

## Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmünolojik Kontrol Noktalarını Hedefleyen Tedaviler ve Kliniğe Yansımaları

### Therapies Targeting Immune Checkpoints in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer and Its Clinical Implications

Hande Turna

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### İletişim adresi:

*Dr. Hande Turna  
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 34098 Cerrahpaşa, Fatih, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 212 - 414 30 00  
e-posta: hande.turna@gmail.com*

©2014 Turkish Journal of Immunology.  
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2014.0791

*Geliş tarihi: 11 Nisan 2014  
Kabul tarihi: 15 Nisan 2014*

İmmünoterapi fikri 100 yıl öncesine uzanmasına karşın, özellikle akciğer kanserine karşı klinik etkili bir immünoterapi modalitesinin bulunması son 20 yılda olmuştur. Akciğer kanserinde kliniğe yansıyan çalışmalar, melanom için geliştirilen immünoterapi uygulamaları temel alınarak başlamıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavilerinin başında, CTLA-4 molekülüne karşı geliştirilen monoklonal antikor uygulaması gelmektedir. T lenfositinin inhibe edilmesine yol açan bir mekanizmanın anahtarı olan CTLA-4'ün inhibe edilmesi ile tümöre karşı artmış bir immünolojik yanıt elde edilir. Benzer şekilde, anti-programlı ölüm antijeni-1 (PD-1) molekülüne antikor tedavisi, KHDAK hastalarında anti-akciğer kanseri hücre yanıtını dramatik bir biçimde artırmıştır. Anti-PD-1 antikorun Faz I çalışmasında ümit veren klinik sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca planlanan ve devam eden Faz II ve Faz III çalışmalardan muhtemel etkili sonuçlar elde edileceğine ilişkin güçlü bir beklenti mevcuttur.

*Anahtar sözcükler:* Sitotoksik T lenfosit antijeni-4; immünoterapi; akciğer kanseri; programlanmış ölüm antijeni-1; programlanmış ölüm antijeni-1 ligandı.

Although the idea of immunotherapy dates back to 100 years ago, the past two decades witnessed the development of a clinically effective immunotherapy modality for lung cancer, particularly. Clinical implication researches in lung cancer rooted from immunotherapeutic practices for the treatment of melanoma. One of the main treatments of non-small cell lung cancer (NSCLC) is the monoclonal antibody administration to CTLA-4 molecule. The inhibition of CTLA-4, a key mechanism for the inhibition of T-lymphocyte responses, leads to an increased immune anti-tumor response. Similarly, the anti-programmed death-1 (PD-1) molecule antibody therapy dramatically increased the anti-lung cancer cell response in NSCLC patients. The Phase I study of anti-PD-1 antibody showed promising clinical results. Also, there is a strong expectation for the possible effective results of planned and ongoing phase II and phase III studies and beyond.

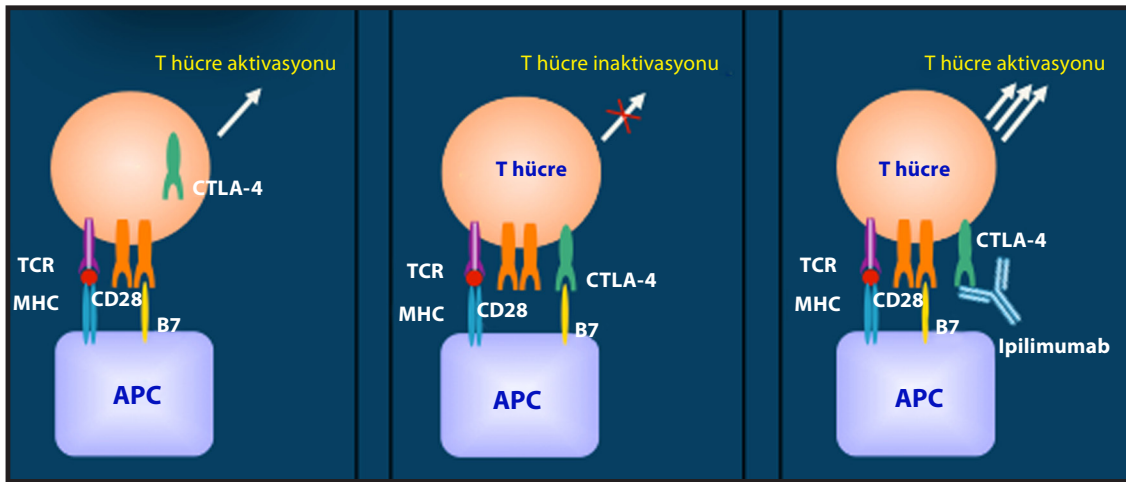
*Key words:* Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; immunotherapy; lung cancer; programmed cell death-1; programmed cell death-1 ligand.

İmmünoterapinin kanser tedavisinde kullanılması 1890'lı yıllarda Coley'in bakteri toksinlerinin ileri evre kanserlerde klinik yararını göstermesi ile başlamış; Bacillus Calmette Guerin (BCG) gibi immün sistemi uyaran immün adjuvanların yüzeysel mesane kanserinde kullanılması, interferon-alfa ve interlökin 2 (IL-2) gibi sitokinlerin solid tümörlerde kullanımı, tümör aşılı ve son dönemde yaygın olarak klinik uygulamalara giren monoklonal antikorlar ile devam etmiştir.<sup>[1]</sup>

Son yıllarda metastatik malign melanomda elde edilen başarılı sonuçlardan sonra küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde de immün sistemin kontrol noktalarını hedefleyen monoklonal antikorlar ile etkili ve uzun süreli yanıtlar elde edilmeye başlanmıştır.

#### Sitotoksik T Lenfosit Antijeni-4 (CTLA-4) Molekülünü Hedefleyen Monoklonal Antikorlar

CTLA-4 immün sistemin aktivasyonunu kontrol eden bir moleküldür. T hücrelerinde bulunan CD28, dentritik



**Şekil 1.** Sitotoksik T lenfosit antijeni-4. CTLA: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4; TCR: T hücre reseptörü; MHC: Ana histouyumluluk kompleksi; APC: Antijen sunan hücre.

hücrelerdeki B7 molekülleri ile etkileşime geçerek immün aktivasyon sağlar. Bu aktivasyon belli bir düzeye gelince inhibe edilip otoimmün olayların gelişimi engellenir. Aktive T hücrelerinde bulunan CTLA-4 dendritik hücreler veya antijen sunan hücrelerdeki ligandlarına bağlandığında immün sistemin aktivasyonu inhibe olur. CTLA-4 ile bağlandığı B7 ligandı immün sistem için bir çeşit fren görevi görür (Şekil 1).

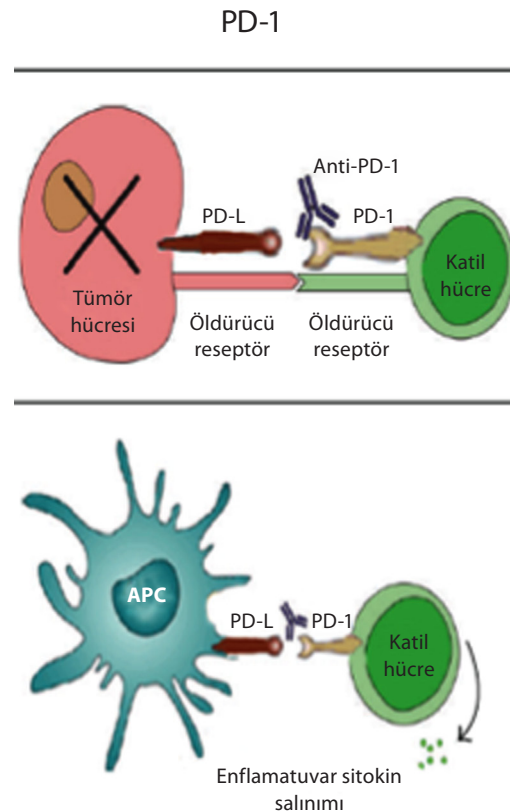
CTLA-4'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar CTLA-4'ün ligandına bağlanmasını engelleyerek immün sistemin fren mekanizmasını ortadan kaldırır. Bu şekilde daha az inhibe edilen bir immünojik aktivasyon olur. Artmış immün yanıt tümör antijenlerine karşı verilen yanıtı artırır ve anti tümoral etki artar. Bunun yanı sıra immünojik aktivasyon otoimmün yanıtı da artırabilir. Bu nedenle CTLA-4'ü hedefleyen monoklonal antikorların klinik kullanımda yan etkileri otoimmün olayların artışı şeklinde görülebilir. Otoimmün gastroenterit, hepatit, endokrinopatiler, tiroid fonksiyonu bozuklukları, vitiligo gibi durumlar gelişebilir.

### Programlanmış Ölüm Antijeni-1 (PD-1) Molekülünü Hedefleyen Monoklonal Antikorlar

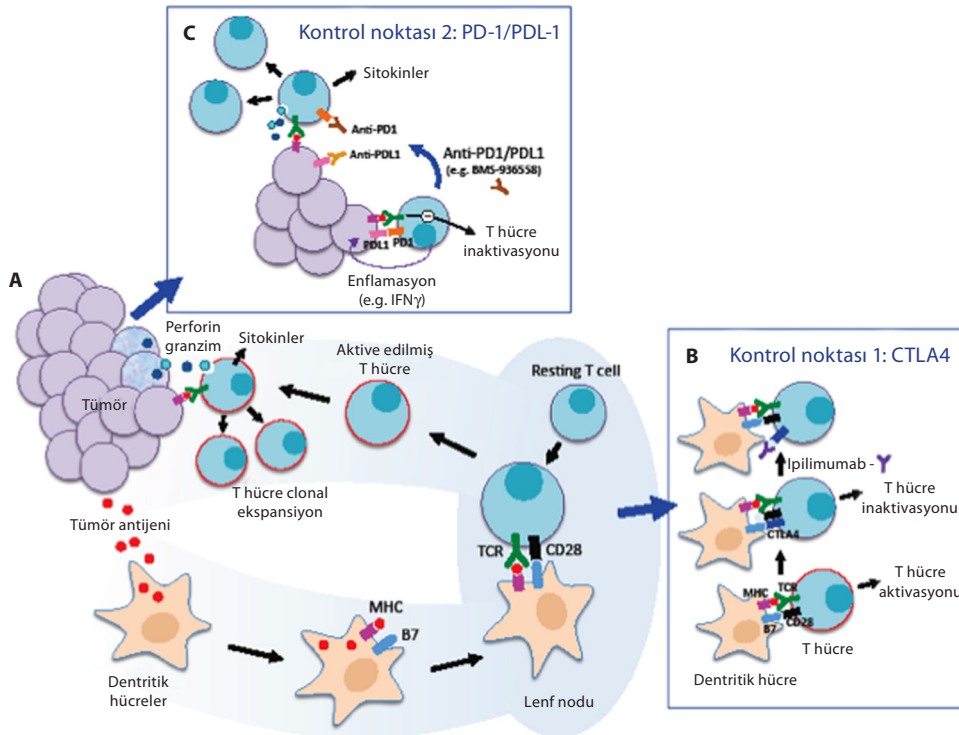
PD-1 aktive olmuş T hücrelerinde bulunan ve immünojik aktivasyonu sınırlandıran ve inhibe eden bir moleküldür. PD-1'e bağlanarak bu inhibisyonun gerçekleşmesini sağlayan iki ligandı (PDL-1 ve PDL-2) ise sadece antijen sunan hücrelerde değil tümör hücrelerinde de bulunabilmektedir. PD-1 ligandı olan tümörler T hücrelerindeki PD-1'e bağlanarak kendilerine karşı gelişen immünojik yanıtı inhibe edebilirler.

Anti-PD-1 monoklonal antikorunu PD-1'e bağlanarak ligandların bağlanmasını engelleyip immünojik aktivasyonun inhibe edilmeden devam etmesini sağlar (Şekil 2).

Anti-PDL-1 antikorunu ise PD-1'in ligandına bağlanarak ligandın T hücrelerinde PD-1 ve B71 moleküllerine bağlanarak immün sistem üzerindeki başlattığı inhibisyonu ortadan kaldırır. Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak PDL-1 olduğu gösterilen tümörlerde bu monoklonal antikor ile elde edilen yanıt oranının daha



**Şekil 2.** Programlanmış ölüm antijeni-1 molekülü ve ligandları. PD-1: Programlanmış ölüm antijeni-1; APC: Antijen sunan hücre; PD-1 L: Programlanmış ölüm antijeni-1 ligandı.



Şekil 3. İmmün sistemin kontrol noktaları.<sup>[3]</sup>

yüksek olabildiği gösterilmiştir.<sup>[2]</sup> Tümörlerdeki PDL-1 ekspresyonunun bu molekülü hedefleyen tedaviler için öngördürücü bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.

İmmün sistem aktive edildikten sonra immünolojik yanıtın aşırıya kaçıp otoimmün olaylara neden olması için sistemi kontrol eden ‘kontrol noktaları’ vardır. CTLA-4 molekülünü immün aktivasyonun kontrolünü daha erken bir dönemde (Birinci kontrol noktası), PD-1 molekülünü ise immünolojik kontrolü biraz daha geç bir dönemde (İkinci kontrol noktası) sağlamaktadır (Şekil 3).<sup>[3]</sup>

İmmünolojik kontrol noktalarını hedefleyen tedaviler içinde CTLA-4 molekülüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan ipilimumab 2011 yılında metastatik malign melanomda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) onayını alan ilk molekül olmuştur.<sup>[4]</sup> Bu molekülün metastatik KHDAK’de yapılan Faz II randomize bir çalışmada sistemik kemoterapi ile (paklitaksel-karboplatin); ipilimumab ve sistemik kemoterapi kombinasyonu karşılaştırılmış; kombinasyon kolunda sağkalım süreleri daha uzun (12.2 aya karşın 8.3 ay) saptanmakla birlikte gerek progresyonsuz sağkalım gerekse genel sağkalım açısından ipilimumabın sistemik kemoterapi ile kombine kullanılmasının istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir yararı gösterilememiştir.<sup>[5]</sup> İpilimumabın KHDAK’de Faz III çalışmaları sürmektedir.

PD-1 molekülüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan nivolumabın etkisini tedaviye dirençli kanserlerde araştırılan 269 hastanın dahil edildiği Faz I çalışmasında, 129 hasta daha önceden çok seri şekilde tedavi edilmiş KHDAK tanılı hastalardır.<sup>[6]</sup> Bu Faz I çalışmada KHDAK olgularında %18’e varan yanıt oranları ve yanıt veren olgularda ortalama 9.6 aya varan sağkalım süreleri elde edilmiştir.

PD-1’in ligandı olan PDL-1’e karşı geliştirilen MPDL-3280A monoklonal antikorunu Faz I çalışmasında KHDAK’de %22’ye varan ve uzun süreli olan tümör

TABLO 1

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde immünolojik kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlarla yürüyen klinik çalışmalar

| Monoklonal antikorlar | Hedefledikleri molekül | Klinik çalışma |
|-----------------------|------------------------|----------------|
| İpilimumab            | CTLA-4                 | Faz III        |
| Nivolumab             | PD-1                   | Faz III        |
| Lambrolizumab         | PD-1                   | Faz III        |
| MPLD-3280A            | PDL-1                  | Faz III        |
| Tremelimumab          | CTLA-4                 | Faz I          |
| BMS 936559            | PDL-1                  | Faz I          |
| MEDI 4736             | PDL-1                  | Faz I          |

CTLA: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4; PD-1: Programlanmış ölüm antijeni-1; PDL-1: Programlanmış ölüm antijeni-1’in ligandı.

yanıtı sağlamış ve altı aylık progresyonsuz sağkalım oranı %46 olarak saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Bunun üzerine Faz II ve Faz III çalışmalarına geçilmiştir.

Günümüzde KHDAK'de immünolojik kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar, hedefledikleri moleküller ve yürümekte olan klinik çalışma fazları Tablo 1'de verilmiştir.

İmmün sistemi kontrol ederek bir immünolojik aktivasyon yoluyla etki eden bu ilaçların yanıt oranları klasik kemoterapi ilaçlarından farklı olmaktadır.<sup>[7]</sup> Etkilerini immün sistemi aktive ederek gerçekleştirdikleri için yanıtın alınmasına geçen süre hızlı olmamakta hatta bazı hastalarda ilk dozlarda radyolojik ve klinik progresyon saptanabilmektedir. Bu durum immünolojik yanıtın geç dönemde gelişebilmesine bağlı olduğundan, eğer hastanın klinik semptomatik progresyonu yok ise tedaviye devam edilerek bir süre sonra gelişecek yanıtın beklenmesi önerilmektedir.<sup>[7]</sup> Yanıt alınan hastalarda yanıt süresi ve sağkalım süreleri oldukça uzun olabilmektedir. İmmünolojik aktivasyonu hedefleyen tedavilerde tedavi yanıtlarının RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerinin yanı sıra modifiye edilmiş RECIST kriterleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>[7]</sup> İmmünolojik yanıt nedeni ile olan lenfosit infiltrasyonunun radyolojik görüntüsü yalancı progresyon olarak değerlendirilebilir.

İmmün sistem kontrolü üzerinden etki eden ve monoklonal antikor yapısında olan bu ajanların tolerabilitesi klasik kemoterapi ajanlarından çok daha iyidir ama kendilerine özgü ciddi yan etkiler yapabileceği unutulmamalıdır.<sup>[6]</sup> Monoklonal antikor olmalarından kaynaklanan infüzyon reaksiyonları görülebilir. Oldukça karmaşık bir sistem olan immün sistemin kontrol noktalarıyla etkileşen bu tedaviler otoimmün olaylara neden olabilmektedir. CTLA-4'ü hedefleyen tedavilerde erken dönemde ve daha genel bir immün aktivasyon olabileceğinden gastroenterit, hepatit, endokrinopatiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, vitiligo gibi sistemik otoimmün olaylar gelişebilir. PD-1 molekülünü hedefleyen tedavilerde ise akciğerde pnömonitis gibi tablolar bildirilmiştir.<sup>[8]</sup>

Bu yan etkiler açısından farkındalığın sağlanıp dikkatli takip edilmesi durumunda yan etki derecesine göre gerektiğinde kortikosteroid kullanımı ile yan etkilerin yönetimi mümkün olabilmektedir. Yan etki olmadığı sürece bu tedavilerin etkinliği ile ters düşeceği için gerekmedikçe kortikosteroid kullanılmamalıdır.

İmmünolojik tedaviler uygulanırken klasik kemoterapi veya diğer hedefe yönelik tedavi moleküllerinin takibinden farklı olan bir etkinlik değerlendirmesi ve yan etki takibi yapılması gerektiği açıktır. Bu moleküller geliştiren firmaların bugün için ortak görüşü halen öğrenme fazında olduğumuz ve öğreneceğimiz çok nokta olduğudur. Yürütülmekte olan Faz III çalışmalar sonlandıkça bu konudaki bilgi ve deneyimlerimizin artacağı açıktır.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:309-35.
2. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
3. Gettinger S. Anti PD1 in Non-small Cell Lung Cancer in ovel Agents in Lung Cancer: Novel Kinase Inhibitors, Immune Modulation and Maintenance Therapy in Advanced NSCLC Informed Medical Communications. info@informedmedicalcme.com
4. Champiat S, Ileana E, Giaccone G, Besse B, Mountzios G, Eggermont A, et al. Incorporating immune-checkpoint inhibitors into systemic therapy of NSCLC. *J Thorac Oncol* 2014;9:144-53.
5. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2046-54.
6. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
7. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.
8. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18:206-13.