

BRAF Mutant Metastatik Melanomda Dabrafenib-Trametinib Kombinasyon Tedavisi Sonrası Gelişen Yan Etki Yönetimi: İki Olgu Sunumuyla Birlikte Literatür Derlemesi

Management of Side Effects After Dabrafenib-Trametinib Combination Therapy in Metastatic BRAF Mutant Melanoma: Two Case Reports with a Brief Literature Review

¹Yasemin Sağdıç Karateke, ²Lütfiye Demir

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Malign melanom, metastatik evrede standart kemoterapi rejimlerine dirençli agresif seyirli bir kanser türüdür. MAP kinaz sinyal yolunun melanom gelişimindeki rolünün keşfinden sonra kullanılmaya başlanan BRAF-MEK inhibitörleri ile metastatik melanomun tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. Ancak bu ilaçların kullanımı sırasında doz reduksiyonu, ilaca ara verme ve ilaç kesilmesine kadar gidebilen bir takım yan etkiler gözlenebilir. İlaç ilişkili yan etkiler, hastaların tedaviden optimal şekilde yararlanabilmeleri için hızlı bir yaklaşım ve yönetim gerektirir. Bu olgu sunumu ve kısa derlemede, BRAF-MEK inhibitörü kombinasyonu ile birinde ilaç ateşi, pnömonit, nodüler eritematöz döküntü diğerinde ise ilaç ateşi, lökopeni, nötropeni gelişen iki metastatik melanom olgusu ve gelişen yan etkilerin yönetimine yönelik klinik yaklaşım özetlendi.

Anahtar Kelimeler: malign melanom; BRAF-MEK inhibitör; yan etki; ilaç ateşi

Abstract: Malignant melanoma is an aggressive cancer type resistant to standart chemotherapy regimens in the metastatic stage. A new era has begun in the treatment of metastatic melanoma with BRAF-MEK inhibitors, which were used after the discovery of the MAP kinase signal pathway in the development of melanoma. However during the use of these drugs, a number of side effects can be observed, resulting with dose reduction and interruption or discontinuation. Drug-related side effects require a quick approach and management so that patients can benefit optimally from treatment. In this report, two patients with metastatic melanoma were evaluated, of whom one of them with pyrexia, pneumonitis noduler erythematous eruption and the other with neutropenia/leukopenia and pyrexia due to BRAF-MEK inhibitors and clinical management of these side effects were reviewed.

Keywords: malignant melanoma; BRAF-MEK inhibitor; side effects; pyrexia

ORCID ID of the author: Y.S.K 0000-0002-3287-6248, L.D 0000-0003-0492-3454

Received 18.02.2020

Accepted 10.06.2020

Online published 23.06.2020

Correspondence: Yasemin Sağdıç KARATEKE - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
e-mail: yasmings88@hotmail.com

Cite this article as:

Karateke YS, Demir L, BRAF Mutant Metastatik Melanomda Dabrafenib-Trametinib Kombinasyon Tedavisi Sonrası Gelişen Yan Etki Yönetimi: İki Olgu Sunumuyla Birlikte Literatür Derlemesi
Osmangazi Journal of Medicine, 2020; 42(5):588-595 **Doi:** 10.20515/otd.690957

1. Giriş

Malign melanom (MM) tüm kutanöz malignitelerin %5'inden az bir kısmını temsil etmesine rağmen cilt kanseri ölümlerinin çoğundan sorumludur. Melanom hastalarının yaklaşık %15'i unrezektabl evre III veya evre IV hastalık olup mevcut kemoterapilere dirençli seyreder (1). Metastatik evrede tedavisiz sağkalım 6-9 ay civarındadır. MAPK (Mitogen Activated Protein Kinaze) sinyal yolağı, RAS, RAF, MEK, ERK proteinlerinin fonksiyon gördüğü, hücre büyümesi ve çoğalmasında anahtar sinyal yolağıdır. BRAF mutasyonları MM olgularında %40-60 sıklıkta saptanmaktadır (2, 3). Son yıllarda MAPK sinyal yolağındaki mutasyonların keşfinden sonra geliştirilen BRAF, MEK inhibitörü hedefli tedavileri ve immünoterapi rejimleri ile ileri evre MM'un tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. Yapılan faz III çalışmalarda BRAF-MEK inhibitörlerinin tekli kullanımlarının kemoterapilere kıyasla genel sağkalımı (OS), progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve objektif yanıt oranlarını (ORR) artırdığı saptanmıştır (BREAK-3 (4), BRIM-3 (5), METRIC (6)). Vemurafenib, Ağustos 2011'de (7), Dabrafenib ise Mart 2013'te (8) FDA (Food and Drug Administration) tarafından BRAF mutasyonu pozitif unrezektabl ve metastatik melanomun tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. BRAF inhibitörlerinin başlanmasından kısa süre sonra aktive kinazlar (CRAF, COT11), mutant BRAF veya NRAS, MEK1, AKT1 mutasyonları ve bir takım diğer mutasyonlar nedeniyle hastalık progresyonu gelişmektedir (9). Dabrafenib-trametinin ve Vemurafenib-cobimetinin BRAF-MEK inhibitörü kombinasyonları tekli ilaç kullanımına karşı direnç gelişiminin üstesinden gelmek için geliştirilmiş olup faz II ve III çalışmalarda OS, PFS ve/veya ORR katkısı sağladığı saptanmış ve bu ilaçların kombine kullanımları bu çalışmalar baz alınarak onaylanmıştır (COMBI-d (10, 11), COMBI-v (12, 13), coBRIM (14, 15), COLUMBUS (16)). BRAF-MEK inhibitörlerinin ileri evre MM tedavisinde seçkin yararlarına rağmen bu ilaçların kullanımında bazen ilacın kesilmesini gerektirebilen bir takım ilaç ilişkili yan etkiler mevcuttur (17). Kombinasyon tedavisi ile

birçok yan etki daha az sıklıkta görülürken bazı yan etkiler şiddetlenmektedir. Bu yan etkilerden ilaç ateşi, Vemurafenib ve Dabrafenib tekli tedavileri ile de görülmekle birlikte Dabrafenib-trametinin kombinasyon tedavisi ile görülme sıklığı artan bir yan etkidir (18). Pnömonit ise BRAF inhibitörlerinden ziyade MEK inhibitörlerinin nadir bir yan etkisidir (19). Bu olgu sunumu ve kısa literatür derlemesinde kliniğimize başvuran Dabrafenib-trametinin kombinasyon tedavisi kullanmakta olan metastatik MM tanılı, birinde ilaç ilişkili ateş, döküntü ve pnömonit; diğerinde ilaç ilişkili ateş, lökopeni, nötropeni gelişen iki olgu ve BRAF ve/veya MEK hedefli tedavilerin kullanımı ile gelişen yan etkiler ve bu yan etkilere klinik yaklaşım ile ilgili değerlendirme yapılacaktır.

2. Olgu 1

53 yaşında erkek hastaya, sağ göz lateralinde yaklaşık iki aydır var olan nodüler lezyon nedeniyle dış merkezde eksizyonel biopsi yapılmış. Biopsi patolojisi nodüler MM, Breslow kalınlık 3.4 mm, Clark düzeyi IV, mitoz 9/10 BBA(Büyük büyüme alanı), ülserasyon pozitif, en yakın cerrahi sınır 0.2 cm olarak raporlanmış. Bu bulgular ile Haziran 2017'de tarafımıza başvuran hastada cerrahi sınır genişletilmesi ve SLN(Sentinel lenf nodu) örnekleme yapıldı. Örnekleme sonucunda nodal metastaz saptanmadı. Hasta T3bN0M0 (Evre IIb) olarak evrelendi ve adjuvan tedavi olmadan takip kararı verildi. Ocak 2018'de PET CT'de multipl mediastinal lenf nodları ve sağ akciğerde SUV (Standardized uptake value) değeri 4.4 lezyon ve multipl milimetrik lezyonlar saptandı. Hastanın patolojik kesitlerinden yapılan genetik incelemede BRAF V600E mutasyonu saptandı. 28.02.2018'de hastaya Dabrafenib 2x150 mg/gün ve Trametinib 2 mg/gün başlandı. Üçüncü ayda yapılan PET CT görüntülemesinde parsiyel yanıtı olan hastanın ilaca başlandıktan sonra ikinci ayda bir kez 40 °C ateş şikayeti ile acil servise başvurusu olduğu öğrenildi. Üçüncü ayda aralıklı ateş ve tüm vücutta yaygın döküntü ile polikliniğe başvuran hastanın ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans

skoru 0, fizik muayenesinde gövde ve ekstremitelerde nodüler eritematöz döküntüler (grade II), her iki akciğerinde dinlemekle üst zonlara kadar selofan raller mevcuttu. Başka ilaç kullanım öyküsü yoktu. Labaratuvar parametrelerinde karaciğer enzimleri normal,

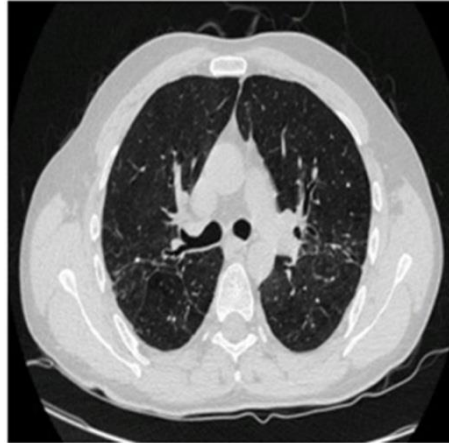
tam kan sayımında nötrofilik lökositozu mevcuttu, CRP (C Reaktif Protein) değeri 127 mg/L idi. PA (Posteroanterior) akciğer grafisinde konsolidasyon saptanmadı (Resim 1).



Resim 1. Olgu 1'in X-Ray görüntüsü

HRCT (High Resolution Computed Tomography)'sinde bilateral akciğerde yaygın, eskisiyle benzer milimetrik nodüler görünüm ve her iki akciğer üst lobda

kalsifikasyonların da eşlik ettiği atelektatik konsolide fibrotik süreçlere ikincil yoğunluk artımları saptandı (Resim 2).



Resim 2. Olgu 1'in HRCT görüntüsü

Hastada enfeksiyon dışlandı ve grade II ilaç ateşi, grade II raş, subklinik pnömonit düşünülerek Dabrafenib-trametinib tedavisi kesildi. 4x500 mg/gün parasetamol ve 40 mg/gün oral metilprednizolon başlandı. Birinci haftada döküntüsü ve dinlemekle akciğerde ralleri geriledi. Steroid azaltılarak

bir ay kadar devam edildi. İkinci haftada steroid almaktayken Dabrafenib 2x75 mg/gün, Trametinib 1,5 mg/gün başlandı. Birinci ayda şikayeti olmaması üzerine Dabrafenib 2x100 mg/güne, Trametinib 1,5 mg/güne çıkıldı. Üçüncü ayda Dabrafenib-trametinib tam doza çıkıldığında yeniden 39 °C ateş şikayeti ile

başvurdu. Hastanın labaratuvar tetkiklerinde ALT (Alanin aminotransferaz) 67 (0-41) U/L, AST (Aspartat aminotransferaz) 36 (0-37) U/L saptandı, enfeksiyon odağı ve pnömonit tablosu yoktu. Dabrafenib-trametinin tedavisi kesildi. 16 mg/gün metilprednizolon başlandı. 10 gün sonra steroid altında Dabrafenib 2x50 mg/gün, Trametinib 1.5 mg/gün başlandı. İki hafta arayla Dabrafenib dozu 25 mg artırılarak iki ay içinde Dabrafenib 2x150 mg/gün, Trametinib 2 mg/güne çıkıldı. Hasta tedavinin 22. ayında halen yanıtı, tekrar ateş ve diğer yan etkiler olmadan izlenmektedir.

3. Olgu 2

52 yaşında erkek hastaya Ekim 2017'de, saçlı derisinde bir yıldır var olan nevüsü nedeniyle dış merkezde eksizyonel biopsi yapılmış. Patoloji sonucu nodüler MM, Breslow 3.5 mm, Clark düzeyi V, mitoz 8/10 BBA, ülserasyon negatif olarak raporlanmış ve bir yan cerrahi sınırdan devam etmesi nedeniyle tümöre reeksizyon yapılmış. Reeksizyon materyalinin patoloji sonucunda cerrahi sınırdan 1 mm'den daha az çapta tümöral odak saptanmış. Ardından hastanemiz Plastik Cerrahi Polikliniği'ne başvuran hastanın Ocak 2018'de yapılan PET CT görüntülemesinde submandibuler bölgede düşük SUV tutulumlu

lenf nodları görülmüş olup en son reeksizyon ile cerrahi sınırdan tümöral odak saptanması nedeniyle üçüncü defa sağ postauriküler bölgeye cerrahi sınır genişletilmesi yapıldı. Patoloji sonucu iltihabi granülasyon dokusu ile uyumlu olarak raporlandı. Sonrasında yapılan PET CT görüntülemesinde boyun bölgesinde lenf nodu tutulumları olan hastaya 23.05.2019'da boyun eksplorasyonu yapılmış olup patolojisinde nodal tutulum saptanmadı. Hasta Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde T3aN0M0 (Evre IIa) olarak evrelendi ve bu aşamada adjuvan interferonun katkısı sınırlı olduğu için takip kararı verildi. Hastanın 23.02.2019 tarihli toraks BT'sinde (Bilgisayarlı tomografi) akciğerinde bir tane progrese nodül (4 mm'den 7 mm'ye) ve yeni gelişimli milimetrik nodüller saptandı. Tümör patolojik kesitlerinden yapılan incelemede BRAF V600E mutasyonu saptandı ve hastaya 09.07.2019 tarihinde Dabrafenib-trametinin tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayındaki kontrolünde grade II (WBC 2100 μ /L, ANS 1100 μ /L) nütropeni saptandı ve hastadan evde aralıklı çıkan ateşinin olduğu öğrenildi. Farklı ilaç kullanım öyküsü olmayan ve muayenesinde özellik olmayan hastanın ECOG performans skoru 1 ve PA akciğer grafisi normaldi (Resim 3).



Resim 3. Olgu 2'nin X-Ray görüntüsü

Bilinen başka hastalık öyküsü yoktu. Grade II nütropeni ve ateş nedeniyle Dabrafenib-trametinin tedavisine ara verildi. Bir hafta sonra nütropenisi düzelen hastaya Dabrafenib

2x150 mg/gün, Trametinib 2 mg/gün tekrar başlandı. Tedavinin ikinci ayında iki defa grade II nütropeni ve iki defa 38-40 °C ateş öyküsü olan hastanın Dabrafenib 2x100

mg/güne, Trametinib 1.5 mg/güne düşülerek devam edildi. Ara toraks BT değerlendirmesinde parsiyel yanıt saptandı ve Dabrafenib-trametinib tedavisi tam doza çıkıldığında hastada ateş ve nötropeni tekrarladığı için Dabrafenib 2x100 mg/gün, Trametinib 1.5 mg/gün devam edildi. Hasta tedavinin 7. ayında, halen yanıtlı ve tekrar sitopenisi/ateşi olmadan izlenmektedir.

4. Tartışma

BRAF inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri kutanöz yan etkiler, ilaç ateşi, yorgunluk, baş ağrısı, artralji ve gastrointestinal yan etkilerdir (18). Literatür verilerine göre Dabrafenib kullanımı ile ilaç ateşi (4), Vemurafenib ile kutanöz yan etkiler ve karaciğer enzim yüksekliği daha sık

gözlenmektedir (5, 20). Faz III BRIM-3 çalışmasında Vemurafenib ilişkili en yaygın görülen yan etkiler kutanöz yan etkiler, artralji, diyare, yorgunluk, alopesi, bulantı (19, 21), BREAK-3 çalışmasında ise Dabrafenib ilişkili en yaygın görülen yan etkiler hiperkeratoz, baş ağrısı, artralji ve ateş olarak bildirilmiştir (Tablo 1). Dabrafenib ilişkili fotosensivite Vemurafenibin tersine oldukça nadir olup ilaç ateşi ve keratoakantom ciddi seyredabilen yan etkiler olarak bildirilmiştir. Hastaların %28'inde Dabrafenib doz redüksiyonuna gidilmiş, %3'ünde ise ilacın kesildiği bildirilmiştir (4, 22). METRIC çalışmasında Trametinibin en sık görülen yan etkileri raş, diyare, yorgunluk, periferel ödem ve akneiform dermatit olup pnömonit nadir yan etki olarak bildirilmiştir (6) (Tablo 1).

Tablo 1. Tekli ve kombine kullanımda BRAF ve/veya MEK inhibitör hedefli tedaviler ile ilişkili en sık gözlenen yan etkiler.

ÇALIŞMA	BREAK-3(4)	BRIM-3(5)	METRIC(6)	COMBİ-d(10,11)	CoBRIM(14,15)	COLOMBUS(16)
ÇALIŞMA KOLU	Dabrafenib	Vemurafenib	Trametinib	Dabrafenib-trametinib	Vemurafenib-cobimetinib	Encorafenib-binimetinib
Hasta sayısı(n)	187	337	211	209	254	192
Herhangi bir grade/grade3-4 (%)						
Ateş	33/4	21/<1	-	52/7	26/2	18/4
Üşüme	12/0	7/0	-	30/0	-	-
Yorgunluk	26/2	46/3	26/4	35/2	32/4	29/2
Bulantı	29/<1	38/2	18/1	30/0	39/1	41/2
Kusma	22/2	21/2	13/1	20/<1	25.1/1	30/2
Baş ağrısı	36/0	33/1	-	19/0	-	22/2
Diyare	17/1	36/1	43/0	18/<1	60/6	36/3
Artralji	39/2	56/6	-	24/<1	33/2	26/1
Raş	19/0	41/9	57/8	23/0	40/5.3	14/1
Akneiform dermatit	-	5/0	19/<1	8/0	13.8/2.4	3/0
Fotosensivite	3/0	41/4	-	-	28/2	5/1
CuSCC/KA	12/9	30/29	0	3/3	4/3	-
Hiperkeratoz	41/2	29/1	-	3/0	34/1	14/1
El ayak sendromu	20/2	9/<1	-	6/<1	-	7/0
Periferel ödem	-	20/<1	26/1	29/0	13.8/0	-
Hipertansiyon	-	3/1	15/12	22/4	15.8/6.1	11/6
Yüksek ALT	-	8/2	-	10/2	26/11	-
Yüksek AST	-	7/<1	-	11/3	24/8	-
CK yükselmesi	-	7/<1	-	-	35/12	23/7

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz CK: Kreatinin kinaz SCC: Skuamoz Hücreli Kanser KA: Keratoakantom

Dabrafenib-trametinin kombinasyonu klinik çalışmalarda değerlendirilen ilk kombinasyon tedavisidir. 2015 yılında BRAF V600 E ve K mutant unrezektabl ve metastatik melanomun tedavisinde FDA onayı almıştır (23). Dabrafenib BRAF mutant proteini selektif olarak inhibe ederek, Trametinib ise MEK 1 ve MEK 2'yi selektif olarak inhibe ederek etki gösterir (24).

İlaç ateşi her iki BRAF inhibitör tekli tedavisi ile görülmekle birlikte ateşin kapsamı ve ciddiyeti Dabrafenib-trametinin kombinasyonuna özgü gözükmemektedir (11, 15). İlaç ateşi, Dabrafenib-trametinin kombinasyonunda ilaç doz modifikasyonu, ilaca ara verilmesi veya ilacın kesilmesine en çok yol açan yan etki olarak bildirilmiştir (11, 12). Dabrafenib-trametinin tedavisi ile ateş epizodunun ortalama görülme zamanı 4.3 hafta ve ortalama görülme süresi 3 gün olarak gözlenmiş ve hastaların %97'sinde doz redüksiyonu ve ilaca ara verilmesi ile akut epizodun gerilediği bildirilmiştir (11). Hastaların ortalama ateş epizod sayısı 2 ve %21'inin ≥ 4 ateş epizodu geçirdiği gözlemlenmiştir (25). İlaç ateşinin patogenezi net olmamakla birlikte olası mekanizma paradoksal MAPK sinyal yolağı aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (26). Literatür verilerine göre ilaç ateşi ile ilaca yanıt, PFS ve OS arasında ilişki saptanmamıştır (25, 27, 28). Ateş tedavisinde semptomları hafifletmek için ilaç doz azaltılması, ilaca ara verilmesi veya ilacın kesilmesi, NSAI, parasetamol ve kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. Grade I ilaç ateşinde (38-39 °C) ilaca devam edilmesi ve klinik izlem; grade II'de (>39-40 °C) ilacın kesilmesi, parasetamol, NSAI, refrakter ateş varlığında düşük doz kortikosteroid başlanması, ateş gerilediğinde ilacın geri başlanması; grade III veya IV (>40 °C) ilaç ateşinde ilacın kesilmesi, parasetamol, NSAI, refrakter ateş varlığında düşük doz kortikosteroid başlanması, ateş gerilediğinde ilacın doz modifikasyonu ile geri başlanması veya ilaç değişimi önerilir (19). Olgu 1'de ateş tedavinin ikinci ayında, olgu 2'de birinci ayında ortaya çıkmış olup her iki olguda da ateş refrakter seyretmiştir ve olgu 1'de ilaç doz redüksiyonu, ilaca ara verme ve kortikosteroid tedavisi ile, olgu 2'de

ise ilaç doz redüksiyonu ve ilaca ara verme ile ateş epizodları gerilemiştir. Ateş epizodları sırasında akut faz değerleri yükselebilmektedir(29-31). Ancak yine de enfeksiyon durumu mutlaka ekarte edilmelidir. Literatürde CRP ve prokalsitonin değerlerinin enfeksiyon olmadan ateş epizodu ile birlikte yükselebildiği, ateşin gerilemesi ve inflamatuvar olayda çözümlenmeyle birlikte akut faz değerlerinin gerilediği bildirilmektedir (29-31). Olgu 1'in ateş epizodu sırasında CRP değeri 127 mg/L idi. Hastada herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmadı. Ateş epizodunun gerilemesi ile birlikte CRP değerinin gerilediği görüldü.

Nötropeni, faz III çalışmalarda Dabrafenib-trametinin kombinasyonu kullanımında Vemurafenib-cobimetinin kombinasyonuna kıyasla (%9.1'e %1.2) daha sık bildirilmiş (32) olup Dabrafenib-trametinin tedavisi ile daha sık gözlenen bir yan etki olarak öne çıkmaktadır. Genellikle geç başlangıçlı bir yan etkidir ve doz modifikasyonu ile düzelir. Olgu 2'de tedavinin birinci ayında grade 2 nötropeni/lökopeni gelişti. İlaça ara verildiğinde nötropeni düzeldi ancak ilaca tekrar başlandığında nötropeni refrakter seyretti. İlaç doz modifikasyonu ile nötropeni tekrarlamadı.

METRIC çalışmasında Trametinib tekli tedavisinde pnömonit %2.4 sıklıkta bildirilmiş olup ortalama görülme süresi 160 gün (60-172 gün) olarak bildirilmiştir (6). Pnömonit daha çok MEK inhibisyonu ilişkilidir, ancak BRAF inhibitörleri ile nadir de olsa görülebilir (33, 34). Mekanizma net olmamakla birlikte akciğer interstisiyel hücreler ve alveoler hücrelerde MAPK/ERK yolağının kendisiyle ilişkili olabilir (35). Olgu 1'de kombinasyon tedavisinin üçüncü ayında subklinik pnömonit gelişmiş olup kortikosteroid tedavisi verilmesi ve ilaca ara verilmesi ile pnömonit tablosu hızlıca gerilemiştir. Literatür verilerine göre ilaç ilişkili pnömonit tedavisinde grade I'de gözlem ve ilaç doz modifikasyonu; grade II'de ilacın kesilmesi, yüksek doz kortikosteroid başlanması, pnömonit gerilediğinde BRAF inhibitörünün geri başlanması, pnömonit tekrarlarsa MEK inhibitörünün başlanmaması; grade III ve

IV'te ilacın kesilmesi, yüksek doz kortikosteroid başlanması, pnömonit gerilediğinde kombinasyon tedavisi alıyorsa BRAF inhibitörünün doz modifikasyonu ile geri başlanması, tekli MEK inhibitörü alıyorsa başlanmaması önerilir (19).

Hepatotoksisite BRAF-MEK inhibitörlerinin diğer bir yan etkisidir (19, 32). Literatür verilerine göre hepatotoksisite durumunda yakın takip, ilaç doz redüksiyonu veya ilaca ara verilmesi önerilir. Grade I hepatotoksisite varlığında yakın karaciğer enzim takibi ve ilaca devam edilmesi önerilmektedir (19). Olgu 1'de takiplerde ilaç kombinasyonu tam doza çıkıldığında grade I hepatotoksisite saptanmıştır ancak beraberinde ilaç ateşi de gözlemlendiği için ilaca ara verilip kortikosteroid tedavisi verilmiştir.

Bizim olgularımızda görülen ilaç ateşi, pnömonit, döküntü, nötropeni, hepatotoksisite gibi yan etkilere ek olarak BRAF-MEK inhibitörleri ilişkili hiperkeratoz, kutanöz SCC (Skuamöz hücreli kanser), diyare, artralji, kardiyomiyopati, perikardit, oküler yan

etkiler, QT uzaması gibi yan etkiler de görülebilir (Tablo 1). Bu yan etkiler geliştiğinde genel olarak derecesine göre ilaç doz redüksiyonu, ilaca ara verilmesi veya ilacın kesilmesi önerilir (18, 19).

5. Sonuç

Bu olgu sunumu ve derlemede BRAF-MEK inhibitörleri ile gözlenebilen ateş, pnömonit, nötropeni, döküntü gibi yan etkiler ve yönetimi ile ilgili kısa literatür özeti yapılmıştır. Ayrıca ilaç ateşi, pnömonit gibi ilaç ilişkili yan etkilerin, ilaç doz modifikasyonu ya da kortikosteroid gibi basit tedavi ajanlarıyla gerilediği ve böylece melanomda sağkalım üzerinde belirgin iyileştirici etkisi olan hedefe yönelik tedavilerin devam edilebildiği ve halen etkili olduğu görülmüştür. Dolayısıyla BRAF-MEK inhibitörü kullanan hastalarda gelişebilecek yan etkiler açısından dikkatli olunmalı, hastalar yan etkiler açısından yakın aralıklarla takip edilmeli ve gerekli doz modifikasyonları yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Culos KA, Cuellar S. Novel targets in the treatment of advanced melanoma: new first-line treatment options. *Ann Pharmacother.* 2013;47:519-26.
2. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:561-7.
3. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):336-46.
4. 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;380:358-65.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-16.
6. 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.
7. Mullard A. 2011 FDA drug approvals. Nature Publishing Group; *Drugs.* 2012.
8. Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. *Drugs.* 2013;73:1367-76.
9. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res.* 2014;20:1965-77.
10. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-51.
11. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1877-88.
12. 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.
13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Eur J Cancer.* 2015;51:S663-S4.
14. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1248-60.

15. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867-76.
16. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS part 2: a phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in BRAF-mutant melanoma. *Ann Oncol*. 2017;12:3.
17. Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, et al. Paradoxical oncogenesis—the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:390.
18. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist*. 2017;22(7):823-33.
19. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:122-36.
20. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15:323-32.
21. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. 2014;15:436-44.
22. 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.
23. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8:48-56.
24. Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2035-43.
25. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, et al. Characteristics of pyrexia in BRAF(V600E/K) metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol*. 2015;26:415-21.
26. Vera J, Paludo J, Kottschade L, et al. Case series of dabrafenib-trametinib-induced pyrexia successfully treated with colchicine. *Support Care Cancer*. 2019;27:3869-75.
27. Lee CI, Menzies AM, Haydu LE, et al. Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2014;24:468-74.
28. Lee C, Menzies A, Haydu L, et al. Correlates of fever in patients receiving combined dabrafenib (GSK2118436) and trametinib (GSK1120212) for V600 BRAF-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;8:36-7.
29. Maeda T, Yoshino K, Yamashita C, et al. Dynamics of neutrophil and C-reactive protein reflect the clinical course of pyrexia during combination therapy with dabrafenib and trametinib. *J Dermatol*. 2019;46:716-9.
30. Macesic N, Ameratunga M, Grayson ML, et al. Fever in melanoma: new drugs or bugs? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:e77-8.
31. Clay TD, Bowyer SEJA-cd. Dabrafenib and trametinib treatment-associated fevers in metastatic melanoma causing extreme elevation in procalcitonin in the absence of infection. *Anticancer Drugs*. 2018;29:802-5.
32. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019;4:e000491.
33. Schmitt L, Schumann T, Löser C, et al. Treatment. Vemurafenib-induced pulmonary injury. *Onkologie*. 2013;36:685-6.
34. Lafabregue E, Arnault JP, Auquier M, et al. Two cases of pneumonitis induced by targeted therapy. *Melanoma Res*. 2019;29:441-3.
35. Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:1099-109.1.