

**SPERICIL ÇALIŞMASI:İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİNDE RAAS
VE İMMÜN-KONTROL NOKTASI İNHİBİSYONUNUN SİNERJİK
PROGNOSTİK ETKİSİ**

Safa Can Efil¹,Sema Nur Özsan Çelebi¹,Beste Öztürk²,Burak Bilgin¹,Mutlu Hızal¹,Şebnem Yücel¹,Muhammed Bülent Akıncı¹,Didem Şener Dede¹,Bülent Yalçın¹,Mehmet Ali Nahit Şendur¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Amaç: Preklinik çalışmalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörlerinin (RAASi) tümör mikroçevresinde immünosupresyonu ortadan kaldırarak immün kontrol noktası inhibitörleri (İKİ) ile sinerjik etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Sınırlı sayıda çalışmada eşzamanlı RAASi kullanımının İKİ'lerle tedavi edilen hastalarda klinik sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir; ancak akciğer kanserindeki veriler tutarsızdır. Bu çalışmada İKİ'ler ile tedavi edilen ileri evre akciğer kanserli hastalarda eş zamanlı RAASi kullanımının sinerjik prognostik etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya Temmuz 2018-Ağustos 2024 tarihleri arasında İKİ'ler ile tedavi edilen ileri evre akciğer kanserli hastalar dahil edildi. Hastalar İKİ başlamadan önce eş zamanlı RAASi kullanımına göre dikotomize edildi (RAASi kullananlar ve RAASi kullanmayanlar). Primer sonlanım noktası genel sağkalım (OS), sekonder sonlanım noktaları ise progresyonsuz sağkalım (PFS) ve tümör yanıt parametreleri olarak belirlendi. Sağkalım sonuçları Kaplan-Meier metodu ile analiz edildi. OS ve PFS ile ilişkili değişkenleri belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Toplam 286 hasta çalışmaya dahil edildi ve bunlardan 94'ü (%33) eş zamanlı RAASi kullanmaktaydı. Eş zamanlı RAASi kullanan hastalar; 65 yaşın üzerinde olma, kardiyovasküler komorbiditelere sahip olma ve daha iyi ECOG performans durumuna sahip olma eğilimindeydi. RAASi kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıçtaki özellikleri nispeten benzer idi (Tablo 1). RAASi kullanan grup, RAASi kullanmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha uzun ortalama OS (17.47 aya karşı 10.02 ay, $p=0.001$) ve PFS'ye (8.31'e karşı 3.84 ay, $p=0.008$) sahipti. Çok değişkenli analizde eş zamanlı RAASi kullanımının OS için bağımsız bir belirleyici olduğunu gösterildi (HR: 0.58; %95 CI, 0.43-0.80, $p=0.001$). Her ne kadar eşzamanlı RAASi kullanımı PFS

için bağımsız bir belirleyici olmasa da, istatistiksel anlamlılığa yakın bir sonuç elde edildi. (HR: 0.76; %95 CI, 0.57-1.00, p=0.055).

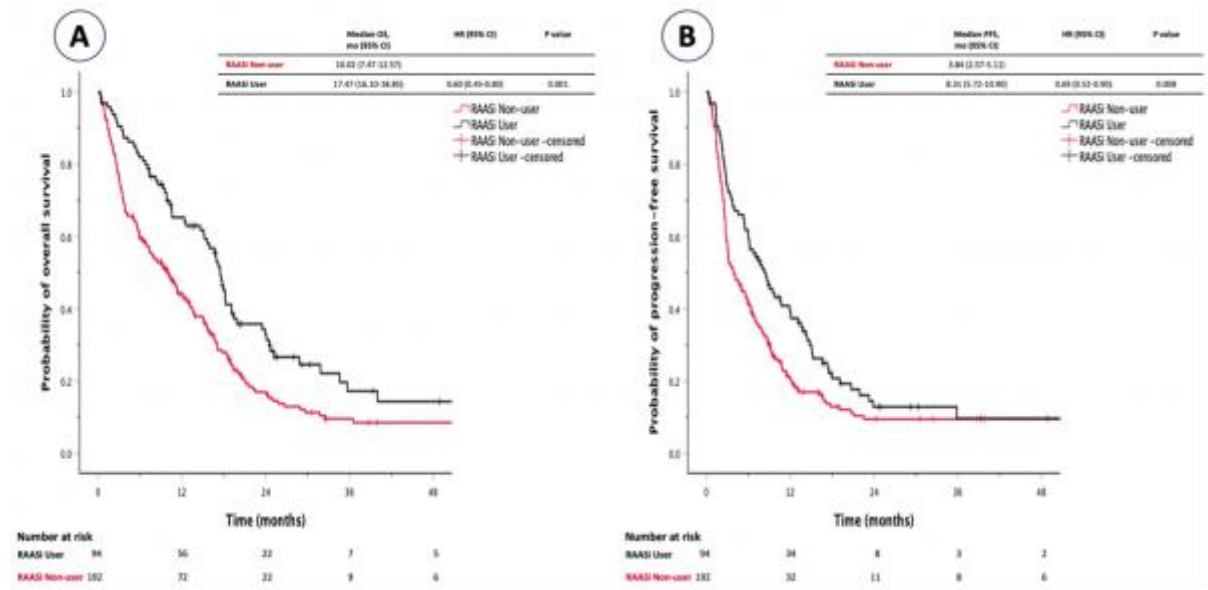
Sonuç: Bu retrospektif çalışmamızda, İKİ ile tedavi edilen ileri evre akciğer kanserli hastalarda eş zamanlı RAASi kullanımının sağkalım sonuçlarında iyileşme sağladığı gösterildi. Daha geniş bir hasta kohortu ile prospektif randomize çalışmalarda doğrulanması halinde, RAASi ve İKİ'lerin eş zamanlı kullanımı ileri evre akciğer kanseri için yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Kaynakça:

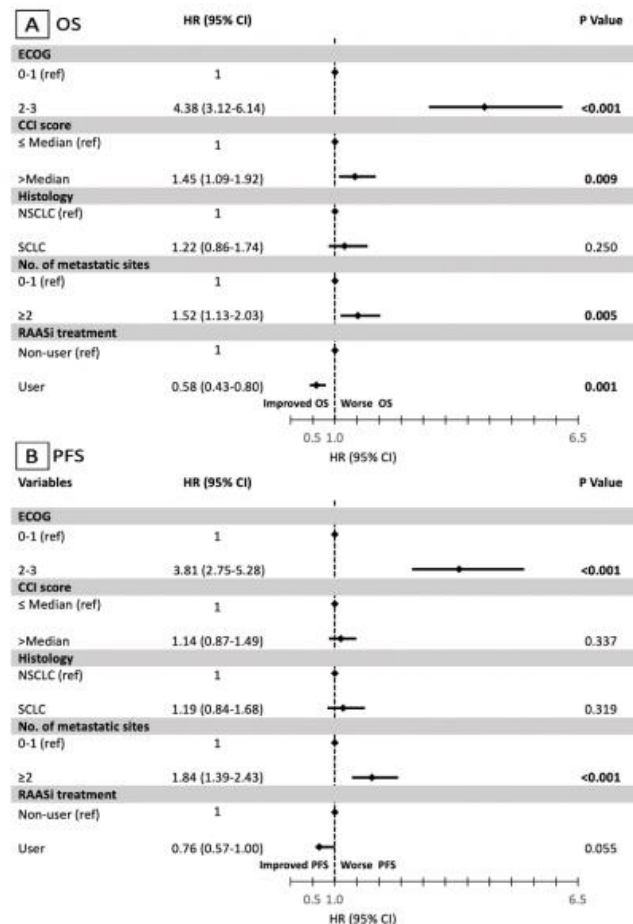
- 1.Drobni ZD, Michielin O, Quinaglia T, Zlotoff DA, Zubiri L, Gilman HK, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and survival in patients with hypertension treated with immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2022;163:108-18.
- 2.Tozuka T, Yanagitani N, Yoshida H, Manabe R, Ogusu S, Tsugitomi R, et al. Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in NSCLC Patients. Anticancer Res. 2021;41:2093-100.
- 3.Chiang CH, Wang SS, Chang YC, Chiang CH, Chen CY, Chen YJ, et al. The Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on Outcomes of Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: a Retrospective Cohort Study. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2023;35:446-53.
4. Jain RK, Skelton Iv WP, Pond GR, Naqvi M, Kim Y, Curran C, et al. Angiotensin Blockade Modulates the Activity of PD1/L1 Inhibitors in Metastatic Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2021;19:540-6.
- 5.Nuzzo PV, Adib E, Weise N, Curran C, Stewart T, Freeman D, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune-checkpoint inhibitors. Clin Genitourin Cancer. 2022;20:301-6.
- 6.Fortune K, Ali S, Masur J, Viscuse P, Devitt M, Dreicer R, et al. Impact of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Response to PD1/L1 Inhibitors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2025;23:102256.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri, immün kontrol noktası inhibitörü, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörü

Resim Açıklaması: Resim 1. RAASi kullanımına göre genel sağkalım (A) ve progresyonsuz sağkalımın (B) Kaplan-Meier sağkalım grafikleri



Resim Açıklaması: Resim 2. Genel sağkalım (A) ve progresyonsuz sağkalım (B) için çok değişkenli Cox regresyon modeli



Resim Açıklaması: Tablo 1. Bazal hasta özellikleri ve bunların RAASi kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki ilişkisi

	Tüm Hastalar n=286 (100%)	RAASi Kullanmayan n=192 (67%)	RAASi Kullanan n=94 (33%)	p
Yaş, n(%)				0.001
<65	169 (59.1)	126 (65.6)	43 (45.7)	
≥ 65	117 (40.9)	66 (34.4)	51 (54.3)	
Cinsiyet, n(%)				0.519
Erkek	240 (83.9)	29 (15.1)	17 (18.1)	
Kadın	46 (16.1)	163 (84.9)	77 (81.9)	
ECOG PS, n(%)				0.010
0-1	224 (78.3)	142 (74.0)	82 (87.2)	
2-3	62 (21.7)	50 (26.0)	12 (12.8)	
BMI (kg/m²), n(%)				0.191
<25	143 (50.7)	101 (53.4)	42 (45.2)	
≥ 25	139 (49.3)	88 (46.6)	51 (54.8)	
Sigara, n(%)				0.499
Yok	26 (9.1)	19 (9.9)	7 (7.4)	
Var	260 (90.9)	173 (90.1)	87 (92.6)	
CCI score, n(%)				<0.001
≤ Median	158 (55.2)	127 (66.1)	31 (33)	
> Median	128 (44.8)	65 (33.9)	63 (67)	
Histoloji, n(%)				0.788
Non-squamöz KHDAK	149 (52.1)	98 (51.0)	51 (54.3)	
Squamöz KHDAK	93 (32.5)	65 (33.9)	28 (29.8)	
KHAK	44 (15.4)	29 (15.1)	15 (16.0)	
PD-L1 düzeyi*, n(%)				0.501
<1%	48 (31)	31 (33)	17 (27.9)	
≥1%	107 (69)	63 (67)	44 (72.1)	
Metastatik Bölge Sayısı n(%)				0.854
0-1	130 (45.5)	88 (45.8)	42 (44.7)	
≥2	156 (54.5)	104 (54.2)	52 (55.3)	
İkİ Tedavi Basamağı				0.349
1 st Line	153 (53.5)	99 (51.6)	54 (57.4)	
2 nd Line	133 (46.5)	93 (48.4)	40 (42.6)	
İkİ Rejimi, n(%)				0.410
Pembrolizumab	94 (32.9)	59 (30.7)	35 (37.2)	
Nivolumab	105 (36.7)	76 (39.6)	29 (30.9)	
Nivolumab+İpilimumab	3 (1.0)	2 (1)	1 (1.1)	
Atezolizumab	69 (24.1)	43 (22.4)	26 (27.7)	
Durvalumab	15 (5.2)	12 (6.3)	3 (3.2)	
Tedavi Modalitesi				0.691
Mono-İÖ	166 (58)	113 (58.9)	53 (56.4)	
Kemo-İÖ	120 (42)	79 (41.1)	41 (43.6)	

* Sadece KHDAK'ta değerlendirildi.