

KHDAK'DE KRONOTERAPİ: BİRİNCİ BASAMAK KEMOİMMÜNOTERAPİDE İMMÜNOTERAPİNİN UYGULANMA SAATİNE GÖRE KLİNİK SONUÇLAR

Bahadır Köylü^{1,2}, İbrahim Beyhan³, Fatih Selçukbiricik^{1,2}, Cevat İlteriş Kıkılı^{1,2}, Fatih Kemik^{1,2}, Nazan Demir², Şeyda Gündüz², Deniz Tural², Şahin Laçın^{1,2}, Didem Tunalı², Metin Kanitez⁴, Kerim Kaban⁴, Nil Molinas Mandel^{1,4}, Perran Fulden Yumuk^{1,4}

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Amerikan Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Giris: Sirkadiyen ritmin immün hücre fonksiyonları üzerindeki düzenleyici etkileri bilinmesine rağmen, birinci basamakta kemoimmünoterapi ile tedavi edilen metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) gün içindeki infüzyon zamanının onkolojik sonuçları üzerindeki etkileri halen bilinmemektedir.

Yöntem: Çalışmamız iki merkezli bir çalışma olup, 1 Ocak 2018 – 31 Ekim 2025 tarihleri arasında de novo metastatik KHDAK tanısıyla birinci basamakta kemoimmünoterapi ile tedavi edilen hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmamıza sadece platin-bazlı kemoterapi ile birlikte pembrolizumab ya da nivolumab almış olan hastalar dahil edilmiş, dual ICI (nivolumab+ipilimumab ve platin-bazlı kemoterapi) ile tedavi edilen hastalar dahil edilmemiştir. Dahil edilen hastalar, ilk 4 kürde ICI infüzyonlarının kaç tanesini sabah 11.00'den önce aldıklarına göre iki gruba kategorize edilmiştir: ilk 4 kürün ≥ 2 'sinde ICI infüzyonu 11.00'den önce başlayanlar (Erken grup) vs. ilk 4 kürün ≤ 1 'inde ICI infüzyonu 11.00'den önce başlayanlar (Geç grup). İki grup arasında objektif yanıt oranları, medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Dahil etme kriterlerine uygun 101 hasta tespit edildi (Erken grup, n=34; geç grup, n=67). Medyan takip süresi 18,4 (%95 GA 12,4 – 24,4) aydı. Erken grup ve geç grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içme durumu, ECOG performans durumu, evre (IVA vs. IVB), histolojik alt tip (skuamöz vs. non-skuamöz), PD-L1 tümör proporsiyon skoru (<1 vs. $1-49$ vs. ≥ 50), beyin metastazı, karaciğer metastazı, metastatik organ sayısı (≤ 2 vs. ≥ 3 organ sistemi) ve ICI ajanı (pembrolizumab vs. nivolumab) açısından fark yoktu. Erken grupta medyan progresyonsuz sağkalım (14,6 vs. 7,1 ay; HR=0,54 [%95 GA 0,31 – 0,93]; p=0,027) ve medyan genel sağkalım (ulaşılamadı vs. 27,3 ay; HR=0,28 [%95 GA 0,11 – 0,71]; p=0,008) istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu. Ayrıca erken grupta hem objektif yanıt oranı (%97,1 vs. %56,7; p<0,001) hem de hastalık kontrol oranı (%97,1 vs. %64,2; p<0,001) daha yüksek bulundu. İlk 4 kür kemoimmünoterapi sonrasında primer progresyon tespit edilen hastaların %96'sı (25 hastanın 24'ü) geç grupta yer almaktaydı. Çok değişkenli regresyon analizinde, yalnızca hastalık evresi (IVB vs. IVA; HR=2,35 [%95 GA 1,05 – 5,26]; p=0,039) ve hastaların ilk 4 kürde ICI infüzyonlarının kaç tanesini sabah 11.00'den önce aldıklarına göre oluşturulan grup sınıflaması (Geç grup vs.

erken grup; HR=2,97 [%95 GA 1,14 – 7,76]; p=0,026) genel sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili bulundu.

Sonuç: Birinci basamakta kemoimmünoterapi ile tedavi edilen de novo metastatik KHDAK hastalarında ilk 4 kürde ICI infüzyonlarının çoğunluğunu (≥ 2) sabah 11.00'den önce almak daha iyi yanıt oranları, daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kronoterapi, sirkadiyen ritim