agents in phase III development. *Ann Oncol* 2012; 23: 1387-93.
8. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2396-403.
9. 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. *Oncol* 2016; 17: 822-35.
10. Butts CA, Socinski MA, Mitchell P, et al. START: A phase III study of L-BLP25 cancer immunotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl); Abstract 7500.
11. Rodriguez PC, Popa X, Martinez O, et al. A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3782-90.
12. Lonberg N, Korman AJ. Masterful antibodies: checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 275-81.
13. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity* 2016; 44: 955-72.
14. Bulliard Y, Jolicœur R, Windman M, et al. Activating Fc gamma receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies. *J Exp Med* 2013; 210: 1685-93.
15. Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol Res* 2013; 1: 32-42.
16. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells

- co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med* 2013; 210: 1695-710.
17. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med* 2012; 209: 1201-17.
 18. Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science* 2017; 355: 1428-33.
 19. Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends Immunol* 2015; 36: 265-76.
 20. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013; 3: 1355-63.
 21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med* 2007; 13: 84-8.
 22. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 311-9.
 23. Tumeah PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568-71.
 24. 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: 123-35.
 25. 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: 1627-39.
 26. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, 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: 1540-50.
 27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. 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: 255-65.
 28. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-75.
 29. 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: 2004-12.
 30. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-65.
 31. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
 32. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): An open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1468-79.
 33. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
 34. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. Presented at ASCO 2018, LBA4.
 35. Carbone D, 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: 2415-26.
 36. Peters S, Creelan B, Hellmann MD, et al. Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage iv or recurrent non-small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 026. AACR Annual Meeting 2017; Abstract CT082: April 1-5.
 37. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-92.
 38. 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. ASCO 2018. LBA9000.
 39. Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, et al. Primary PFS and safety analyses of a randomised Phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). *Ann Oncol* 2017; 28: mdx760.002.
 40. Ohm JE, Carbone DP. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res.* 2001; 23: 263-72.
 41. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): Results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 31-41.
 42. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, et al. Tumor mutation burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): Identification of TMB cutoff from CheckMate 568. Presented at the American Association for Cancer Research 2018 Annual Meeting, Chicago, April 16, 2018.
 43. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093-104.
 44. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and anti tumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: A multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 299-308.
 45. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018; 29: 84-91.

46. Gros A, Robbins PF, Yao X, et al. PD-1 identifies the patient specific CD8+ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 2246-59.
47. Thommen DS, Schreiner J, Muller P, et al. Progression of lung cancer is associated with increased dysfunction of T cells defined by coexpression of multiple inhibitory receptors. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1344-55.
48. Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, et al. Proliferation of PD-1+ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114: 4993-8.
49. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015; 520: 373-7.
50. Platten M, von Knebel Doeberitz N, Oezen I, Wick W, Ochs K. Cancer immunotherapy by targeting IDO1/TDO and their downstream effectors. *Frontiers Oncol* 2015; 5: 673.
51. Yue EW, Sparks R, Polam P, et al. INCB24360 (Epcadostat), a Highly Potent and Selective Indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitor for Immuno-oncology ACS Med Chem Lett 2017; 8: 486-91.
52. Gangadhar TC, Schneider BJ, Bauer TM. Efficacy and safety of epcadostat plus pembrolizumab treatment of NSCLC: Preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 2017; 35: 9014.
53. Auferin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.
54. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2660-6.
55. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-29.
56. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online ahead of print September 25, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
57. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539-44.
58. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4787-92.
59. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/ cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small cell lung cancer: Clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2530-5.
60. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1692-8.
61. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-7.
62. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2086-92.
63. Owonikoko T, Behera M, Chen Z, et al. Meta-analysis of second line chemotherapy efficacy in sensitive and refractory small cell lung cancer (SCLC) patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 551-2.
64. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883-95.
65. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive stage small-cell lung cancer: Results from the phase Ib Keynote-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3823-9.
66. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful anti tumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006; 203: 1259-71.
67. Tsuchida T, Yamane H, Ochi N, et al. Cytotoxicity of activated natural killer cells and expression of adhesion molecules in small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 887-92.
68. Ready NE, Pang HH, Gu L, et al. Chemotherapy with or without maintenance sunitinib for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study-CALGB 30504 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 1660-5.
69. Gadgeel SM, Ventimiglia V, Kalemkerian GP, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab (pembro) in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl; Abstr 8504).
70. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Oncol* 2013; 24: 75-83.
71. Reck M, Luti A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3740-8.
72. Morgensztern D, Herbst R. Nivolumab and pembrolizumab for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3713-7.
73. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016; 375: 819-9.
74. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017; 168: 707-23.
75. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-8.

76. Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. "Final common pathway" of human cancer immunotherapy: Targeting random somatic mutations. *Nat Immunol* 2017; 18: 255-62.
77. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>.
78. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-30.
79. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486-99.
80. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5064-74.
81. Hui R, Garon EB, Goldman JW, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: A phase 1 trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 874-81.
82. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 208-22.
83. Rimm DL, Han G, Taube JM, et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1051-8.
84. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018; 36: 633-41.
85. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
86. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, et al. Insertion and-deletion on derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: A pan-cancer analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1009-21.
87. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339: 1546-58.
88. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. ICGC PedBrain. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500: 415-21.
89. Peters S, Creelan B, Hellmann MD. Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 026. *Cancer Res*. 2017; 77: 13 (Suppl; Abstr CT082).
90. Szustakowski J, Green G, Zerba K, et al. Calibration of FoundationOne with whole exome sequencing for assessment of tumor mutation burden as a biomarker for response to immune checkpoint inhibitors. Presented at: 32nd Annual Meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer. Oxon Hill, MD; November 2017.
91. Hen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-30.
92. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, et al. The "cancer immunogram." *Science* 2016; 352: 658-60.
93. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
94. Yoest JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: A short review. *ImmunoTargets Ther* 2017; 6: 73-82.
95. Osorio JC, Ni A, Chati JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 583-9.
96. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 39.
97. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711.
98. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf
99. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: 119-42.
100. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375.
101. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 161.
102. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostMarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM249435>.
103. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119: 1675.
104. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020.
105. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 155.
106. Pagès C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res* 2013; 23: 227.
107. Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24: 321.
108. Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 806.

109. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1607.
110. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 6051.
111. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709.
112. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28: 1404.
113. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714.
114. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, et al. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 2013; 368: 1365
115. <https://www.hcp.yervoy.com/pdf/rems-management-guide.pdf>
116. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173.
117. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: Serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010; 13: 29.