

Bölüm 33

BRAF MUTASYONU OLMAYAN METASTATİK MELANOMDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE İMMÜNÖTERAPİ

Öztürk ATEŞ

GİRİŞ

Melanom tüm cilt kanserlerinin %5'den az kısmını oluşturur oluştururken cilt kanserine bağlı ölümlerin %75'inden sorumludur. Melanomun yıllık insidansı son 3 dekattır %3-7 oranında artmaktadır¹. Dünya sağlık örgütüne göre dünyada her yıl 132 bin yeni melanom vakası tanı almaktadır. Tanıda hastaların %82-85 primer tümör, %10-13 lokoregional tümör ve %2-5 metastatiktir. Ayrıca takip sırasında hastaların %20'si metastatik olmaktadır. Erken evredeki hastaların prognozu iyi iken evre 3-4 melanom hastasının prognozu kötüdür, 5 yıllık sağ kalımı %16. Sistemik kemoterapi yanıtları %5-12 olup iyi değildir². Son yıllarda hedefli tedavi ve immünoterapi de önemli gelişmeler sağlanmıştır.

Melanom immünojenik bir tümördür. Tümör biyolojisi ve tümör hücreleri ile immün sistem etkileşimi anlaşıldıkça hedefli tedavi BRAF (V-raf mürine sarkom viral onkogen homolog B1) ve MEK (mitojen aktivite protein kinaz) inhibitör ve immün sistemi hedefleyen tedaviler gelişmiştir. Tümör progresyon ve regresyonu tümör mikro çevresiyle ilişkilidir; bu da immün sistem ilişkili tümör destrüksiyonu veya tolerasyonuna bağlıdır. Uzun dönem aşı ve sitokin tedavilerindeki başarısızlıktan sonra ilk defa sitotoksik T lenfosit antijen-4 protein (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölüm-proteini 1 (PD-1) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleriyle başarı sağlanmıştır.

CTLA-4 T hücreler aktive olduktan sonra hücre yüzeyinde exprese olur ve T hücrelerin fazla aktive olmasına karşın negatif bir blokerdir. PD-1 immün hücrelerde (T, B, NK, dendritik ve monositik hücreler) exprese edilir. Kronik antijen ekspresyonu sonucu T hücre yüzeylerinde exprese olur. Böylece fazla uyarılmaya karşı kendisini korur. Ancak tümör hücreleri bu durumu kendi lehine kullanırlar. PDL-1 ekspresyonlarına yüzeylerinde arttırarak immün hücrelere karşı kendilerini korurlar.

F. SİTOKİNLER

IFN-alfa ve IL-2 FDA tarafından melanomun adjuvan tedavisinde onaylanmıştır. Diğer sitokinler IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 ve GM-CSF ile ilgili klinik çalışmalarda olumlu sonuçları olmuştur. IL-2; B ve NK hücrelerine aktive eder ve yüksek doz (HD) IL-2 uzun süreli yanıt sağlar. **HD IL-2**; 1998 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Uzun süreli komplet yanıt %5 hastada görülmektedir¹⁸. Objektif yanıt oranının %15 olmasına rağmen sadece cilt ve lenf nodu tutulumlu vakalarda %50 varan yanıt oranı görülebilmektedir¹⁹. Yüksek doz (HD) IL-2 beyin metastazına etkisi sınırlıdır. Akut toksisitesi çok olup özellikle multiorgan yetmezliği, perieral ödem, nöbet ve solunum sıkıntısı görülebilmektedir. Bu konuda deneyimli merkezler tarafından uygulanması önerilmektedir. İpilimumab sonrası kullanımda %21 yanıt olmaktadır. IL-2 nin hedefli tedavi ve PD-1 ile kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.

G. BİYOKEMOTERAPİ

IL-2 , IFN-alfa ile platin bazlı kemoterapi kombinasyonu 1990'lı yılların başında uygulanmıştır. MD Anderson merkezinde bu kombinasyon ile kemoterapiye karşı ORR %48 ve PFS 4.9 ay bulunmuş, ancak OS de düzelme sağlanamamıştır²⁰.

H. HÜCRESEL TEDAVİ

Tümör infiltre lenfosit (TIL) takiben kemoterapi ile lenfosit baskılanması ve TIL infüzyonu 30 yıldır uygulanmaktadır. Yüksek maliyeti ve üretim zamanını uzun sürmesi rutin kullanımın zor olmasına neden olmuştur. PD-1 kullanılmamış hastalarda ORR %40-60'dır. Uzun dönem ortalama sağ kalım %20-30 dur. Anti PD-1 refrakter hastalarda %30 cevap görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1161-1171. doi:10.1016/j.jid.2016.01.035
2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24. doi:10.1634/theoncologist.2010-0190
3. 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. doi:10.1056/NEJMoa1003466
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-2526. doi:10.1056/NEJMoa1104621
5. M. M, J.-J. G, S. A, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015.
6. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736

7. J.S. W, R. D, V. DP, C. L, F.S. H. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013.
8. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-384. doi:10.1016/S1470-2045(15)70076-8
9. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):134-144. doi:10.1056/NEJMoa1305133
10. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908-918. doi:10.1016/S1470-2045(15)00083-2
11. Robert C, Schachter J, Long G V, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093
12. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-133. doi:10.1056/NEJMoa1302369
13. Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082
14. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
15. Long G V, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1202-1210. doi:10.1016/S1470-2045(17)30428-X
16. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867-875. doi:10.1200/JCO.2018.01998
17. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780-2788. doi:10.1200/JCO.2014.58.3377
18. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999.
19. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2001. doi:10.1200/JCO.2001.19.15.3477
20. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002. doi:10.1200/JCO.2002.07.044