

Bölüm 30

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ

Muslih ÜRÜN¹

GİRİŞ

Primer santral sinir sistemi tümörleri, belirgin şekilde farklı tümör büyüme oranlarına sahip bir dizi histolojik alttip içerir. Beyin tümörleri lokal baskı etkisi, komşu yapılara inazyonu ve kafa içi basınç artışı ile ilgili semptom ve bulgulara yol açabilir. Tümörün histolojisine ek olarak, klinik belirtiler tümörün mevcut olduğu beynin anatomik lokalizasyonu ile yakından ilgilidir.

Yakın geçmişe kadar, beyin tümörlerinin tanısı çok spesifik olmayan morfoloji ve immünohistokimyasal boyamaya dayanıyordu. Bugün ise bir çok spesifik diagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçler kullanılıyor ve her geçen gün bu biyobelirteç listesine yenileri eklenmeye devam ediyor. Bu belirteçlerden önce benzer bir histolojiye sahip beyin tümörleri tek bir hastalık gibi ele alınıyordu. Bugün ise histolojik olarak aynı tümörlerin farklı moleküler yollarda değişiklikler gösterebileceğini ve farklı doğal geçmişe sahip olduğu tedaviye yanıtların ve prognozların farklı olduğu anlaşılmıştır. Gliomların çağdaş moleküler sınıflandırmasının klinik rutin değerlendirmesinin daha iyi yapılabilmesi için MGMT'nin promoter metilasyonu, IDH mutasyonları, 1p/19q'nin kromozomal silinmesi, EGFR mutasyonları BRAF füzyon veya nokta mutasyonları ve ATRX genlerin baskılması gerekir. Bu bilgi bireyselleştirilmiş tedavi ve hasta takibi için büyük önem taşımaktadır

Amerika Birleşik Devletleri yetişkin (20 yaş ve üstü) nüfusta primer beyin ve sinir sistemi tümörleri için insidans oranının 100.000 kişi başına 29,9 olduğu tahmin edilmektedir. Tümörlerin yaklaşık üçte biri malign geri kalanı benign ya da sınırda malign. Beyin tümörleri tüm kanserlerin sadece yüzde 2'sini oluştursa da, bu neoplazmalar kanser morbiditesi ve mortalitesinde daha fazla yere sahiptir.

¹ Uzm Dr , Eskişehir Şehir Hastanesi, muslihurun@gmail.com

nivolumabın bevacizumab ile karşılaştırıldığında OS'yi artırmadığı ortaya çıktı ve deneyin bu kolu erken sonlandırıldı.

Her iki tedavi grubunda da 12 aylık OS %42 idi. Nivolumab ile tedavi edilen hastalar için ortalama OS 9,8 ay bevacizumab monoterapisi alanlar için ise 10 aydı.

Ortalama PFS nivolumab kolunda 1.5 ay ve bevacizumab kolunda ise 3.5 ay idi. Genel tedavi yanıt oranları nivolumab % 8 ve bevacizumab % 23. Medyan yanıt süreleri nivolumab 11.1 ay ve bevacizumab 5.3 ay idi. Tedaviye bağlı yan etkiler hastaların nivolumab alan hastaların % 57'sinde ve bevacizumab alan hastaların % 58'inde meydana geldi. Grade 3-4 tedavi ilişkili yanetki nivolumab alan hastaların %18'inde ve bevacizumab alan hastaların %15'inde meydana geldi. Tedavinin kesilmesine yol açan yan etkiler ise nivolumab alanların %10'unda ve bevacizumab alanların %15'inde meydana gelmiş.

Bu çalışma sonucunda nivolumab nüks yüksek gradli beyin tümörlerinde bevacizumaba karşı yanıt oranlar progresyonsuz sağkalım overall sağkalım da üstünlük sağlamadı. Sadece yanıt veren hastalarda yanıt süresi daha uzundu. Nivolumab yan etki açısından, diğer tümör tiplerinde gözlemlenenlerle benzerdi yeni bir yan etki tanımlanmadı.⁽²⁰⁾

SONUÇ

Retrospektif bazı vaka serilerinde ve neoadjuvanda immünoterapinin santral sinir sistemi tümörlerinde kısmen etkili olduğu gözlenirse de yapılan tek faz 3 çalışmada yanıt oranları progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım da fark saptanmadı. Bununla birlikte beyin tümörlerinde farklı basamaklarda ve farklı immünoterapötik ajanlarla çeşitli klinik çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: beyin tümörleri, immünoterapi, nivolumab pembrolizumab, ipilimumab glioblastoma

KAYNAKÇA

1. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015 Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, JS euro Oncol. 2018;20 Suppl 4:iv1.
2. TC sağlık bakanlığı türkiye birleşik veri tabanı 2013
3. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N. Engl. J. Med. 2005;352(10):987-996.
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised Phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol.2009;10(5):459-466
5. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avas-tin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009;14(11):1131-1138
6. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J. Clin. Oncol. 2009;27(28):4733-4740.

7. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas : with a report of ten original cases. Coley WB *Am J Med Sci.* 1893;105:487
8. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1- Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.
11. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):459-65.
12. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976-83.
13. Antonio Omuro,a,d Gordana Vlahovic,a Michael Lim, Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma results from exploratory phase 1 cohorts of CheckMate 143 *Neuro Oncol.* 2018 Apr 9;20(5):674-686. doi: 10.1093/neuonc/nox208.
14. Retrospective study of nivolumab for patients with recurrent high grade gliomas Mantica M, Pritchard A, Lieberman F, Drappatz J. *J Neurooncol.* 2018 Sep;139(3):625-631. doi: 10.1007/s11060-018-2907-4. Epub 2018 May 19.)
15. Nivolumab for patients with recurrent glioblastoma progressing on bevacizumab a retrospective case series Marc C. Chamberlain Bryan T. Kim *J Neurooncol* DOI 10.1007/s11060-017-2466-0
16. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency Eric Bouffet, Val'erie Larouche, Brittany B. Campbell, Daniele Merico, *J Clin Oncol* 34. © 2016 by American Society of Clinical Oncology
17. (PD-1 inhibition has only limited clinical benefit in patients with recurrent high-grade glioma Sylvia C. Kurz, MD, PhD, Lais P. Cabrera, *Neurology®* 2018;001-5. doi:10.1212/WNL.0000000000006283)
18. (Pembrolizumab: first experience with recurrent primary central nervous system (CNS) tumors. Blumenthal DT, Yalon M, Vainer GW, Lossos A, *J Neurooncol.* 2016;129(3):453. Epub 2016 Jul 4.)
19. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma Timothy F. Cloughesy , Aaron Y. Mochizuki, *Nat Med.* 2019 March ; 25(3): 477–486. doi:10.1038/s41591-018-0337-7
20. (Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: CheckMate 143 D. A. Reardon, A. Omuro, A. A. Brandes, J. Rieger, *Neuro-Oncology*, Volume 19, Issue suppl_3, 1 May 2017,)