

Metastatik Melanomda Sistemik Tedaviler

Systemic Therapies in Metastatic Melanoma: Review

Fatma Pelin CENGİZ,^a
Nazan EMİROĞLU^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Kars Devlet Hastanesi,
Kars

^bDeri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Tavşanlı Doç.Dr. Mustafa Kalemli
Devlet Hastanesi,
Kütahya

Geliş Tarihi/Received: 02.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 10.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Fatma Pelin CENGİZ
Kars Devlet Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kars,
TÜRKİYE/TURKEY
fpelinozgen@hotmail.com

ÖZET Malign melanomun insidansı son birkaç dekatta çarpıcı bir biçimde artmıştır, her yıl 132 000'den fazla kişiye malign melanom teşhisi konmaktadır. Lokalize melanomda asıl tedavi yöntemi, cerrahidir. Evre 4 melanomun prognozu ise ortalama dokuz ay sağkalımı olduğu için kötüdür. 1970'li yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde alkilyeyici kemoterapötik bir ajan olan dakarbazin, malign melanomun tedavisinde onaylanmıştır. 2002 yılında melanomların %50-60'ında serin/treonin kinaz geni, v-raf mürin sarkom viral onkogeni homolog B1'deki aktive mutasyonların keşfiyle, bu kinazı bloke edici ajan geliştirilmek için çaba harcanmıştır. Son üç yıl, melanom araştırmalarındaki en heyecanlı dönem olmuştur. İmmünoterapi ajanı olan interlökin-2'yi kullanarak, uzun dönem cevaplar hastaların yaklaşık %5'inde elde edilmekle birlikte, düşük yanıt oranları ve yüksek toksisite, melanomlu hastaların büyük çoğunluğunda bu ajanın dışlanmasına sebep olmuştur. Vemurafenib ve ipilimumab, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından metastatik malign melanom tedavisi için 2011 yılında onaylanmıştır. Bu ajanlar, melanom hastalarında sağkalım oranlarını önemli derecede artırmıştır. Ayrıca birçok yeni ilaç geliştirilmektedir. Ancak, metastatik melanomu olup, bu hedeflenmiş tedavilere yanıt veren ve uzun süre hayatta kalan hastaların büyük çoğunluğunda direnç gelişir ve hastalık ilerler. Hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonuna, sağkalım oranlarını iyileştirmenin yanı sıra direnç gelişimini önlemek için ihtiyaç vardır. Şu anda, ipilimumab en çok umut veren ilaçtır. Etkili yanıt oranları olmasına rağmen, şiddetli yan etkilerinden dolayı, kullanımı sınırlıdır. Bu derlemede, melanom için geliştirilen ilaçlardaki farklı moleküler yolları inceleyerek, metastatik malign melanom tedavisinde kullanılan ilaçları özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Melanom; ilaç tedavisi; immünoterapi

ABSTRACT The incidence of malignant melanoma has increased dramatically over the past few decades, with more than 132 000 people diagnosed with malignant melanoma per year. Surgery has been the main treatment for localized melanoma. The prognosis for stage IV melanoma is poor, with a median survival of 9 months. The alkylating chemotherapeutic agent dacarbazine was approved in the United States in the 1970s for the treatment of malignant melanoma. The discovery in 2002 of activating mutations in the serine/threonine kinase gene (v-raf murine sarcoma viral oncogen homolog B1 in 50-60% of melanomas led to efforts to develop agents to block this kinase. The last 3 years have been the most exciting period for melanoma research. Long-term responses were achieved in approximately 5% of patients using the immunotherapy agent interleukin 2, however the low response rates and toxicities excluded this agent in the majority of patients with melanoma. Vemurafenib and ipilimumab have been approved by US Food and Drug Administration in 2011 for metastatic malignant melanoma. These agents have significantly improved the survival rates of melanoma patients. Many new agents are in development. However, the majority of long term survivors of metastatic melanoma who respond to targeted therapies develop resistance and disease progression. Combinations of targeted therapies are needed to prevent resistance as well as to improve survival rates. Currently, ipilimumab is the most promising drug. Although it has effective response rates, its use is limited by severe reactions. In this review, we aimed to summarize drugs for metastatic malignant melanoma treatment with analysis the various molecular pathways in the development of drugs.

Key Words: Melanoma; drug therapy; immunotherapy

Malign melanom, deri kanserleri içinde metastaz yapma potansiyeli en yüksek olan tümördür. Teşhis anında, hastaların %10-15'inde metastaz vardır. Metastatik melanomda, beş yıllık sağkalım oranı %15'tir. Kemoterapi, immünoterapi veya kombinasyonları uygulanmasına rağmen metastatik melanomun tedavisinde ilerleme kaydedilememiştir.^{1,2}

İmmün sistem, melanom hücrelerine karşı savunmada önemli bir rol oynar. Melanom hücreleri glikoprotein 100 (gp100), T hücreleri tarafından tanınan antijen 1 (MART-1), tirozinaz gibi değişik proteinleri yapısında bulundurur, bu proteinler fonksiyonel antijen olarak görev yapabilir ve melanomdaki immün sistem aracılı cevaptan sorumludur.³

2010 yılına kadar, metastatik melanomda üç ilaç Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alabilmişti. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde dakarbazin, Avrupa'da fotemustin, ABD'de interlökin-2 (IL-2) kullanılmaktaydı. Dakarbazin ve temozolomidle olan klasik kemoterapide alınan yanıt %7-20 arasındadır ve ortalama yaşam süresi dokuz aydır.^{4,5} IL-2 ile yapılan immünoterapide, metastatik melanomda %16 oranında yanıt alınır ve ortalama yaşam süresi 8,9 aydır, ancak toksisitesi fazladır.⁶

Moleküler biyolojideki gelişmeler, tümörlerdeki moleküler heterojeniteyi göstermiştir ve kanser tedavisinin geleneksel yöntemlerden, yeni yaklaşımlara doğru yön değiştirmesine neden olmuştur. 2002 yılında melanomların %50-60'ında serin-treonin kinazdaki aktive mutasyonların keşfi, v-raf mürin sarkom viral onkogeni homolog B1 (BRAF)'e hedeflenmiş tedavilerin araştırılmasını başlatmıştır. Bunun sonucunda BRAF inhibitörü, vemurafenib, Ağustos 2011 tarihinde ileri evre, metastatik BRAF mutasyonlu malign melanomun tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Bu derlemenin amacı, ileri evre malign melanomda kullanılan geleneksel ve yeni geliştirilmiş moleküler hedefli ilaçların etkilerini, yan etkilerini tartışmaktır.

BRAF İNHİBİTÖRLERİ

Bu grupta yer alan ilaçlar, dabrafenib ve vemurafenibdir. Vemurafenib, 2011 yılında FDA tarafın-

dan unrezektabil, metastatik melanomun tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Tüm malignitelerdeki gen mutasyonları arasında, en sık saptanan mutasyon melanomdaki BRAF mutasyonlarıdır (%27-68).^{7,8} Melanomdaki BRAF mutasyonlarının büyük çoğunluğunda (%60-100) 600. pozisyondaki valin yerine glutamat geçer (V600E). Bu yüzden BRAF V600E mutasyonu, moleküler tedavilerin hedefi olmuştur.

Dabrafenib, Faz 1 ve 2 çalışmalarında metastatik melanomda belirgin bir aktivite gösteren başka bir BRAF inhibitörüdür.⁹ Dabrafenible ilgili çalışmalar hâlen sürmektedir. Dabrafenib ve vemurafenib, beyin metastazı olan melanomlu hastalarda etkili olduğu görülen ilk ilaçlardır.^{10,11} Ayrıca, vemurafenib, V600E mutasyonu olan hastalarda etkiliyken, dabrafenible yapılan çalışmalar, dabrafenibin V600E mutasyonu olmayan, V600K mutasyonu olan hastalarda aktivitesinin olduğunu göstermektedir.^{11,12} Vemurafenib ve dabrafenib genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, en sık görülen yan etkileri kutanöz yan etkilerdir. İki ilaç da halsizlik ve artralji yapmasına rağmen, dabrafenib ateş de yapar.¹³ Doz düşümü gerektirecek kadar belirgin fotosensitivite ve döküntü gelişebilir, benign keratozdan, keratoakantoma, skuamöz hücreli karsinoma değişen kutanöz yan etkiler vemurafenible tedavi edilen hastaların %20-30'unda görülebilir. BRAF inhibisyonuyla görülen paradoksal rat sarkomu (RAS) aktivasyonu, onkojenik süreci hızlandırır.¹⁴

VEMURAFENİB

BRAF V600E mutasyonuna karşı aktivitesi vardır. Yabani-tip BRAF mutasyonu olan melanomlarda endike değildir. Oral yoldan alınır. Büyük kısmı feçesle atılır. Ortalama yarı ömrü 57 saattir. Tedaviye başlamadan önce V600E mutasyonunu göstermek gerekir. Melanom tedavisinde günde iki kez, 960 mg vemurafenib alınır. Altı yüz yetmiş beş tedavi edilmemiş V600E mutasyonu olan melanom hastasında yapılan bir Faz 3 çalışmada, vemurafenib ve dakarbazinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Altı aylık süreçte, vemurafenib grubunda sağkalım %84 iken, dakarbazin grubunda %64'tür. Progresyon olmadan sağkalım vemurafenib grubunda 5,4 ayken, da-

karbazin grubunda 1,6 aydır.¹⁵ Q-T uzaması ve Torsades de point taşikardisi için risk oluşturur. Gebelik kategorisi D'dir. Skuamöz hücre karsinomu ortalama yedi-sekiz ayda gelişir. Elektrokardiyografi, karaciğer fonksiyonları ve serum elektrolitlerinin iyi takip edilmesi gerekir.

DABRAFENİB

BRAF V600E, V600K, V600D'ye karşı aktivitesi vardır. Dabrafenib, FDA onayını Mayıs 2013 tarihinde almıştır. Oral yoldan alınır. Yarı ömrü sekiz saattir. Asıl olarak feçesle atılır. Yüz elli mg doz dabrafenib, günde iki kez alınır. Tedaviye başlamadan önce V600E ve V600K mutasyonlarının olduğunun gösterilmesi gerekir, yabani tip BRAF mutasyonu olan hastalarda endike değildir. Gebelik kategorisi D'dir. Skuamöz hücreli karsinomun gelişme süresi ortalama dokuz haftadır (1-53 hafta arasındadır).

Tedavi edilmemiş BRAF V600 mutasyonu olan hastalarda oral dabrafenible yapılan monoterapiyle intravenöz dakarbazinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalıkta ilerleme olmadan sağkalım, dabrafenible 5,1 ayken, dakarbazinle 2,7 aydır.¹³

İPİLİMUMAB

İpilimumab, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'e (CTLA-4) bağlanarak, ligandı olan CD80/86 ile bağlanmasını engelleyen, rekombinant insan monoklonal antikordur. CTLA-4'e bağlanması, T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırır. İpilimumabın melanomlu hastalardaki etkisi indirektir, T hücre aracılı antitümöral immün yanıtı arttırdığı düşünülür. FDA onayını Mart 2011 tarihinde almıştır. İntravenöz olarak uygulanır. Yarı ömrü 15,4 gündür. Serum fizyolojik veya %5 dekstroz içinde 1-2 mg/mL olacak şekilde dilüe edilir. Melanomda 3 mg/kg, 90 dakikadan uzun sürecek şekilde, her üç haftada bir, toplam dört doz olacak şekilde uygulanır. İpilimumab, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonundan kaynaklanan, ciddi ve fatal olabilen immün aracılı yan etkilere neden olabilir. İmmün aracılı reaksiyonlar tüm organlarda görülebilmesine rağmen, en yaygın görülen reaksiyon enterokolittir. Bunun dışında en sık toksik epidermal nekroliz olmak üzere dermatitler, fatal hepatotoksisite, nöropati, endokrinopati gö-

rülebilir. Bu durumlarda geçici olarak ipilimumab kesilip, yüksek doz steroid başlanır. Gebelik kategorisi C'dir. Karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.

Literatürdeki bir çalışmada daha önce tedavi almış Evre 3 veya 4'teki melanom hastaları her üç haftada bir, dört doz 0,3 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg ipilimumab almıştır. 10 mg/kg alan grupta yanıt oranı %1, 3 mg/kg alan grupta %4, 0,3 mg/kg alan grupta %0'dır. On mg/kg alan grupta hastaların %30'unda sağkalım 24 aydır.¹⁶ Daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere, yan etkiler doz bağımlıdır. Bu çalışmada en sık görülen yan etkiler kolit ve diareidir.

Dakarbazinle ipilimumabın kombinasyonunun araştırıldığı başka bir çalışmada, daha önce kemoterapi almamış bir grup metastatik melanom hastası, her dört haftada bir 3 mg/kg ipilimumab, bir grup ise ipilimumaba ilaveten 250 mg/m²/gün, beş gün boyunca dakarbazini üç haftalık aralarla toplam altı siklus almıştır. Kombinasyon tedavisinde cevap oranı %14,3 iken, sadece ipilimumab alan grupta yanıt oranı %5,4'tür. Ortalama sağkalım, kombinasyon tedavisi alan grupta 14,3 ayken, sadece ipilimumab alan grupta 11,4 aydır.¹⁷

İpilimumabla tedavi öncesi verilen yüksek doz IL-2'nin ipilimumab tedavisine alınan yanıtta etkisinin olmadığı gösterilmiştir, ancak ipilimumab tedavisi sonrasında verilen yüksek dozda IL-2 ile barsak perforasyonları arasında ilişki olduğu görülmüştür.¹⁸

DAKARBAZİN

Dakarbazin, alkilleyici ajan olduğu düşünülen, hücre siklusuna nonspesifik antineoplastik bir ajandır. Metastatik malign melanom dışında, osteojenik sarkom, Hodgkin hastalığı ve yumuşak doku sarkomu tedavisinde de kullanılır. Sülfidril gruplarıyla kovalent bağlar oluşturarak, DNA replikasyonunu, RNA transkripsiyonunu ve nükleik asit fonksiyonlarını inhibe eder. İntravenöz olarak uygulanır. Plazmadan kaybolması bifaziktir, ilk yarı ömrü 19 dakikadır, son yarı ömrü beş saattir. İntravenöz uygulamadan sonra, tüm vücut sıvılarına dağılır, karaciğer gibi bazı dokularda yerleşebilir.

Her üç-dört haftada bir, beş gün boyunca, günlük 100-250 mg/m² olarak uygulanır. Hepatik yolla metabolize edilir. Kemik iliği supresyonu yapabilir, özellikle nötropeni ve trombositopeni görülür. Hamilelik kategorisi C'dir. Dakarbazinin tek ajan olarak kullanıldığı metastatik melanomda, cevap oranı %20, ortalama yaşam süresi ise 5,5 aydır.¹⁹ Dakarbazinin, ipilimumabla kombine edildiği hastalarda ortalama yaşam süresi 19,3 ay olarak gözlenirken, tek ajan olarak dakarbazinin uygulandığı hastalarda ortalama yaşam süresinin 8,1 ay olduğu görülmüştür. İki yıllık sağkalım, kombinasyon uygulanan hastalarda %28,5 iken, dakarbazinin tek ajan olarak kullanıldığı hastalarda %17,9'dur. Üç yıllık sağkalım ise kombinasyon uygulanan hastaların %20,8'inde, dakarbazin uygulanan hastaların %12,2'sinde elde edilmiştir.²⁰ Metastatik melanomda yeni geliştirilen ajanlar, etkinliğinin ölçülebilmesi açısından dakarbazinin uygulandığı hasta gruplarıyla karşılaştırılır.

TEMOZOLOMİD

Temozolomid, orta dereceli toksisite yapan, oral veya intravenöz uygulanan hücre siklusuna nonspesifik alkilleyici bir ajandır. Temozolomid ve dakarbazin aynı aktif metabolite dönüşür. Malign gliomlarda, anaplastik astrositomda, glioblastoma multiforme ve melanomda kullanılır. DNA replikasyonunu inhibe eder, p53'ü stimüle ederek, apoptozise yol açar. Yarı ömrü 1,8 saattir. İki yüz mg/m²/gün, beş gün boyunca uygulanır, 28 günde bir tekrarlanır.

Middleton ve ark.nın yaptığı, dakarbazin ve temozolomidin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada, temozolomidin dakarbazine benzer cevap oranı olduğu görülürken (%13,5 temozolomid; %12,1 dakarbazin), yaşam süresi ise daha fazladır (7,7 ay temozolomid; 6,4 ay dakarbazin).⁵ Dakarbazinden farkı ise kan beyin bariyerini geçebilmesidir. Bu yüzden, beyin metastazı olan hastalarda temozolomid tercih edilir. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, 20 hasta temozolomidle tedavi edilirken, 20 hasta dakarbazinle tedavi edilmiştir. Temozolomidle tedavi edilen beyin metastazı iki hastada görülürken, dakarbazinle tedavi edilen grupta dokuz hastada görülmüştür.²¹ Başka bir ça-

lışmada, tek ajan olarak temozolomid ile temozolomid ve interferon- α (IFN- α) kombinasyonu karşılaştırılmış, kombinasyon tedavisinde daha yüksek yanıt oranı görülürken, yaşam süreleri arasında bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca hematolojik yan etkilerin kombinasyonla arttığı görülmüştür.²² Bu yüzden bu kombinasyon artık önerilmemektedir. Doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapabilir. Hamilelik kategorisi D'dir. Yüksek oranda karsinogeniktir, bu yüzden kazayla temozolomid tozuna maruz kalmaya dikkat etmek gerekir. Başlıca miyelodisplastik sendrom ve miyeloid lösemi olmak üzere, sekonder malignitelere sık rastlanır. Erkeklerde infertilite yapabilir.

INTERLÖKİN-2

IL, T hücre büyüme faktörü olarak da bilinir, lökositler arasındaki moleküler aracıdır. Yüksek düzeyde toksiktir, bu yüzden mutlaka hastane koşullarında, öncesinde ve uygulama sırasında iyi bir monitörizasyon gerektirir. Metastatik renal hücreli karsinomda, metastatik melanomda ve T hücre defekti olan primer immün yetmezliklerde kullanılır. Beyin metastazı olan metastatik melanomlu hastalarda tercih edilir. Antitümör özelliğinin, sitotoksik T hücrelerini aktive etmesinden dolayı olduğu düşünülmesine rağmen, bu mekanizma hâlen tam olarak anlaşılammıştır. İntravenöz veya subkütan olarak uygulanır. Sistemik dolaşımdan temizlenmesi, glomerüler filtrasyon ve tübüler ekskresyonla olur. İntravenöz uygulama sonrasında yarı ömrü, 85 dakikadır. İntravenöz uygulama dozu, her 8 saatte bir 600 000 U/kg olmakla birlikte, toplamda 14 doza kadar uygulanır. Dokuz günlük dinlenmeden sonra tekrar 14 doz uygulanabilir. Günlük akciğer grafisi, ejeksiyon fraksiyonu, kreatinin değerleri tedavi sırasında takip edilir. Crohn, diabetes mellitus, skleroderma, bülöz pemfigoid gibi hastalıklar, IL-2'nin verilmesini takiben başlayabilir, otoimmün hastalıkları indükleyebilir. Gebelik kategorisi C'dir. Trombositopeniye, nefrotoksisiteye, kardiyak taşiritmiye, nöbete sebep olabilir. Yapılan bir çalışmada, tek ajan olarak IL-2 verildiğinde hastaların %0 ile 4'ünde tam yanıt alındığı, %5-27 hastada ise kısmen de olsa yanıt alınabildiği gösterilmiştir.²³⁻²⁵ Ay-

rica uzun dönem yanıtın 6 ile 66 ay (medyan: 27 ay) arası olduğu görülmüştür. Melanom Hastalık Grubu (DSG), IL-2'nin palyatif bir tedavi ajanı olmadığını, dakarbazine yakın yanıtlar alındığını belirtmiştir. Ayrıca, IL-2'nin, genel durumu iyi olan ve normal laktat dehidrogenazı (LDH) olan hastalarda, santral sinir sistemi tutulumu olmayan hastalarda ve üç veya daha az organ tutulumu olan melanom hastalarında tercih edilebileceğini belirtmiştir.²⁶

MEK İNHİBİTÖRLERİ

Mitojen-aktive ekstraselüler kinazlar (MEK1 ve MEK2), mitojen aktive protein kinazların (MAPK) üyesidir. MEK1 ve MEK2'nin, melanom hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak BRAF kinazların mutant BRAF V600 formlarına karşı aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir. MEK proteinlerinin ait olduğu enzimler, BRAF kinazların etkisiyle azalırken, ekstraselüler reseptör kinaz (ERK)'ların etkisiyle artar. Bazı BRAF mutasyonları MAPK yolağında, MEK ve ERK hiperaktivasyonu ile birlikte, melanom hücrelerinin çoğalmasına yol açar.

Trametinib, melanom hücrelerinde BRAF kinazların BRAF V600 mutant formlarına karşı aktivitesinin olduğu gösterilen MEK1 ve MEK2'nin reversibl bir inhibitörüdür. BRAF V600E veya V600K mutasyonu olan metastatik malign melanomda kullanım endikasyonu vardır. FDA onayını, Mayıs 2013 tarihinde almıştır. Oral olarak alınır. Yarı ömrü 3,9-4,8 gün arasındadır. Atılımı esas olarak feçesle olur. Yiyeceklerle alımı, plazma konsantrasyonunu azalttığı için, yemekten en az bir saat önce veya iki saat sonra alınması önerilir. Günde bir kez, 2 mg/lık doz alınır. Yan etki olarak kardiyomiyopati gelişebilir. Retinal ayrılma gibi ciddi oftalmik yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. İnterstisyel pulmoner hastalıklar, deri reaksiyonları diğer yan etkileridir. Gebelik kategorisi D'dir.

Literatürdeki trametinible ilgili çalışmaların sonuçları değişkendir. Yapılan bir çalışmada, trametinib daha önce BRAF-inhibitör tedavisi almış bir grup metastatik melanom hastasıyla, BRAF-inhibitör tedavisi almayan ancak immünoterapi veya

kemoterapi almış bir grupta değerlendirilmiştir. BRAF inhibitör tedavisini daha önce almış grupta, tedaviye alınan yanıt oranı %0, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 1,8 ay, toplam sağkalım 5,8 aydır. BRAF inhibitör tedavisi almamış grupta ise bu değerler %25, 4 ay ve 14,2 aydır.²⁷ Başka bir çalışmada, BRAF V600E ve V600K mutasyonu olan Evre 3C veya metastatik melanom hastalarında bir grup oral trametinib, bir grup her üç haftada bir 1000 mg/m² intravenöz dakarbazine, bir grup ise her üç haftada bir 175 mg/m² intravenöz paklitaksel almıştır. Trametinib alan grupta kemoterapi alan gruplara göre progresyonsuz sağkalım belirgin olarak artmıştır (4,8 ay-1,5 ay), altı aylık sağkalım ise; trametinib grubunda %81 iken, kemoterapi grubunda %67'dir.²⁸

Başka bir çalışmada ise, BRAF inhibitörü ve MEK inhibitörünün kombine edilerek kullanıldığı hasta grubunda, progresyonsuz sağkalım 9,4 ay, tedaviye alınan yanıt oranı %76 iken, sadece BRAF inhibitörünün kullanıldığı hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 5,8 ay, tedaviye yanıt oranı ise %54'tür.²⁹ Bu çalışmanın sonuçları kombinasyon tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu kombinasyonun, BRAF inhibitörüne karşı gelişen direnci önleyeceği ve MEK inhibitörüyle gelişen cilt toksisitesini azalttığı gösterilmiştir.²⁹

PEGİNERFERON ALFA-2B

Peginterferon alfa-2b (PEG-IFN α -2b), rekombinant interferon alfa-2b (IFN α)'nin, monometoksi polietilen glikol (PEG) ile kovalent konjugatıdır. Kronik hepatit C ve melanomun adjuvant tedavisinde endikedir. Mart 2011 tarihinde lenf nodu tutulumu olan melanom tedavisi için FDA onayını almıştır. IFN α gibi hareket eder. IFN α ile indüklenmiş enzimler [2'-5'-oligoadenilat sentetaz (2'-5'-OAS), beta₂-mikroglobulin] aracılığıyla antiviral, antiproliferatif özellikler gösterir.

IFN α 'nın, tümör hücrelerinde sitostatik etkisi vardır. Bu antiproliferatif etkinin sebepleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre yüzeyi üzerindeki proteinleri modifiye etmesi, immün sistemi düzenlemesi bu etkilerden bazılarıdır. IFN'nin,

hücreleri nonproliferatif G0 fazına girmesi için indüklediği bilinir. Ayrıca sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri de aktive eder.

Subkütan olarak uygulanır. Yarı ömrü hepatit C'li hastalarda 40 saattir. Malign melanomun tedavisinde ilk sekiz hafta 6 µg/kg/hafta uygulandıktan sonra, 3 µg/kg/hafta olmak üzere tedavi beş yıla tamamlanır. İlk dozdan 30 dakika önce, 500-1000 mg asetaminofen verilmesi uygun olur. Gebelik kategorisi C'dir.

Alfa interferonlar, fatal veya hayatı tehdit eden nöropsikiyatrik hastalıkları aGREVE edebilir. İntihar düşüncesini, ağır depresyonu, madde bağımlılığını arttırabilir. Genellikle tedavi kesilince geriler. Kardiyak hastalıkları alevlendirebilir. Dispne, pulmoner infiltrat, pnömoniye aGREVE edebilir. Otoimmün hastalıkları tetikleyebilir. Ciddi kemik iliği supresyonu yapabilir.

Yapılan bir çalışmada, cerrahi rezeksiyon sonrası hastaların bir kısmı beş yıl boyunca tedavi

verilmeden izlenmiş, geri kalanına PEG-IFN, 6 µg/kg/hafta, subkütan olarak sekiz doz uygulanmış, 252 haftaya kadar 3 µg/kg/hafta devam edilmiştir. Relaps olmadan sağkalım, ilk grupta 25,5 ayken, PEG-IFN alan grupta 34,8 aydır.³⁰ Bu çalışmanın sonucunda nodal tutulumu olan hastalarda adjuvant tedavi olarak, PEG-IFN FDA onayını almıştır.

Metastatik melanomlu hastalarda moleküler hedefe yönelik ilaçlar sağkalımı arttırmıştır. Ancak, bu ilaçlara yanıt veren hastaların büyük çoğunluğunda direnç gelişerek hastalık ilerlemektedir. Hedefe yönelik ilaçların kombinasyonu, direnç gelişiminin ertelenmesi veya önlenmesi amaçlanmaktadır. BRAF mutasyonu olmayan hastalarda, yeni moleküler hedeflerin tanımlanması gerekmektedir. Son yıllardaki gelişmeler, yeni moleküler hedeflerin tanımlanması ve bunlara yönelik ilaçların geliştirilmesi için umut vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Eggermont AM, Schadendorf D. Melanoma and immunotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(3):547-64, ix-x.
2. 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(12):1825-36.
3. Dutcher JP, Creekmore S, Weiss GR, Margolin K, Markowitz AB, Roper M, et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989;7(4):477-85.
4. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-51.
5. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18(1):158-66.
6. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, 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;17(7):2105-16.
7. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
8. Houben R, Becker JC, Kappel A, Terheyden P, Bröcker EB, Goetz R, et al. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog* 2004;3(1):6.
9. Kefford R, Arkenau H, Brown MP. Phase I/II study of dabrafenib, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15s):611s abstr 8503.
10. Kirkwood JM, Long GV, Tretzner U, Davies MA, Ascierto PA, Chapman PB, et al. BREAK-MB: a Phase II study assessing overall intracranial response rate to dabrafenib (GSK2118436) in patient with BRAFV600E/K mutation-positive melanoma with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15). abstr 8501.
11. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM, Wagner I, Mitchell L, Veronese ML, et al. An open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 15). abstr 8548.
12. Chapman P, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JB, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15). abstr 8502.
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
14. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366(3):207-15.
15. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.

16. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):155-64.
17. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011;29(3):489-98.
18. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6681-8.
19. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(1):21-34.
20. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
21. Paul MJ, Summers Y, Calvert AH, Rustin G, Brampton MH, Thatcher N, et al. Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2002;12(2):175-8.
22. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, von den Driesch P, Vogt T, et al.; Dermatologic Cooperative Oncology Group. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(35):9001-7.
23. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1969-77.
24. McCabe MS, Stablein D, Hawkins MJ. The modified group C experience—phase III randomized trials of il-2 and il-2/LAK in advanced renal cell carcinoma and advanced melanoma. [abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10(Suppl):A714.
25. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(8):622-32.
26. Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K; Members of the Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma. *Curr Oncol* 2007;14(1):21-6.
27. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31(4):482-9.
28. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al.; METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107-14.
29. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694-703.
30. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al.; EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):117-26.