

Bölüm 34

BRAF MUTANT METASTATİK HASTALIKTA SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Senar EBİNÇ¹
Zuhat URAKÇI²

GİRİŞ

Malign melanomda, erken evre hastalıkta küratif cerrahi yaklaşımlar mümkün iken, metastatik hastalıkta tedavi seçenekleri sınırlı olup sağkalımlar düşüktür. Bununla birlikte son yıllarda metastatik melanom tedavisinde immünoterapötik ajanlar ve BRAF mutant olgularda hedefe yönelik tedavilerle sağkalımlarda iyileşmeler sağlanmıştır (1). Metastatik melanomlu hastalarda interlökin-2, PD-1 inhibitörleri ve CTLA-4 inhibitörleri gibi immünoterapötik ilaçların yanı sıra, BRAF V600 mutant olan hastalarda hedefe yönelik ajanlar arasında mitojen aktive protein (MAP) kinaz yolu inhibisyonuna yönelik BRAF ve MEK inhibitörleri gibi birçok ilaç kullanılmaktadır. Ancak günümüzde immünoterapi ve hedefe yönelik tedavileri karşılaştıran randomize klinik çalışma ve tedavi basamakları ile ilgili henüz oluşmuş matür bir data bulunmamaktadır. Tüm ileri evre melanomlu hastalarda, tümör BRAF V600 driver mutasyonu açısından incelenmelidir. Metastatik melanom hastalarının yaklaşık %40-60 kadarında BRAF mutasyonu tespit edilebilmektedir (2). BRAF mutant olan hastaların %80-90 kadarında valin ile glutamik asitin yer değiştirdiği V600E mutasyonu gözlenirken, geriye kalan olguların çoğunda ise valin ile lizin amino asidinin yer değiştirdiği V600K mutasyonu tespit edilmektedir (3,4). BRAF mutant (V600E/K) metastatik melanom tedavisinde önemli bir yeri olan BRAF inhibitörleri; her ne kadar ilk dönemlerde monoterapi olarak kullanılmışlarsa da, günümüzde MEK inhibitörleriyle birlikte kullanımları monoterapinin yerini almıştır (5). BRAF mutasyonu, sıklıkla kronik

¹ Uzm. Dr. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD. Tıbbi Onkoloji bilim dalı, senarebinc@gmail.com

² Dr. Öğretim Görevlisi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD. Tıbbi Onkoloji bilim dalı, dr.zurak@hotmail.com

BRIM-3 çalışmasında, 337 hastanın 8'inde vemurafenibe bağlı ikincil primer melanom izlenirken (7,10), başka bir çalışmada ise benzer şekilde 187 hastanın 3'ünde dabrafenibe bağlı yeni melanom vakası bildirilmiştir (25). İleri evre melanom hastalarında yeni lezyon ortaya çıkma ihtimalinin yüksek olduğu bilinmektedir. Başka ajanlarla karşılaştıran çalışma olmadığından dolayı BRAF inhibitörleri ile yeni melanom görülme insidansı net olarak bilinmemektedir (26). BRAF inhibitörlerine bağlı gelişen keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinomların BRAF inhibisyonunu bypas eden MAP kinaz yolunun paradoksal aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (27). Bu paradoksal aktivasyonu ortadan kaldıran MEK inhibitörlerinin kombinasyon tedavilerine girmesiyle cilt toksisiteleri ve cilt malignitelerinin görülme sıklığı azalmıştır (28).

KAYNAKLAR

1. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14:2666.
2. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 80:561.
3. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1239.
4. Smalley KS, Sondak VK. Melanoma--an unlikely poster child for personalized cancer therapy. *N Engl J Med* 2010; 363:876.
5. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017.
6. Yao Z, Torres NM, Tao A, et al. BRAF Mutants Evade ERK-Dependent Feedback by Different Mechanisms that Determine Their Sensitivity to Pharmacologic Inhibition. *Cancer Cell* 2015; 28:370.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507.
8. Sosman JA, Pavlick AC, Schuchter LM, et al. Analysis of molecular mechanisms of response and resistance to vemurafenib (vem) in BRAFV600E melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30S: ASCO #8503.
9. 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.
10. Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol* 2017; 28:2581.
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358.
12. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2013; 31S: ASCO #9013.
13. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-615.

14. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107.
15. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204114s000lbl.pdf (Accessed on May 30, 2013).
16. Ascierto PA, Berking C, Agarwala SS, et al. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30S: ASCO #8511.
17. Larkin JM, Yan Y, McArthur GA, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33S: ASCO #9006.
18. 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.
19. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019.
20. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867.
21. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm471934.htm>.
22. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #9504.
23. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014; 15:436.
24. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013; 18:314.
25. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf (Accessed on May 30, 2013).
26. Zimmer L, Haydu LE, Menzies AM, et al. Incidence of new primary melanomas after diagnosis of stage III and IV melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:816.
27. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366:207.
28. Carlos G, Anforth R, Clements A, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1103.