



Hilayda Karakök
Güngör,
Bengü Nisa Akay

İlerlemiş Melanomada Kullanılan Güncel Tedavi Yöntemleri

Current Treatment Modalities in Advanced Melanoma

Öz

Melanom deri kanserlerine bağlı ölümlerin en önemli sebebidir ve son yıllarda insidansında giderek artış gözlenmektedir. Erken tanıya yönelik tüm çabalara rağmen, metastatik melanom halen kötü prognoza sahip bir neoplazm olup tedavi eden doktorlar için sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda patofizyolojinin ve immün sistemin tümör kontrolü üzerindeki rolünün daha iyi anlaşılması hedefe yönelik tedavilerin ve çeşitli immünoterapi ajanlarının geliştirilmesine imkan vermiştir. İmmün kontrol noktası inhibitör antikorları ve hedefe yönelik tedaviler metastatik melanomlu hastalarda klinik cevabı dramatik olarak artırmıştır. Bu derlemede metastatik melanom tedavisinde yeni geliştirilen ve onaylanan tedavilerin sonuçları anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Melanom, metastatik, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi, tedavi yöntemleri

Abstract

Melanoma contributes the majority of skin cancer related deaths and shows an increasing incidence in the past years. Despite all efforts of early diagnosis, metastatic melanoma still has a poor prognosis and remains a challenge for physicians to treat. In recent years, improved knowledge of the pathophysiology and a better understanding of the role of the immune system in tumour control have led to the development and approval of several immunotherapies and targeted therapies. The introduction and Food and Drug Administration approval of immune checkpoint inhibitor antibodies and targeted therapies has dramatically improved the clinical outcomes for patients with advanced melanoma. In this review, results of these recently developed and approved therapies for metastatic melanoma were presented.

Keywords: Melanoma, metastatic, immunotherapy, targeted treatment, treatment, modalities

Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Bengü Nisa Akay, Ankara
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: + 90 312 508 22 31
E-posta: nisaakay@gmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 08.11.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Melanoma derideki melanositlerden, melanositler ise nöral krestten köken alırlar ve deride, kıl foliküllerinde ve gözde mevcuttur. Pigment üretimi ve ultraviyolenin zararlı ve mutajenik etkilerinden korunmayı sağlarlar. Melanositlerde ortaya çıkan mutasyonlar neticesinde melanoma ortaya çıkar. En sık mutasyona uğrayan genler: B-RAF, RAS, NF1 ve üçlü vahşi tiptir (1).

Melanoma insidansında en hızlı artış gözlenen kanser türlerinden biridir. Özellikle Avrupa kökenli beyaz ırkta ve 0-14 ile 15-29 yaş gruplarında oldukça hızlı bir insidans artışı bildirilmiştir (2). Melanomanın ciddi bir metastaz potansiyeli vardır; gebelikte en sık

görülen kanser olmamasına karşın, plasenta ve fetüse en çok metastaz yapan kanserdir (3).

Melanoma, erken tanı ve tedavi imkanlarının gelişmesi ile birlikte, %83 oranında erken evrede tanı almakta ve tedavisi mümkün olmaktadır (4). Evre 1 melanomada 5 yıllık sağkalım %95-100 iken evre 2'de bu oran %65-%92,8 olarak tespit edilmiştir. Melanoma, metastatik evreye geçtikten sonra sağkalım oranlarında ciddi bir düşüş gözlenmektedir. Evre 3'te 5 yıllık sağkalım %41-71 iken evre 4'te bu oran %9-28'lere düşmektedir (5). İlerlemiş melanomada sağkalım 1 seneden azdır ve melanoma bilinen en ölümcül kanserlerden biridir (6,7).

Rekürrens gelişen hastaların çoğunda hastalık lokal nüks ve/veya lokorejyonel lenf nodu metastazı şeklinde olur. Bunun dışında en sık metastaz bölgeleri, subkütan dokular, primer tümörün drenaj bölgesinden uzak lenf nodları, akciğer, karaciğer, beyin ve kemiktir. Diğer organlara da, örneğin adrenal bezler, dalak, gastrointestinal sistem, kalp gibi, metastaz yapabilir. İleri evre hastalıkta bilinen prognostik faktörler; metastaz sayısı, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi ve kötü performans durumudur.

Kemoterapi ve Sitokin Tedavileri

Melanoma nispeten kemorezistan bir tümördür. Bunda tümöre ait DNA hasar genlerinin ve kemoterapötik hücre dışına atan efluks pompalarının aşırı aktivitesinin rolü olabilir.

Kemoterapi ajanlarının bir kısmı ile immünojenik hücre ölümü olarak adlandırılan bir olay tetiklenebilir. Bu şekilde tümör hücreleri öldüğünde, ortaya çıkan tümör antijenleri immün sistem tarafından tanınır ve tümöre karşı, kişinin immünitesi tarafından bir anti-tümör yanıt tetiklenebilir. Ayrıca, kanserli hücrelerdeki DNA sentezini, replikasyonunu ve hücre çoğalmasını etkileyen basamaklarda sitotoksik veya sitostatik etkilerinden faydalanmak üzere de kanser tedavilerinde çeşitli kemoterapi ajanları kullanılmaktadır (8).

Metastatik melanomada Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı tek kemoterapi ajanı dakarbazindir. Diğer kemoterapi seçenekleri arasında temozolomid ve karboplatin+paklitaksel kombinasyon tedavisi sayılabilir. Bu ajanlar klinik çalışmalarda etkinlik göstermiş ancak sağkalım avantajı gösterememiştir.

Melanoma tedavisinde kullanılan ilk kemoterapötik ajanlardan biri hidroksiüredir. Hidroksiürenin, kombinasyon tedavileri ile birlikte, yanıt oranları %10 civarındadır (9). Geçmişte kullanılan bir diğer ajan dakarbazindir. Dakarbazin ile gözlemlenen yanıt oranlarının meta-analizlerde %5-6'yı geçmediği tespit edilmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım 1,6 ay, genel sağkalım 6,4 ay civarındadır.

1970'li yıllarda bu iki ajan FDA'dan onay almıştır ancak faz 3 çalışmaları hiç yapılmamıştır ve uzun yıllar klinik kullanımda kalmalarına rağmen anlamlı bir iyileşme sağlayamamışlardır (10). Temozolomid, ikinci kuşak oral alkilleyici ajandır. Vücutta dakarbazinin aktif metaboliti monometil triazenoimidazol karboksamida dönüşür. Kan beyin bariyerini geçebilir. Faz 3 çalışmalar metastatik melanomada en az dakarbazin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım 1,9 ay, genel sağkalım 7,7 ay civarındadır. Kombinasyon çalışmaları başarısız bulunmuştur. Bir nitrozüre olan fotemüstin ile %13-18 oranında bir yanıt gözlemlenen çalışmalar mevcuttur, alopesi ve hematolojik toksisitesi fazla olmakla beraber dakarbazinle kıyaslamalı çalışmada genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım eşit bulunmuştur (11). Çeşitli kombinasyon tedavileri de melanoma tedavisinde denenmiştir. Bunlar, dakarbazin-temazolomid (yanıt izlenmemiş), karboplatin-paklitaksel (%18-20 yanıt), karboplatin-paklitaksel ve bevasizumab (faz 2 çalışmada sağkalımda kısmi uzama izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış) olarak sıralanabilir (12,13). Tek ajan veya kombinasyon tedavileri ile hastaların bir kısmında yanıt izlenmekle birlikte, genel sağkalım üzerine herhangi bir katkı

sağlanamamıştır (11). Bu nedenle melanoma tedavisinde kemoterapi yerini güncel biyolojik tedavilere bırakmıştır.

Biyokemoterapide sisplatin, vinblastin, dakarbazin tedavisine ek olarak orta doz interferon (INF) ve interlökin (IL) infüzyonunun eklendiği tedavi protokolü ile seçilmiş hastalarda %40-50'lik yanıtlar elde edildiği ve %10-20'lik kısmında kalıcı yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir. Bir meta-analizde ise toksite artışına rağmen genel sağkalım üzerine katkısı bulunmamıştır.

IL-2: T hücre için büyüme faktörüdür. Sitotoksik T hücrede INF-gamma ve tümör nekrozu faktörü alfa (α) üretimine neden olur. Anti-tümör etkisi doğal öldürücü hücrelerini, sitotoksik T hücrelerini ve lenfokinle aktive olan öldürücü hücrelerini aktive etmesinden ve arttırmasından kaynaklanır. Yüksek doz kullanımı yoğun bakım şartları gerektirir, kapiller kaçış sendromu, ateş ve sıvı retansiyonuna yol açar. Kullanılan hastalarda yanıt %16 (%6'sı tam yanıt) olarak bildirilmektedir.

INF- α ; yapılan çalışmalarda ileri evrede yanıt oranı %15 civarında olmakla birlikte bunların üçte birinin kalıcı veya tam yanıtlar şeklinde olduğu bildirilmiştir. Metastatik evrede nadiren tercih edilen tedavilerdendir.

Melanomda İmmünoterapi

Kanserlerin immün korunaklı yapıları mevcuttur ve bu sayede immün sistem tarafından tanınmazlar (14). Melanoma hastalarının bir kısmında vitiligo geliştiği gözlemlenmiştir. Özellikle metastatik hastalığa sahip bazı hastalarda vitiligonun uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (14). İmmünoterapi almakta olan hastaların bir kısmında da vitiligo geliştiği gözlemlenmiştir. Vitiligo gelişen hastalarda, tedavi yanıtı ve sağkalımın, vitiligo gelişmeyen hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (15). Bazı melanomaların vitiligo geliştirmeksizin spontan olarak regrese olduğu izlenmiştir ve regrese olan melanomalarda T hücre infiltratı dikkat çekmiştir (16). Bu gözlemler immün sistemin melanomayı tanıyarak bu kanseri yok edebileceğini veya kontrol altına alabileceğini düşündürmüştür (15). Araştırmalar da bu düşüncüyü desteklemiş ve melanomanın oldukça immünojenik bir kanser türü olduğunu göstermiştir (16).

Tümörün immünojenitesi, Blankenstein ve ark. (17) tarafından şu şekilde açıklanmıştır: "Kanser hücreleri sinjenik (genetik olarak kanserin geliştiği hücre dizisi ile aynı hücre dizisinden köken alan-naif) fareye enjekte edildiğinde, kanser hücreleri regrese oluyorsa, bu kanserin oldukça immünojenik olduğu söylenebilir. Eğer kanserli hücrelerin yok edilebilmesi için önceden, o hücrelerin antijenleri ile sinjenik farenin aşılınması gerekiyorsa bu durumda bu kanser türü için orta derecede immünojenik denebilir. Öncesinde aşılınmasına karşın, kanserli hücrelere karşı immünite gelişmiyorsa, bu kanserin immünojenik olmadığı söylenebilir"(17).

İnsan tümörlerinin çoğunun immünojenik olduğu gösterilmiştir. Bu tümörlere karşı gelişen edinsel immün yanıt çoğunlukla T hücreler aracılığı ile ortaya çıkar. Tümörlerin göreceli immün korunaklı yapısını alt eden ve tümörü tahrip eden veya sınırlayan immün yanıt, daha önce bahsedilen melanoma ilişkili vitiligo hastalarında gözlemlenmiştir. Benzer bir anti-tümör yanıtını tetikleyebilecek çeşitli immünojenik tedavi araçları geliştirilmektedir ve bu ajanların ilerlemiş

kg dozun daha iyi tolere edildiğini ve 3 haftada bir olarak 3 aylık uygulamanın ardından idame doza gerek olmadığını göstermiştir. Metastatik melanomada FDA ipilimumab kullanımını, 2011 yılında 3 mg/kg 3 haftada bir, toplam 4 uygulama olacak şekilde vermiştir, Avrupa İlaç Ajansı sadece mevcut sistemik tedaviler altında progresyon gösteren melanomada kullanım için onay vermiştir (25).

Faz 2 çalışmalarında, ipilimumabın klinik yanıt elde edilmeden önce başlangıçta tümör yükünde bir artışa neden olabildiği gözlenmiştir. İmmünterapötik ajanların, sitotoksik ajanlardan daha farklı etki gösterdikleri düşünülerek immün-ilişkili yanıt kriterleri hazırlanmış ve buna göre, 4 farklı yanıt şekli tanımlanmıştır:

- 1- Yeni lezyon çıkışı olmaksızın başlangıç lezyonlarının gerilemesi,
- 2- Stabil hastalık (bazı hastalarda izlemde toplam tümör yükünde yavaş bir azalma tespit edilir),
- 3- Toplam tümör yükünde bir artışı takiben klinik yanıt,
- 4- Yeni lezyon çıkışına eşlik eden klinik yanıt. Bütün bu yanıt şekillerin tamamı da uzamış sağkalımla ilişkili bulunmuştur (26).

İpilimumab ile %25 oranında evre 3 veya 4 immün ilişkili yanıt etki gözlenmiştir. Bu yan etkiler kolit, dermatit, üveit, enterokolit, hepatit ve hipofizit olarak sıralanabilir (27).

Pembrolizumab-Nivolumab

PD-1, T hücrelerini inhibe eden diğer bir reseptördür. CTLA-4'e benzer şekilde, T hücre aktivasyonunu baskılar. Anti PD-1 antikoları, T hücre aktivasyonu için eşik değeri düşürerek, anti-tümör yanıtın ortaya çıkmasını sağlarlar. PD-1, tümör hücresi veya antijen sunan hücrelerde bulunan PD ligandları 1, 2 ile birleştiğinde T hücre fonksiyonlarını inhibe edici sinyaller oluşturur. Monoklonal antikorla bu inhibisyonun engellenmesi tümöre karşı efektif immün yanıtla sonuçlanır. Preklinik çalışmalarda CTLA-4 inhibisyonu ile birlikte kullanıldığında, anti tümör etkinliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (28).

Nivolumab ve pembrolizumab, IgG4 yapısına sahip, insan anti PD-1 antikolarıdır. FDA'dan, metastatik melanomalı ve ipilimumab tedavisi altında hastalık progresyonu gözlenen hastalarda kullanım onayını 2014'te almıştır. 2015'te ise, BRAF V600 mutasyonu olmayan ilerlemiş melanomada tek ajan olarak kullanım için onayları verilmiştir (29).

Nivolumab ile, metastatik melanomalı hastalarda farklı çalışmalarda %31, %30 ve %28 oranlarında toplam yanıt oranları gözlenmiştir (9). Nivolumab ile dakarbazinin kıyaslandığı bir çalışmada, 1 yıllık sağkalım, nivolumab kolunda %72,9 iken, dakarbazin grubunda %42,1 olarak saptanmıştır (30). BRAF mutasyonu olmayan, daha önce tedavi almamış, rezeke edilmeyen metastatik melanomalı hastalarda nivolumab ile ipilimumab kombinasyon tedavisi, ipilimumab ile plasebo kombinasyonunun karşılaştırılması ve kombinasyon tedavisi alan grupta toplam yanıt oranı %61 iken plasebo ve ipilimumab kolunda yanıt %11 olarak gözlenmiştir (31).

Pembrolizumabın 10 mg/kg dozu ile her 2 veya 3 haftada bir uygulandığı faz 1 çalışmasında toplam yanıt oranının

%38 olduğu izlenmiştir. Elde edilen progresyonsuz sağkalım süresi 7 aydan uzun sürdüğü gözlenmiştir. Diğer bir faz 1 çalışmasında ipilimumaba dirençli ilerlemiş melanomalı hastalarda pembrolizumabın etkinliğine bakılmış ve toplam yanıt oranı %26 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada pembrolizumabın 3 haftada bir, 2 mg/kg ve 10 mg/kg dozları kıyaslanmış ve bir sene sonundaki sağkalım oranları sırası ile %58 ve %63 olarak tespit edilmiştir (9).

Pembrolizumabın faz 2 çalışmasında, ipilimumab dirençli melanoma hastalarında 3 haftada bir, intravenöz pembrolizumab 2 mg/kg veya 10 mg/kg dozları verilmiş ve kemoterapi ile karşılaştırılmış. Altı aylık progresyonsuz sağkalım sırası ile %34, %38 ve kemoterapi kolunda da %16 olarak tespit edilmiş (32). Pembrolizumabın 10 mg/kg her 2 veya 3 haftada bir uygulanması ile ipilimumabın karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada, 12 aylık sağkalım oranları pembrolizumab 2 haftada bir uygulama ile %74,1, 3 haftada bir uygulama ile %68,4 ve ipilimumab ile %58,2 olarak gösterilmiştir. Altı aylık progresyonsuz sağkalım sırası ile %47,3, %46,4 ve %26,5 olarak tespit edilmiştir (33).

PD-1 antagonistleri ile de CTLA-4 inhibitörlerine benzer immün ilişkili yan etkiler ortaya çıkabilir. En sık görülen dermatolojik yan etkiler makülopapüler ilaç reaksiyonu, vitiligo ve mukozit olurken diğer yan etkiler kolit, hepatotoksisite olarak sıralanabilir. Evre 1 ve 2 toksisite durumlarında tedavilere 1 hafta ara verilmesi, eğer yan etkiler tamamen geriledi ise tedavinin tekrar başlanabileceği önerilir. Eğer tedavilerin kesilmesi ile döküntü tamamen gerilemedi ise beraberinde kortikosteroid (0,5 mg/kg/gün dozu ile) başlanabilir. Evre 3 ve 4 yan etkiler ciddi veya hayatı tehdit eden yan etkilerdir ve ilacın kesilmesini gerektirirler. PD-1 antagonistleri ile evre 3 veya 4 yan etkiler hastaların %16'sından azında gözlenmiştir ve yan etki yönetim algoritmaları ile ilacın kesilmesini gerektirmeksizin düzeltilebilirler (29).

Lezyon İçi Uygulanan İmmün Tedaviler

Onkolitik Viroterapi - Talimogene laherparepvec

Melanomada lokal tedavi ulaşılabilir tümörlere direkt uygulanır. Önceden BCG enjeksiyonu, sitokin enjeksiyonu (IL-2, IL-12), proveziküler-10, doğal veya genetik olarak modifiye edilmiş onkolitik virüs tedavisi denenmiştir.

Bu tedavilerle sınırlı terapötik yanıtlar elde edilebilmiş, bazı hastalarda melanoma spesifik immün yanıt oluşturulabilmiştir. Talimogene laherparepvec (T-VEC), seçici olarak tümör hücrelerinde çoğalır ve bu hücrelerde lizise yol açarak, tümörün immün sistem tarafından tanınmasını sağlar (34). 2015'te ilk prospektif randomize faz 3 OPTİM çalışması melanomada onkolitik virüs tedavisinin etkinliğini kalıcı yanıt oranları ile göstermiştir. T-VEC bu çalışma ile primer rezeksiyon sonrası rekürren deri, yumuşak doku lenf nodu tutulumuyla seyreden melanomada Ekim 2015'de FDA onayı almıştır (9). T-VEC virülans genleri azaltılmış ve insan granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kodlanarak immünojenite kazandırılmış attenüye bir HSV-1 virüsüdür. İki yolla anti-tümör etki gösterir. Birincisi kanser hücreleri içinde replike olarak direkt litik etki, hücrenin yıkımıyla yayılan yeni virüslerin diğer tümör hücrelerini

enfekte etmesi, tümör ilişkili antijenlerin yayılımı ile de kanser hücrelerine karşı sistemik anti-tümör yanıtın başlatılması sağlanır. Lokal GM-CSF ekspresyonu sayesinde de dendritik hücrelerin bölgeye çekilmesi ve matürasyonu sağlanmış olur. Dendritik hücreler de virüs ve tümör spesifik T hücrelerini aktive eder.

OPTİM çalışmasında intralezyonel T-VEC, 436 evre 3B/C ve evre 4 melanoma hastasında rekombinan-subkütan GM-CSF ile karşılaştırılmıştır. Objektif yanıt oranları T-VEC kolunda %26,4, GM-CSF kolunda %5,7 olarak saptanmıştır. Kalıcı yanıt oranı ise sırasıyla %16,3 ve %2,1 ile T-VEC lehinedir. Medyan genel sağkalım, T-VEC kolunda 23,3 ay, GM-CSF kolunda 18,9 aydır (p=0,051). T-VEC kolunda en sık gözlenen advers olaylar halsizlik, titreme, ateş, bulantı, influenza benzeri semptomlar ve lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (35). T-VEC rezeke edilemeyen evre 3B, 3C ve M1a (kemik, akciğer ve diğer visseral organ metastazı yapmamış) melanomada Avrupa'da onay almıştır.

T-VEC ile diğer immünoterapötik ajanların (pembrolizumab, ipilimumab) kombinasyonlarına ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

Melanomada Hedefe Yönelik Tedaviler

Melanomada mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağı aktivasyonunun öneminin anlaşılmasıyla, bu yolak üzerindeki BRAF, MEK, NRAS ve KIT molekülleri üzerinden hedeflenen tedavilerin melanomada etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Aktive edici BRAF mutasyonları ileri evre melanomaların yaklaşık %50'sinde gösterilebilmektedir. En sık gözlenen mutasyon V600E, V600K'dır (35). BRAF inhibitörü iki ajan (vemurafenib ve dabrafenib) BRAF mutasyonu taşıyan ileri evre melanomalı hastalarda etkinliklerini faz 3 çalışmalarla göstermişlerdir.

Vemurafenib, seçici bir BRAF inhibitörüdür. V600E ve V600K mutasyonlarına sahip melanom hastalarında tümör küçültücü etkinliği mevcuttur. Ancak mutant alleli taşımayan hastalarda, normal BRAF'ı aktive ederek tümör gelişimine neden olur. BRAF mutasyonu pozitif hastalarda vemurafenib, faz 3 çalışmasında dakarbazin ile kıyaslanmış ve 6. aydaki toplam sağkalımın vemurafenib kolunda %84 iken dakarbazin grubunda %64 olduğu tespit edilmiştir. Toplam sağkalım ise, vemurafenib kolunda 13,6 ay iken, dakarbazin kolunda 9,7 ay olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım ise, vemurafenib ile 6,9 ay iken dakarbazinle 1,6 ay olarak tespit edilmiştir (36).

Dabrafenibin dakarbazin ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada, progresyonsuz sağkalım, dabrafenib kolunda 5,1 ay iken, dakarbazin kolunda 2,7 ay olarak bulunmuştur. Çalışmada toplam sağkalımda, iki grup arasında fark saptanmamıştır ancak bu, dabrafenib ile gözlenen olumlu etkiler nedeni ile dakarbazin grubundaki hastaların dabrafenib koluna geçmesine bağlanmıştır. Dabrafenib, V600E mutasyonu olan hastalarda V600K mutasyonu olan hastalara kıyasla daha çok etkinlik göstermektedir (36).

BRAF inhibitörlerinin en sık toksisiteleri dermatolojik toksisitelerdir ve %15 sıklığında gözlemlenirler. En sık görülenler fotosensitivite, döküntü, meme başı hiperkeratozu, keratozis pilaris, alopesi olarak bildirilmiştir. Hastaların

%19-26'sında tedavinin başlandığı ilk haftalarda kutanöz skuamöz hücreli karsinoma ve keratoakantoma gelişmektedir. Bunun nedeninin BRAF'ı normal olan hücrelerde paradoksal MAPK yolak aktivasyonu sonucu hücre proliferasyonun artması olduğu düşünülmektedir. Hastaların %2'sinde yeni melanoma ortaya çıktığı da gözlenmiştir ancak bu bulgunun tedavi ile mi yoksa hastalarda melanoma gelişme riskindeki artışla mı ilişkili olduğu net değildir (37).

BRAF inhibitörlerinin kullanımında kısıtlayıcı nokta, 6 ay içerisinde ortaya çıkan tedavi direncidir. MAPK yolağında upregülasyonu yol açan genetik mutasyonların gelişmesi bu direncin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Araştırmacılar, en sık mekanizmaların, NRAS'da aktive edici mutasyonlar ve BRAF V600E'de değişiklik (splice variant) ortaya çıkması nedeni ile RAF dimerizasyonu olduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca, PI3K/AKT gibi paralel yolaklarda da aktivasyonun oluşması, direnç gelişimine neden olabilmektedir (38).

RAS ailesi proteinleri GTPaz aktiviteleri ile MAPK/ERK ve PI3K/AKT yolaklarında sinyal iletimi sağlamaktadırlar. Melanoma hastalarının ciddi bir kısmında RAS mutasyonları saptanmaktadır ve bu mutasyon yüksek mitoz oranı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu hastada BRAF ve RAS mutasyonu birliktelik göstermektedir ve RAS mutasyonlarının varlığı, BRAF inhibitörlerine direnç nedeni olabilmektedir (39). Bu nedenlerle, BRAF ve NRAS mutasyonu olan melanomalarda selektifi MEK inhibitörleri bir tedavi alternatifini oluşturmaktadır. MEK inhibitörlerinin, bu mutasyonları taşıyan hastalarda tümör yükünü azalttığı gösterilmiştir. BRAF inhibitörlerinde paradoksal MAPK yolağı aktivitesi nedeniyle gözlenen deri yan etkileri, trametinibde bu yolağın aktive olmaması nedeniyle gözlenmemiştir. Ancak BRAF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, trametinib ile elde edilen yanıt oranları daha düşüktür (%48 vs %22). Ayrıca BRAF inhibitörü altında progresyon geliştiğinde etkisizdirler.

Trametinib, BRAF mutasyonu olan ve daha evvel BRAF inhibitörleri ile tedavi edilmemiş hastalarda onay alan ilk MEK inhibitörüdür. Oral olarak kullanılabilir ve MEK1 ve MEK2 için ATP ile yarışmayan seçici inhibisyona neden olur. Faz 2 çalışmasında, BRAF inhibitörü ile tedavi edilmemiş kemoterapi veya immünoterapi almış hastalarda tek ajan olarak etkinliği araştırılmış ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi ortanca 4 ay olarak gösterilmiştir (40). Faz 3 çalışmasında trametinib, dakarbazin veya paklitaksel ile karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım trametinibte 4,8 ay iken kemoterapi kolunda 1,5 ay olarak bulunmuş, 6 aylık sağkalım trametinib kolunda %81 iken kemoterapi kolunda %67 olarak tespit edilmiştir. Trametinib V600E ve V600K mutasyonları olan hastalarda eşit şekilde etkili bulunmuştur (41).

Cobimetinib BRAF V600E mutasyonu olan hastalarda MEK1/2'ye oldukça spesifik bir inhibitör ajandır. Faz 3 çalışmasında vemurafenib ile kombinasyonu, sadece vemurafenib tedavisi ile kıyaslanmış kombinasyon tedavisinde toplam yanıt %70, tam yanıt %16 iken vemurafenib monoterapisinde toplam yanıt %50 ve tam yanıt %11 oranlarında saptanmıştır. Ortanca sağkalım süresi kombinasyon tedavisi grubunda 22,3 ayken, vemurafenib monoterapisinde 17,4 ay olarak tespit edilmiştir (42).

Cobimetinibe, FDA tarafında vemurafenib ile kombine kullanım için onay verilmiştir.

BRAF inhibitörlerinden dabrafenib ile trametinibin kombinasyonu, dabrafenib monoterapisi ile kıyaslandığı faz 3 klinik çalışmasında kombinasyon tedavisi ile progresyonsuz sağkalımın anlamlı şekilde uzadığı görülmüştür (kombinasyon grubunda ortalama 11 ay iken, monoterapide 8,8 ay). Toplam sağkalım, kombinasyon tedavisinde ortalama 25,4 ayken, monoterapide 18,7 ay olarak tespit edilmiştir (Clinical trial information: NCT01584648). Başka bir faz 3 çalışmasında ise, kombinasyon grubunda 1 yıllık sağkalım oranları %72 iken, kombinasyon tedavisi alan grupta %65 olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım ise, kombinasyon tedavisi alan kolda 11,4 ayken, monoterapi kolunda 7,3 ay olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon tedavileri ile kutanöz toksisitelerin ciddi ölçüde azaldığı izlenmiş ancak ateş ve titreme yan etkisinin kombinasyon grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir (43). Binimetinib, selumetinib, MEK162, pimasertib, E6201 faz çalışmaları devam eden diğer MEK inhibitörleridir (40).

Reseptör tirozin kinaz aktivitesinde düzensizliklerin kanser gelişiminde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. KIT geni mutasyonları melanomalı hastaların önemli bir kısmında saptanmaktadır ve bu mutasyonların BRAF inhibitör direnci ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (36). C-KIT mutasyonları daha çok akral ve mukozal melanomlarda tespit edilmiştir. İmatinib ve nilotinib tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (44,45).

Metastatik melanomada çok sayıda tedavi seçenekleri klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Bunlar arasında, immün kontrol noktası inhibitörleri kombinasyonları (şu anda kullanımda olanlar veya yeni gelecek moleküllerle), adoptif T-hücre tedavileri, gelecek hedef ajanlar, anti-anjiyojenik ajanlar, kanser spesifik aşılarda (melanoma peptid aşılarda, çok çeşitli dendritik hücre aşılarda) sayılabilir.

Hedef tedavilerle hızlı yanıtlar elde edilebilmekle birlikte, bu yanıtlar maalesef uzun süre kalıcı olamamaktadır. İmmün tedavilerde ise, başlangıç yanıt oranı düşük olmakla beraber, bir kısım hastada uzun dönem kalıcı fayda sağlayabilmektedir. O halde bu tedavilerin kombinasyonu teorik olarak yüz güldürücü olabilir ve son yıllarda yapılan çalışmalar da bunu desteklemektedir.

Sonuç

Kanser ilişkili ölümlerin %90'ı, metastatik kanser durumlarında ortaya çıkmaktadır ve melanoma bilinen en ölümcül kanserlerden biridir. Güncel kılavuzlarda immünolojik ve hedefe yönelik tedaviler kemoterapinin yerini almıştır. Çok sayıda yeni biyolojik ajan geliştirilmeye devam etmekte ve bu ajanların klinik faz çalışma sonuçları tamamlandıkça, güncel tedavi kılavuzlarında değişiklikler olmaktadır. 2016 senesinde, ilerlemiş melanoma için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Tedavi Kılavuzu 3 defa güncellenmiştir. Oldukça dinamik olan bu alanda, mevcut biyolojik tedaviler bu derlemede kısaca özetlenmiştir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay, Dizayn: Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay, Veri Toplama veya İşleme: Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay, Analiz veya Yorumlama: Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay, Literatür Arama: Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay, Yazan: Hilayda Karakök Güngör, Bengü Nisa Akay.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cancer Genome Atlas N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161:1681-96.
2. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 2013;132:385-400.
3. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179-86.
4. Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations-US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol* 2005;141:477-81.
5. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, et al. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol* 2016;8:109-22.
6. Soong SJ, Ding S, Coit D, et al. Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2006-14.
7. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1811-23.
8. Nakamura K, Okuyama R. Immunotherapy for advanced melanoma: Current knowledge and future directions. *J Dermatol Sci* 2016;83:87-94.
9. Diamantopoulos P, Gogas H. Melanoma immunotherapy dominates the field. *Ann Transl Med* 2016;4:269.
10. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40:1825-36.
11. Millet A, Martin AR, Ronco C, et al. Metastatic Melanoma: Insights Into the Evolution of the Treatments and Future Challenges. *Med Res Rev* 2016.
12. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51.
13. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-30.
14. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015;348:74-80.
15. Maio M. Melanoma as a model tumour for immuno-oncology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 8:viii10-4.
16. Haanen JB. Immunotherapy of melanoma. *EJC Suppl* 2013;11:97-105.
17. Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, et al. The determinants of tumour immunogenicity. *Nat Rev Cancer* 2012;12:307-13.
18. Desrichard A, Snyder A, Chan TA. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:807-12.
19. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2016;5:e1163462.
20. Nawrath M, Pavlovic J, Moelling K. Synergistic effect of a combined DNA and peptide vaccine against gp100 in a malignant melanoma mouse model. *J Mol Med (Berl)* 2001;79:133-42.
21. Schwartztruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2119-27.
22. Ascierto PA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *J Transl Med* 2008;6:62.

23. 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;10:588-98.
24. Yun S, Vincelet ND, Green MR, et al. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med* 2016;5:1481-91.
25. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47:2150-7.
26. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.
27. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043-53.
28. Baksh K, Weber J. Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Semin Oncol* 2015;42:363-77.
29. Medina PJ, Adams VR. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy* 2016;36:317-34.
30. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
31. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
32. 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;16:908-18.
33. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
34. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* 2016;107:1373-9.
35. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-8.
36. Tang T, Eldabaje R, Yang L. Current Status of Biological Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma. *Anticancer Res* 2016;36:3229-41.
37. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-32.
38. Mandala M, Massi D, De Giorgi V. Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors: clinical and pathological challenges and call to action. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:318-37.
39. Chapman PB. Mechanisms of resistance to RAF inhibition in melanomas harboring a BRAF mutation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.
40. Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. The role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Curr Opin Oncol* 2014;26:196-203.
41. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
42. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-60.
43. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.
44. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106:2005-11.
45. Carvajal RD, Lawrence DP, Weber JS, et al. Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition. *Clin Cancer Res* 2015;21:2289-96.

Sorular

1. Gebelikte plasenta ve fetüse metastaz potansiyeli en yüksek olan kanser hangisidir?

- a) Melanom
- b) Yassı hücreli karsinoma
- c) Akciğer kanseri
- d) Merkel hücreli karsinoma
- e) Dermatofibrosarkoma protuberans

2. Melanomda Gıda ve İlaç Dairesi onaylı tek kemoterapötik ajan hangisidir?

- a) Temozolamid
- b) Dakarbazin
- c) Karboplatin
- d) Paklitaksel
- e) Hidroksiüre

3. Melanom tedavisinde kullanılan hangi tedavi ajanının en önemli yan etkisi kapiller kaçış sendromudur?

- a) Yüksek doz interferon alfa
- b) İnterferon gama
- c) İnterlökin 2
- d) Temozolamid
- e) Vinblastin

4. Aşağıdakilerden hangisi melanomda güncel olarak kullanılan immünolojik tedavi ajanlarından değildir?

- a) Talimogene laherparepvec
- b) İpilimumab
- c) Nivolumab
- d) Pembrolizumab
- e) Vemurefanib

5. Hangisi melanom tedavisinde kullanılan immünolojik tedaviler ile ilişkili yan etkilerden değildir?

- a) Vitiligo
- b) Mukozit
- c) Kolit
- d) Yassı hücreli karsinoma
- e) Hepatotoksisite

6. İmmünolojik tedavide immün ilişkili yanıt kriterleri nelerdir?

- a) Yeni lezyon çıkışı olmaksızın başlangıç lezyonlarının gerilemesi
- b) Stabil hastalık
- c) Toplam tümör yükünde bir artışı takiben klinik yanıt
- d) Yeni lezyon çıkışına eşlik eden klinik yanıt
- e) Hepsi

7. Aşağıdakilerden hangisi melanomda en sık rastlanan mutasyondur?

- a) BRAF
- b) RAS
- c) NF 1
- d) KİT
- e) Üçlü vahşi tip mutasyon

8. Melanom tedavisinde kullanılan T-VEC nedir?

- a) İmmünojenite kazandırılmış attenüye bir HSV-1 virüsüdür
- b) İmmünojenite kazandırılmış tüberküloz basilidir
- c) CTLA-4 inhibitörüdür
- d) BRAF inhibitörüdür
- e) PD-1 inhibitörüdür

9. BRAF mutasyonu olmayan melanom hastalarında BRAF inhibitörleri verilirse ne olur?

- a) Normal BRAF aktive olur, tümör gelişimi ortaya çıkar
- b) Tedaviye yanıt alınmaz
- c) Direnç gelişir
- d) Hepsi
- e) Hiçbiri

10. C-KIT mutasyonu hangi melanom türlerinde daha sık görülür?

- a) Yüzeysel yayılan melanom
- b) Lentigo maligna
- c) Nodüler melanoma
- d) Metastatik melanoma
- e) Akral melanoma