

Bölüm 16

ERKEN EVRE MALİGN MELANOM TEDAVİSİNDE İMMÜNÖTERAPİ'NİN YERİ

Özgecan DÜLGAR¹

GİRİŞ

Melanom tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte genç erişkinlerde en sık görülen kanser türüdür. Tanı anında hastaların %84'ü lokalize, %9' u bölgesel, %4' ü metastatik hastalık ile başvurur¹. Evre III hastalıkta 5 yıllık sağ kalım hastalık yüküne bağlı olarak %20 ila %70 arasında değişmektedir². Kutanöz melanom tüm kanser türleri arasında en yüksek somatik mutasyona sahip kanserdir³. Somatik mutasyonlar immün cevabı uyaran neoantijenlerin oluşumunda rol oynar. Bu durum melanom tedavisinde immünoterapinin etkinliğinin yüksek olmasını açıklamaktadır. Günümüzde sitokinler ve immün kontrol noktası inhibitörleri tedavi ajanları olarak kullanılmaktayken dendritik hücre aşılı ile çalışmalar devam etmektedir.

SİTOKİNLER

Melanom tedavisinde ilk uygulanan immünoterapi ajanları sitokin bazlı tedaviler olan interlökin-2 (IL-2) ve interferon-alfa (IFN- α) olmuştur⁴. Yüksek doz IL-2 ile metastatik melanomda yanıt veren hastalarda uzun süreli yanıtlar gözlenmiş fakat toksisite nedeniyle adjuvan tedavide kullanılamamıştır⁴. Düşük doz IL-2 ve düşük doz IFN kombinasyon tedavisi, tümör kalınlığı 1.5mm'den fazla, nod negatif hastalarda adjuvan tedavide kullanıldığında %15'i bulan toksisite nedeni tedavi bırakma görülürken hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım katkısı gösterilememiştir⁵.

The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), E1684 çalışmasında yüksek doz IFN- α -2b' nin melanomda T4 tümörü veya lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli hastalarda, küratif cerrahi sonrası kullanımını test etmiş olaysız sağ

¹ Uzm.Dr , İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ozgecandr@gmail.com

KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-6206.
3. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-421.
4. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol.* 2014;192(12):5451-5458.
5. Dummer R, Hauschild A, Henseler T, Burg G. Combined interferon-alpha and interleukin-2 as adjuvant treatment for melanoma. *Lancet.* 1998;352(9131):908-909.
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. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;82:171-183.
8. Najjar YG, Puligandla M, Lee SJ, Kirkwood JM. An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma. *Cancer.* 2019;125(17):3013-3024.
9. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2517-2519.
10. 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.
11. Ahmad A. Tarhini SJL, F. Stephen Hodi, Uma N. M. Rao, Gary I Cohen, Omid Hamid, Laura Fulper Hutchins, Jeffrey Alan Sosman, Harriet M. Kluger, Vernon K. Sondak, Henry B. Koon, Donald P. Lawrence, Kari Lynn Kendra, David R. Minor, Carrie B. Lee, Mark R Albertini, Lawrence E. Flaherty, Teresa M. Petrella, John M. Kirkwood. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. 2019.
12. 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.
13. Weber JS DVM, Mandala M. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial. ESMO Congress 2019; 2019; Barcelona SPAIN.
14. 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.
15. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):948-960.