

Bölüm 18

MELANOM DIŞI CİLT TÜMÖRLERİNDE İMMÜNÖTERAPİ

Mesut YILMAZ¹

GİRİŐ

Melanom dışı cilt tümörleri, keratinosit tümörleri olarak da bilinirler ve dünya genelinde insanda en sık görülen kanser türünü oluştururlar.⁽¹⁾ Bu grubun içerisinde kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK), bazal hücreli karsinom (BHK), kaposi sarkomu, primer cilt lenfoması, dermatofibrosarkom, ektramammaryan Paget hastalığı, Merkel hücreli karsinom (MHK) ve cilt adneksiyal karsinomları yer alır. BHK ve SHK melanom dışı cilt tümörlerinin yaklaşık %99'luk bir kısmını oluşturur ve BHK, SHK'den 3-5 kat daha sık görülür.⁽²⁾ Bu grupta yer alan tümörlerin görülme sıklığı artmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000'den 2010'a kadar geçen sürede BHK ve SHK'nin insidansı sırasıyla %145 ve %263 artmıştır.⁽³⁾ Görülme sıklığındaki artışın sebepleri arasında bu gruptaki tümörlerin bilinirliğinin artışı, daha fazla hastaya histopatolojik tanı için cerrahi işlem yapılmaya başlanması, tümör kayıtlarının daha iyi tutulması, yaşlı nüfusun artışı, ultraviyole (UV) ışın maruziyeti ve immünsüpresif hasta sayısının artması sayılabilir.⁽⁴⁾ Melanom dışı cilt tümörleri genel olarak kür sağlanabilen hastalıklar olarak sınıflandırılmalarına rağmen görülme sıklıklarındaki bu artış önemli bir sağlık sorunu ve ekonomik problem yaratmaktadır.⁽⁵⁾

Melanom dışı cilt tümörleri, kanser tipine göre farklı progresyon ve metastaz paternlerine sahiptirler. Örneğin MHK yüksek mortalite oranlarına sahip hayli agresif bir kanser türüdür.⁽⁶⁾ Erken evre MHK hastalarına 5 yıllık sağkalım oranı %55.6 iken lenf nodu veya uzak metastaz saptanan hastalarda ise sırasıyla %35.4 ve %13.5'tir.⁽⁷⁾ Diğer yandan özellikle erken dönemde tanı konulduğunda BHK ve SHK lokal cerrahi eksizyon ile tedavi edildiklerinde çok iyi prognoza sahip-

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mesutyilmaz12@yahoo.com

88 metastatik MHK hastasında 2 haftada bir 10 mg/kg dozunda kullanılmıştır.⁽³²⁾ Bu çalışmada en az iki yıllık bir takip süresinin sonunda genel yanıt oranı %33 (29/88) saptanırken hastaların %11 (10/88)'inde tam yanıt gözlenmiştir. Yine avelumabın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise daha önce tedavi almamış 39 evre 4 MHK hastasında genel yanıt oranı %62.1(29/39), tam yanıt %13.8 (4/39) ve kısmi yanıt %48.3 (14/39) saptanmıştır.⁽³³⁾ Bir diğer anti-PD-1 monoklonal antikor olan pembrolizumab bir faz 2 çalışmada daha önce tedavi almamış evre 3 veya 4 MHK'li hastalarda üç haftada bir 2 mg/kg dozunda kullanılmıştır.⁽³⁴⁾ Bu çalışmada dört hastada tam 10 hastada ise kısmi yanıt elde edilmiş ve genel yanıt oranı %56 bulunmuştur. Başka bir faz 1/2 çalışmada ise nivolumab 240 mg, iki haftada bir sabit dozda kullanılmıştır.⁽³⁵⁾ 10'u kemoterapi refrakter, 15'i ise daha önce tedavi almamış 25 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada genel yanıt oranı %68 saptanmıştır. Bahsettiğimiz bu çalışmaların sonucunda avelumab ve pembrolizumab ileri evre MHK tedavisinde FDA onayı almıştır.

KAYNAKÇA

1. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:444-448.
1. Lomas, A.; Leonardi-Bee, J.; Bath-Hextall, F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2012;166:1069-1080.
2. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol. Pract. Concept.* 2017;7:1-6.
3. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:890-8.
4. Armstrong B, Cust A. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:147-56.
5. Guy G, Machlin S, Ekwueme D, Yabroff K. Prevalence and Costs of Skin Cancer Treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am. J. Prev. Med.* 2015;48:183-187.
6. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, Fischer N, DeCaprino JA, Tothill RW, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEK. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67:341-51.
7. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3564-71.
8. Bernárdez C, Requena L. Treatment of malignant cutaneous adnexal neoplasms. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:6-23.
9. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149:615-6.
10. Zhu GA, Lynn Su Chang A. Overall and progression-free survival of stage 4 cutaneous squamous cell carcinoma at a single large referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:165-6.
11. Bakshi A, Chaudhary SC, RanaM, Elmets CA, AtharM. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog.* 2017;56:2543-57.
12. Burnet M. British Medical Association. *Lancet.* 1957;270(6986):134-137.
13. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J. Cancer Metast. Treat.* 2017;3(10), 250.

14. Ghafouri-Fard S, Ghafouri-Fard S. Immunotherapy in nonmelanoma skin cancer. *Immunotherapy*. 2012;4(5):499–510.
15. Wheless L, Jacks S, Mooneyham Potter KA, Leach BC, Cook J. Skin cancer in organ transplant recipients: more than the immune system. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71(2):359–365.
16. Dean NR, Sweeny L, Magnuson JS, et al. Outcomes of recurrent head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:972497.
17. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, et al. Skin cancer epidemics in the elderly as an emerging issue in geriatric oncology. *Aging Dis*. 2017;8(5):643–661.
18. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004;23(4):759–765.
19. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2014;20(24):6582–6592.
20. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J. Immunol.* 2014;192(12):5451–5458.
21. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM et al. 13-cis-retinoic acid and interferon α -2a: effective combination. Therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J. Natl Cancer Inst.* 1992;84(4):235–241.
22. Taube JM, Klein A, Brahmer JR et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res*. 2014;20(19):5064–5074.
23. Topalian SL, Taube JM, Anders RA et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2016;16(5):275.
24. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124–128.
25. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. England J. Med.* 2015;372(26):2509–2520.
26. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34.
27. Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Gil-Martin M, et al. Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): final efficacy and safety data. *Ann Oncol* 2018;29:x24–x38.
28. Rischin, D, Midgen MR, Chang A, et al. Primary analysis of phase 2 results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):9519.
29. Kudchadkar RR, Yushak ML, Lawson DH, et al. Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):9543.
30. Liu W, MacDonald M, and You J. Merkel cell polyomavirus infection and merkel cell carcinoma. *Curr Opin Virol*. 2016;20:20–7.
31. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096–100.
32. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;19;6(1):7.
33. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180077.
34. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl JMed*. 2016;374:2542–52.
35. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in merkel cell carcinoma. *Cancer Res*. 2017;77:74.