
Sistemsko zdravljenje napredovalega in metastatskega malignega melanoma – tarčno zdravljenje

Systemic treatment of advanced and metastatic malignant melanoma - targeted therapy

Marko Boc^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Povzetek

Dabrafenib, vemurafenib in encorafenib spadajo med močno potentne in učinkovite tirozin kinazne (TKI) zaviralce pri malignem melanomu z prisotno BRAFV600E mutacijo. So selektivni inhibitorji RAF kinaze tipa 1, ki predstavlja ključni del mitogen aktivirajoče protein.kinazne poti (MAPK). BRAFV600E mutacija je prisotna pri cca. 7% vseh rakov, pri malignem melanomu je prisotna v cca. 50% bolnikov. Kot smo navajeni tudi pri drugih tarčnih zdravilih je tudi pri BRAF zaviralcih velika težava pridobljena rezistenca na zdravljenje. Z kombiniranjem BRAF in MEK zaviralcev (trametinib, cobimetinib in binimetinib) lahko to rezistenco do določene mere presežemo in s tem bolnikom z metastatskim malignim melanomom omogočamo še daljša celokupna preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS).

Ključne besede: BRAF inhibitorji, MEK inhibitorji, BRAF mutacija, MAPK celična pot, sistemsko zdravljenje

Abstract

Dabrafenib, vemurafenib and encorafenib are highly potent and effective tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in malignant melanoma with BRAFV600E mutation. They are selective inhibitors of RAF kinase type 1, which is a key part of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. The BRAFV600E mutation is present in approx. 7% of all cancers, in malignant melanoma it is present in approx. 50% of patients. As we are used to with other targeted drugs, acquired resistance to treatment is also a big problem with BRAF inhibitors. By combining BRAF and MEK inhibitors (trametinib, cobimetinib, and binimetinib), we can overcome this resistance to a certain extent, thereby enabling even better objective response rate (ORR), better disease control (DCR) resulting in longer overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for patients with metastatic malignant melanoma.

Key words: BRAF inhibitors, MEK inhibitors, BRAF mutation, MAPK cell pathway, systemic treatment

1. Uvod

V zadnjih desetih letih je zdravljenje bolnikov z metastatskim malignim melanomom močno napredovalo. Srednja preživetja bolnikov pred dobo tarčnih zdravil in imunoterapije so bila kratka, odvisno od metastatskih lokalizacij in njihovega števila so dosegala manj kot 1 leto. Z pojavom tarčnih zdravil se je prognoza bolnikov z metastatskim malignim melanomom močno izboljšala.

BRAF je serin-treonin specifična proteinska kinaza, ki spada v družino RAF kinaz, ki so del signalne poti MAPK (mitogen-aktivirana proteinska kinaza).

V normalni celici je RTK (receptor tirozin kinase) aktiviran preko zunajceličnih rastnih dejavnikov, aktivacija MAPK celične poti pa v normalnih pogojih skrbi za normalno celično proliferacijo in preživetje celic. Pri celici, ki nosi v sebi BRAF mutacijo, pa pride do neodzivnosti maligne celice na normalne regulatorne signale, kar nato vodi v kontinuirano aktivacijo MAPK celične poti, ki je neodvisna od zunajceličnih dejavnikov. V takih pogojih pride do prekomerne celične proliferacije in podaljšanja celičnega preživetja. Z BRAF inhibitorji prekinemo kontinuirano aktivacijo, kar vodi v prekinitve celične proliferacije in v celično smrt.

BRAF mutacija je prisotna pri cca. 50% bolnikov z malignim melanomom. Najpogostejša BRAF mutacija je BRAFV600E mutacija, predstavlja več kot 90% BRAF mutacij pri bolnikih z BRAF mutiranim malignim melanomom. Poznamo še druge vrste BRAF mutacij (V600K, V600D, V600R), ki so manj pogoste a je pri njih zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji ravno tako učinkovito.

2. Monoterapija z BRAF zaviralci

Standardno zdravljenje danes predstavlja kombinacija BRAF in MEK zaviralca. BRAF zaviralci so učinkoviti tudi v monoterapiji, njihova značilnost je hiter odgovor z hitrim zmanjšanjem tumorskega bremena (objektivni odgovor na zdravljenje (ORR) dosežemo v 50-60%), vendar pa je ta učinek večinoma kratkotrajen z srednjim trajanjem odgovora (mDoR) 5-10 mesecev. Pri monoterapiji je srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) je cca. 9 mesecev, srednje celokupno preživetje (mOS) pa cca. 13 mesecev. Zaradi svojega načina delovanja so pri bolnikih z velikim bremenom bolezni z prisotnimi simptomi bolezni bolj primerna izbira zdravljenja kot imunoterapija, kjer je praviloma potreben daljši čas do nastanka učinka zdravljenja (povprečno 2 meseca).

3. Kombinirana terapija z BRAF in MEK zaviralci

Z dvojnimi BRAF in MEK zaviralnim učinkom lahko do neke mere zaobidemo pridobljeno rezistenco na BRAF zaviralce. Na voljo so naslednje kombinacije: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib. Z kombiniranim zdravljenjem še dodatno izboljšamo objektivne odgovore na zdravljenje (ORR), celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Poleg tega pa lahko s tem zmanjšamo pojavnost nekaterih neželenih učinkov, ki so značilni za zdravljenje z BRAF zaviralci in so posledica paradoksalne aktivacije MAPK celične poti (nastanek SCC, keratoakantomov).

3.1. Učinkovitost kombinirane terapije z BRAF in MEK zaviralci

Vse kombinacije BRAF in MEK zaviralcev so potentne in učinkovite. Večjih razlik med njimi ni. Raziskav, ki bi direktno primerjale različne kombinacije med sabo žal nimamo. Lahko sicer med sabo primerjamo podatke ključnih kliničnih raziskav, katerih omejitve pa so razlike v vključeni populaciji bolnikov. Objektivni odgovor na zdravljenje (ORR) pri kombinaciji dabrafeniba in trametiniba znaša 68%, pri kombinaciji vemurafeniba in cobimetiniba 70%, medtem ko pri kombinaciji encorafeniba in binimetiniba ORR znaša 76%. Pri vseh treh kombinacijah je kontrola bolezni visoka (DCR) in znaša preko 91%.

3.2. Neželjeni učinki BRAF in MEK zaviralcev

Večina neželenih učinkov (NU) zdravljenja je skupna vsem kombinacijam BRAF in MEK zaviralcev. So pa določeni NU, ki se bogosteje pojavljajo pri določeni kombinaciji, kot na primer povišana telesna temperatura, ki je značilna za kombinacijo dabrafeniba in trametiniba ali pa fotosenzitivnost in kožni izpuščaj, ki je bolj značilen za kombinacijo vemurafeniba in cobimetiniba. NU, ki so značilni za MEK zaviralce so vpliv na srčno funkcijo (iztisni delež srca) in odstop očesne mrežnice.

3.3. Podatki o 5-letnem preživetju kombiniranega zdravljenja

Po petih letih spremljanja bolnikov, zdravljenih z dabrafenibom in trametinibom, ki so bili vključeni v raziskavi COMBI-d in COMBI-v se še vedno vidi učinek zdravljenja. Bolnikov ki so še vedno živi po 5 letih zdravljenja z omenjeno kombinacijo je 55%, 31% jih je brez dokazanega napredovanja bolezni. To velja za bolnike z boljšimi prognostičnimi kazalci (normalna vrednost laktatne dehidrogenaze (LDH) in <3 metastatske lokalizacije). Ob tem je 5-letno celokupno preživetje najboljše pri bolnikih z doseženim kompletnim odgovorom (CR) na zdravljenje, in sicer 71%, pri the bolnikih 5-letno preživetje brez dokazanega napredovanja bolezni znaša 49%. Pri bolnikih z manj ugodnimi prognostičnimi značilnostmi 5-letno celokupno preživetje znaša 34% in 5-letno preživetje brez napredovanja bolezni 19%.

Tudi pri kombinaciji vemurafeniba in cobimetiniba (raziskava coBRIM) imamo na voljo rezultate petletnega spremljanja. 5-letno celokupno preživetje vseh bolnikov ne glede na prognostične dejavnike pri tej

kombinaciji znaša 31%, 5-letno preživetje brez napredovanja bolezni pa 14%. V kolikor pogledamo bolnike z boljšimi prognostičnimi značilnostmi pa 5-letno celokupno preživetje znaša 43%, od tega pri bolnikih z doseženim popolnim odgovorom na zdravljenje 5-letno celokupno preživetje znaša 55%.

4. Bolniki z zasevki v CŽS

Možganski zasevki so pri metastatskem malignem melanomu pogosti, historično, ugotovljeno z obdukcijo, naj bi bili prisotni pri 55-75% bolnikov z malignim melanomom. Zasevki v CŽS ne predstavljajo kontraindikacijo za zdravljenje z kombinacijo BRAF in MEK zaviralcev. Zdravila prehajajo preko možgansko-krvne bariere in delujejo tudi znotraj CŽS. Odgovor na zdravljenje znotraj CŽS ponavadi sledi odgovoru na zdravljenje v drugih organskih sistemih. Preživetja so daljša, v kolikor sistemsko zdravljenje kombiniramo z lokalnim zdravljenjem možganskih zasevkov. Z kombinacijo stereotaktične radiokirurgije in tarčnega zdravljenja z BRAF in MEK inhibitorji lahko dosežemo srednja celokupna preživetja cca. 18 mesecev, ob tem srednje trajanje kontrole bolezni znotraj CŽS znaša cca 13 mesecev. Negativni prognostični dejavniki v tem primeru predstavljajo starost, prisotnost bolezni izven CŽS, slabše splošno stanje, število in volumen zasevkov ter prisotnost simptomov možganskih zasevkov.

5. Zaključek

Kombinirana terapija z BRAF in MEK inhibitorji predstavlja standardno zdravljenje za bolnike z BRAF mutiranim metastatskim malignim melanomom. Učinkovita je z vseh vidikov učinkovitosti, podaljšuje celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, z visokim odstotkom odgovora na zdravljenje (>70%) in kontrolo bolezni (>90%) pa omogoča bolnikom hitro zmanjšanje simptomov bolezni in dobro kvaliteto življenja. Neželjeni učinki zdravljenja včasih predstavljajo izziv, ampak so večinoma obvladljivi.

Viri

- Flaherty KT, et al. New Strategies in Metastatic Melanoma: Oncogene-Defined Taxonomy Leads to Therapeutic Advances. *Clin Cancer Res* 2011;17:4922–4928.
- Lovly et al. Routine Multiplex Mutational Profiling of Melanomas Enables Enrollment in Genotype-Driven Therapeutic Trials. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35309.
- McArthur GA, 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.
- Robert C, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-636.
- Ascierto PA, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res* 2021;27:5225–35
- Choong ES, et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *EJC* 75 (2017): 169-178.
- Larkin J, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-1876.
- Ascierto PA, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *EJC*. 2020;126:33