

## Bölüm 32

# MALİGN MELANOMDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Şahin LAÇİN

### GİRİŞ

Malign melanom tedavisinde adjuvan tedavilerin yeri uzun yıllar tartışmalı olarak kabul ediliyordu. Cerrahlar malign melanom tanılı hastalarda gerekli rezeksiyonu yaptıktan sonra adjuvant tedavi değerlendirilmesini medikal onkoloji uzmanlarına bırakırlar. Bu hastalar çeşitli özelliklerine göre değerlendirilir ve adjuvan tedavi kararı tümörün bu özelliklerine göre verilir. Malign melanom hastaları klasik olarak lenf düğümü tutulumu olmadığı durumlarda hastalık nüksü açısından düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılır. Düşük riskli hastalar sentinel lenf düğümü negatif biyopsisi olup evre I veya IIA hastalığı olanlardır ( $\leq 2$  mm kalınlık ve ülser olması veya tumor kalınlığı  $\leq 4$  mm ancak ülser olmaması) olanlardır ve bu evre ve özelliğe sahip hastalara tedavi önerilmiyor.<sup>1</sup> Yüksek riskli hastalar ise tümör kalınlığı  $> 2$  mm ve ülser olması veya  $> 4$  mm durumunda olan hastalardır, tedaviden fayda görebilecek hasta grubu olarak değerlendirilirler. Diğer taraftan lokal ileri hastalar ise en az evre 3a ve sentinel lenf düğümü çapı  $> 1$  mm olan hastalardır ve hastalığın nüksü, hastalığa bağlı ölüm riski açısından yüksek risk grubunda kabul edildikleri için adjuvan tedavinin kesin verilmesi gereken hasta grubunu temsil ederler. Malign melanom tanılı hastalarda adjuvan tedavi için uzun yıllar yüksek doz ve uzun süreli interferon alfa tedvaisi kullanıldı. Ancak son dönemlerde interferonun plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen sonuçlara geriye doğru yapılan analizlerde interferon etkinliği konusunda ciddi şüpheler oluştu. Metastatik malign melanom tedavisinde ciddi etkinlik ve faydanın görüldüğü immnoterapilerin adjuvan tedavide kullanımı gündeme geldi. Bu ilaçların kullanımı sonrası takip eden dönemlerde ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ve BRAF mutant hasta grubunda dabrafenib ve trametinib kombinasyon tedavilerinin etkin olduklarını gösteren sonuçlar ve çeşitli yayınlar

Çalışmadaki birinci kohort evre 2c, 3a ve 3b olan hastalardan, ikinci kohort ise evre 3c hastalarından oluşuyordu.<sup>15</sup> Vemurafenibin plasebo ile karşılaştırıldığı iki kohortlu faz 3 çalışmada, evre 3c kohordunda vemurafenib ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmazken, evre 2c, 3a ve 3b hastaların dahil edildiği kohortta vemurafenib plaseboya nümerik olarak üstünlük göstermiştir. Çalışma sonunda vemurafenibin adjuvan tedavi için belirlenen bu hasta grubunda optimal tedavi seçeneği olarak kabul edilemeyeceği belirtilmiştir.

## SONUÇ

Tam cerrahi rezeksiyon yapılmış malign melanom tanılı hastalar genellikle iyi seyreder. Ancak bu hastaların belli bir kesimi hastalık nüksü açısından yüksek risk grubunda bulunur. Bu hastaların riskini artıran faktörler ise tümör kalınlığı, mitotik oran, tümöral lezyon yüzeyinde ülserasyonun varlığı ve lenf düğümlerinde tümöral tutulum gibi faktörlerdir. Özellikle lenf düğümü tutulumu veya evre 4 hastalığı olan hastalar tam rezeksiyon yapılmış olsalar dahi hastalık tekrarı veya hastalığa bağlı ölüm oranları yüksek olmaya devam ederler. Bu yüksek riskli hasta grubu için adjuvan tedavi olarak immün kontrol noktası (check point) inhibitörleri (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) ve BRAF, MEK (dabrafenib, trametinib) inhibitörleri seçenekleri bulunmaktadır. Diğer taraftan >4mm veya >2 mm olup tümör yüzeyinde ülser olan malign melanom olan evre 2 hastalar rezeksiyon sonrası hastalık tekrarı açısından yüksek riskli gruptadırlar. Ancak buna rağmen bu hasta grubu immünoterapiler veya BRAF, MEK inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalara dahil edilmemişlerdir. Sahip oldukları yüksek riskleri nedeniyle bu hasta grubunda tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için etkin olan immün kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik ajanların kullanıldığı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Melanom, breslow, BRAF, MEK, ipilimumab, nivolumab

## KAYNAKLAR

1. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(10):588-598.
2. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522-530.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-1801.
5. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-1823.

6. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7-17.
7. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(5):1670-1677.
8. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9633):117-126.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.
10. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845-1855.
11. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):846-856.
12. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-2532.
13. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-1888.
14. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463-482.
15. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):510-520.