

Bölüm 31

MALİGN MELANOMDA İRESİST KRİTERLERİ

Bahattin ÖZKUL¹

GİRİŞ

Tümör yükü kanser hastalarında sağ kalımı göstremesi açısından oldukça önemlidir ⁽¹⁾. 2000 yılında uluslararası çalışma grubu “solid tümörlerde cevap değerlendirme kriterleri (RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) adıyla bilinen standartlaştırılmış kriterleri 1981 yılında DSÖ kriterlerini basitleştirerek duyurdu ⁽²⁾. 2009 yılında RECIST kriterleri RECIST 1.1 adıyla güncellenmiş ⁽³⁾ olmasına rağmen çalışma grubu hala standartlaştırma ve yeni güncellemeler üzerinde çalışmaktadır ⁽⁴⁻⁶⁾.

İmmun modülatör ilaçlar yeni nesil anti-kanser ilaçlar içerisinde en önemli grubu oluşturmaktadırlar ^(7,8). CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen-4), PD-1 (programmed death-1) ve PD-L1 (programmed death ligand 1) yolakları yoğun olarak araştırılmış ^(9,10) olup bu yolakları etkileyen özellikle melanom, akciğer, mesane ve böbrek tümörleri üzerinde etkili olan ilaçlar 2011 yılından beri piyasada bulunmaktadır ^(11,12). Bu ilaçların immün sistemde ve T hücrelerde oluşturduğu aktivasyon nedeniyle geleneksel sistemik kemoterapötiklerin alışıldık yanıtları dışında tümörün alevlenmesini andıran bir tepkiye yol açmaktadır. Melanomda kullanılan immün bazlı tedavilerin erken klinik denemelerinde psödoprogresyon olarak tanımlanan benzersiz bir tepkiyle karşılaşıldı. RECIST gibi geleneksel cevap kriterleri kullanıldığında progresyon tariflenen bazı hastalarda aslında lezyon boyutlarında büyüme olmasına rağmen geç başlayan ancak sürekli bir cevap olduğu görüldü ⁽¹³⁻¹⁵⁾. RECIST 1.1 oluşturulurken immün tabanlı tedaviler için bazı düzenlemeler yapılmakla birlikte yeterli olmadığı görüldü.

İmmunoterapinin klinik çalışmalarda daha yaygın kullanıma başlanmasıyla RECIST kriterlerinde yeni bir güncelleme ihtiyacı oluştu ve RECIST çalışma gru-

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, bahozkul@yahoo.com

birbirinden bağımsız olarak ilaç şirketleri veya ticari kuruluşlar tarafından yapılan ilaç denemelerine dayanmaktadır. Bu kılavuzun geliştirilmesine, immünoterapötikleri geliştiren hemen hemen tüm büyük ilaç şirketleri katılmış olup deneyimlerini, protokollerini, yanıt kriterlerini ve en önemlisi verilerini paylaşarak katkı sağlamışlardır. iRECIST'in oluşturulmasına Avrupa ilaç ajansı ve Amerika gıda ve ilaç bakanlığı da yoğun katkı vermiştir.

Fikir birliğine dayanan yapısına rağmen, verilerin ilk ilaç çalışmalarından elde edilmesine bağlı bu kılavuz hala onay almamıştır. iRECIST immünoterapötiklerin yanıt dinamikleri hakkında mevcut tüm bilgileri içermektedir. Gerçek psödoprogresyonun uygun yönetimini sağlamaktadır ancak daha da önemlisi hastaları korumaktadır. Psödoprogresyon ne kadar iyi tanımlanmış olsa da, sadece on hastada birinden daha az görülmektedir.

iRECIST'te geleneksel ve immünoterapötiklerin peşi sıra veya birlikte kullanılmasına bağlı yanıtın tam olarak değerlendirilmesi yapılamamaktadır. Bu yüzden daha fazla veri birikimine ihtiyaç olup yakın gelecekte güncellenmesi konusunda tartışmalar başlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Cilt tümörleri, immün tedavi, iRECIST

KAYNAKLAR

1. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1992–94.
2. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207–14.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer.* 2009;45:228–47.
4. Liu Y, Litière S, de Vries EG, et al. The role of response evaluation criteria in solid tumor in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community. *Eur J Cancer.* 2014;50:260–66.
5. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1—standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group. *Eur J Cancer.* 2016;62:138–45.
6. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1—update and clarification: from the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132–37.
7. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123–35.
8. Pardoll, Drew M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–64.
9. Holt GE, Podack ER, Raez LE. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Therapy.* 2011;8:43–54.
10. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:805–12.
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711–23.
12. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1

- antibody in cancer. *N Eng J Med.* 2012;366:2443–54.
13. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008;224:166–82.
 14. Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat Immunol.* 2009;10:1185–92.
 15. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:12293–97.
 16. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016;34:1510–17.
 17. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33:3541–43.
 18. Kurra V, Sullivan RJ, Gainor JF, et al. Pseudoprogression in cancer immunotherapy: rates, time course and patient outcomes. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2016;34 abstr 6580.
 19. Reck M, Rodríguez-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.