

BRAF-mutáció pozitív áttétes melanoma célzott gyógyszeres kezelése

Targeted therapy for BRAF-mutation positive metastatic melanoma

SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.², KISS BORBÁLA DR.¹,
KÉKEDI KRISZTA DR.¹, KÓSA PÉTER DR.¹, VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.¹, KUN EDINA DR.³,
KENYERES ANNA DR.⁴, SZÖLLŐSI ATTILA GÁBOR DR.⁵, REMENYIK ÉVA DR.¹,
EMRI GABRIELLA DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen¹;
Szegedi Tudomány Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged²;

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház,
Bőrgyógyászati Osztály, Nyíregyháza³;

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen⁴;
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Elettani Intézet, Debrecen⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A BRAFV600E/K génmutáció a melanoma kialakulásában és progressziójában is fontos pathogenetikai tényező. Az esetek felében kimutatható a tumor metasztázisban és hatásának ellensúlyozására kifejlesztett célzott molekuláris inhibitorok szignifikánsan hosszabb progressziómentes és teljes túlélést képesek biztosítani a kemoterápiához képest az áttétes betegek döntő többségében. Sőt, a kombinált BRAF- és MEK-gátló kezelés lehetőségével a BRAF-mutáció igazolása a metasztázisban már nem olyan egyértelműen rosszabb prognózist jelent, mint ahogy azt korábban tartottuk. A klinikai tapasztalatok bővülése elősegíti, hogy a célzott gyógyszerek megtalálják az optimális helyüket a terápiás palettán. Emellett a mellékhatások és ellátásuk terén nyert egyre több gyakorlati tapasztalat a betegek életminőségének javulását is eredményezi.

Kulcsszavak:
áttétes melanoma – BRAF inhibitor –
MEK inhibitor – gyógyszer mellékhatás

SUMMARY

An important pathogenic factor in both the development and progression of melanoma is the V600E/K mutation of BRAF, which can be found in half of metastatic tumors. It is unsurprising therefore that molecular inhibitors targeting its effect are able to offer significantly higher progression free and overall survival as compared to conventional chemotherapy in the majority of patients diagnosed with metastatic melanoma. Moreover, the combination of BRAF- and MEK inhibitor therapy has greatly improved the prognosis of patients with confirmed mutations in distant metastases, showing that optimal use of new therapeutic agents by broadening clinical expertise is an effective way of expanding the inventory of anti-melanoma agents. The management of potential adverse events related to new treatments is also improved by their widespread use and the consequent enhancement of practical knowledge related to the new agents, ultimately leading to the improvement of quality of life of patients.

Key words:
metastatic melanoma – BRAF inhibitor –
MEK inhibitor – drug adverse event

A melanoma pathofiziológiájáról szerzett, az elmúlt évtizedben robbanásszerűen felhalmozódott ismereteink és a modern biotechnológia lehetővé tették új típusú onkoterápiák megjelenését, mint amilyenek a célzott molekuláris inhibitorok vagy a biológiai terápiák, és ezzel megváltoztatták a metasztatikus betegek túlélési esélyeit és átirították a korábbi kezelési irányvonalakat (1–3). A melanoma kialakulásában

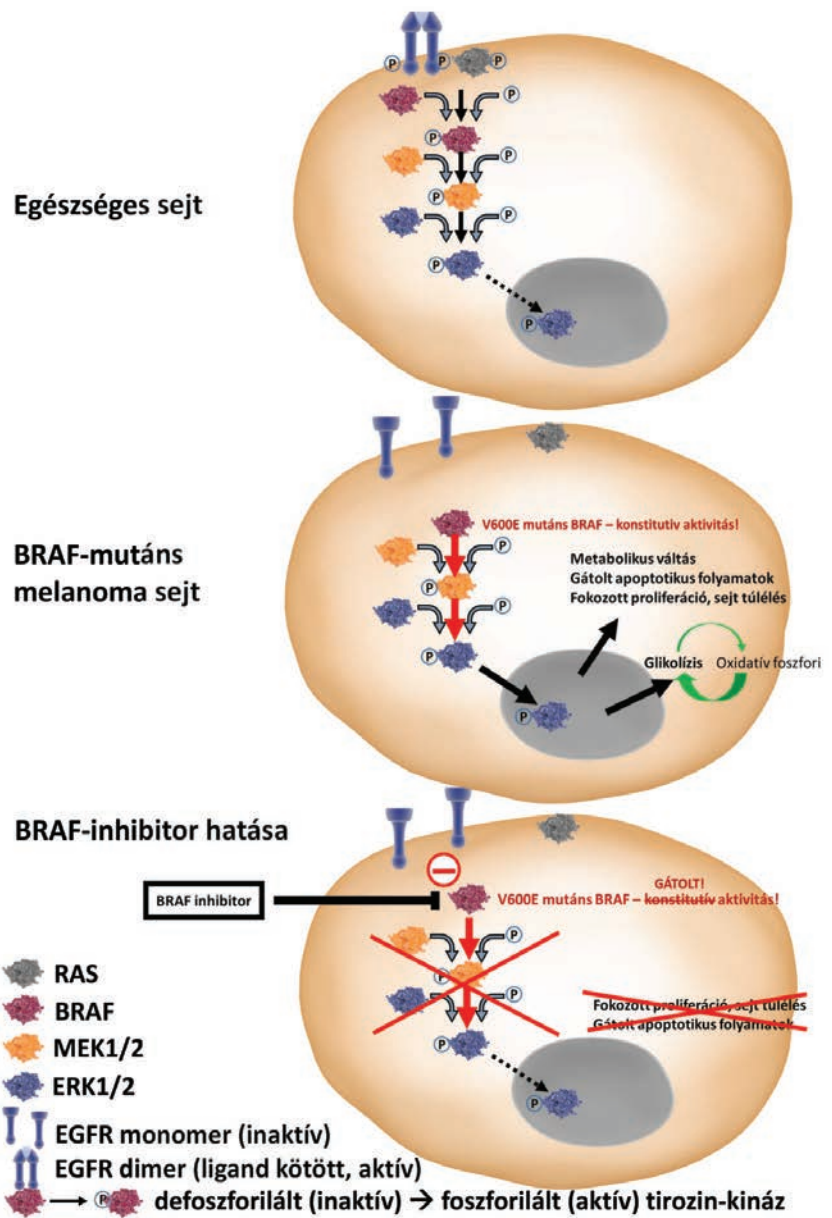
és progressziójában kulcsszerepet játszó génmutációk komplex módon, az intracelluláris jelátviteli folyamatok közötti egyensúly megbomlását okozva vezetnek megnövekedett sejttúléléséhez, kórosan fokozott sejtproliferációhoz. Az egyik legfontosabb pathogenetikai lépés a MAPK (Mitogén Aktivált Protein-Kináz)-út vonal aktivitásának fokozódása (4), ami igen gyakran, a melanomás eseteknek a

Levelező szerző: Dr. Szabó Imre Lőrinc
e-mail: szabo.imre.lorinc@med.unideb.hu

felében, a MAPK-kaszád egyik enzimének, a RAF-kináz család egyik tagjának, a BRAF-nak (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma kináz-család B-tagja) a génjében bekövetkezett aktiváló mutációra vezethető vissza (5, 6). Ez a tény motiválta a mutáns BRAF enzimet gátló célzott molekuláris inhibitorok, elsőként a vemurafenib, majd a dabrafenib kifejlesztését (4). A következő lépés a MEK1/2 (más néven MAPKK, Mitogén Aktivált Protein Kináz Kináz) enzim gátlószereinek megjelenése volt, amik szintén a MAPK-útvonalat célozzák (7). Miután a trametinib hatásossága monoterápiában nem érte el a BRAF-gátlók klinikai hatásosságát, ugyanakkor BRAF inhibitorral együtt adva szignifikánsan növelte a beteg túlélési előnyt, a szintén MEK1/2-gátló cobimetinib klinikai hatását már kezdetektől kombinációs terápiában vizsgálták (8).

A BRAF mutáció pathogenetikai szerepe melanómában

A BRAF enzim egy sejtfelszíni tirozin-kináz receptor (pl. epidermális növekedési faktor receptor (EGFR)) aktiváció hatására bekapcsolódó intracitoplazmatikus szignalizációs kaszkád egyik kulcsenzime (1. ábra). A ligand-kötés hatására bekövetkező receptor aktiváció a közeli RAS molekulákon a GDP GTP-re történő kicserélődéséhez vezet (RAS aktiváció), amit a RAF RAS általi aktivációja követ. A RAF foszforilálja és aktiválja a MEK1/2-t, majd az aktív MEK1/2 foszforilálja és aktiválja az ERK1/2 (extracelluláris szignál regulált kináz)-t. Ez számos további targeten keresztül génexpressziós változásokat indukál, növeli a tumorsejtek életképességét és fokozza a sejtproliferációt (9). Egészséges sejtben ez a rendkívül szigorúan szabályozott szignál-transzdukciós út csak a sejt környezetéből jövő ingerek, pl. növekedési faktor jelenlét hatására kapcsolódik be, és a sejtszintű válasz mindig igazodik a mikrokörnyezethez. A BRAF enzimben bekövetkezett mutáció (1. ábra) esetén a szignalizációs kaszkád kikerül a receptor kontrollja alól és a sejtszintű válasz függetlenedik a környezetből származó stimulusoktól, mindezek eredményeként pedig nő a sejtek túlélése, proliferációs képessége, invazivitása (5). A BRAF fehérje a többi RAF között a legnagyobb bazális aktivitással rendelkezik, és több maligni-

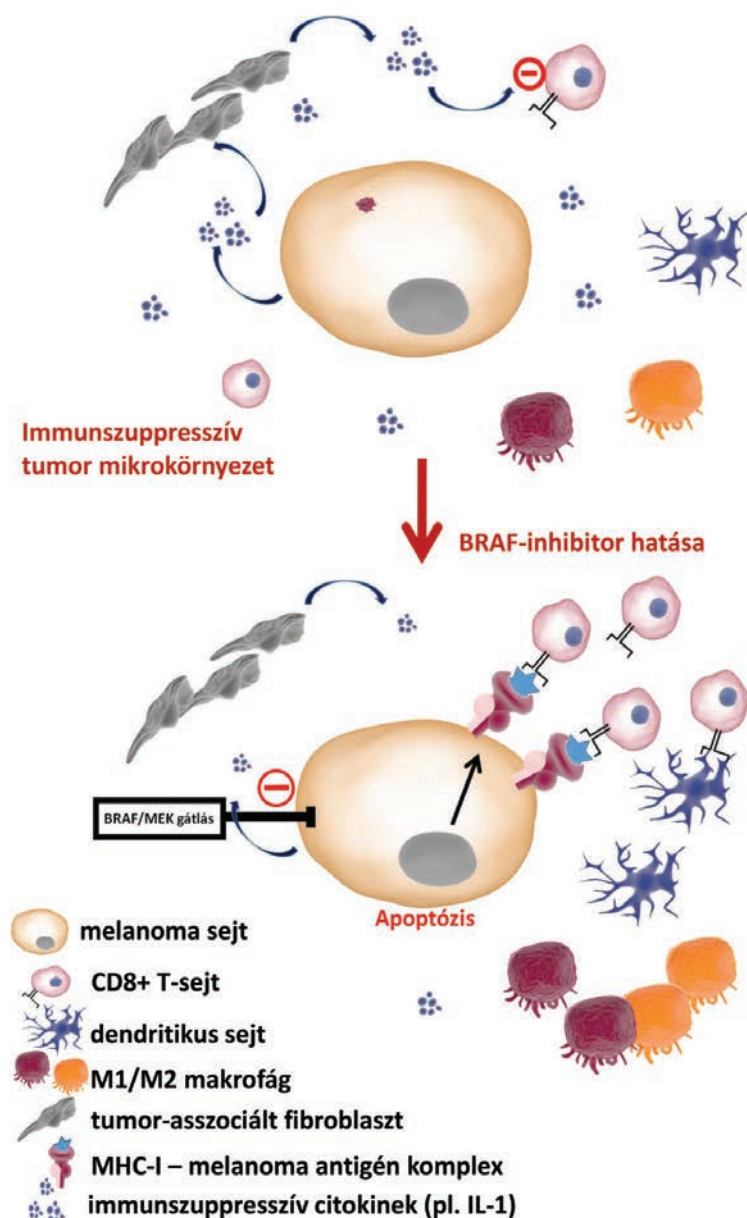


1. ábra

A BRAF-mutáció pathogenetikai szerepe

Egészséges sejtben a sejt felszíni receptor tirozin-kinázok (pl. EGFR) ligandkötése a RAS aktivációján keresztül a MAPK szignálút vonal aktivációját váltja ki. Ez sorozatos foszforilációs lépéseket (RAF, MEK, ERK) foglal magában, ami végül génexpressziós változásokhoz, valamint további szignálút vonalok aktivációjához vezet. BRAF-mutáció esetén sejt felszíni receptor-aktiváció nélkül is aktív a MAPK-út vonal, ami számos tumorsejt-jellemzőt magyaráz. A BRAF-inhibitor a mutáns BRAF tirozin-kinázt gátolva csökkenti a MAPK-út vonal aktivitást, ezáltal akadályozza a tumornövekedést

tásban azonosították funkcionyerő mutációit, mint kóroki tényezőket, ugyanakkor az összes BRAF-asszociált ráktípus 80%-a melanoma, és a melanomák kb. 50%-ában van jelen BRAF mutáció (5). Talán meglepő, de a melanoma egyetlen igazolt exogén rizikófaktorának, az UV-sugárzásnak nincs szerepe a BRAF mutáció kialakulásában, ugyanis a BRAFV600 génmutáció nem az UV-irradiációra tipikus nukleotidcsere kö-



2. ábra

A BRAF-gátlás hatása a tumor mikrokozmoszra BRAF-inhibitor kezelés kezdeti periódusában a melanomasejtek antigén-prezentációjának javulása, a melanomasejtek és tumor-asszociált fibroblasztok immunszuppresszív hatású citokintermelésének csökkenése, a milió megváltozásával a dendritikus sejtek, makrofágok és aktivált T-sejtek számának, aktivitásának fokozódása észlelhető. A tumorelles immunválasz erősödése hozzájárul a BRAF-inhibitor kezelés tumornövekedést gátló hatásához

vetekzménye (10). Ez azonban nem zárja ki, hogy az UV-sugárzás közvetlenül, más génmutációk révén vagy szignalizációs útvonalak befolyásolásával ne játszana szerepet BRAF mutáns melanoma kialakulásában, progressziójában (11).

A melanomafejlődésben fontos szerepet játszó, aberránsan működő fehérjék azonosításával hatalmas érdeklődés fordult a kórosan fokozott jelátviteli folyamatok gátlására

szolgáló effektív terapeutikumok kifejlesztése felé. A vemurafenib és a dabrafenib a BRAF enzim leggyakoribb, V600E/K (600. pozícióban valin helyett glutamát vagy lizin) mutáns formájának szelektív gátlására kifejlesztett kis molekulák, melyek gátolják a BRAF-mutáns melanomasejtek fokozott proliferációját és csökkentik azok életképességét (1. ábra) (5, 12). Érdekes, és a mellékhatás-profil szempontjából klinikai jelentőséggel bír, hogy a vad típusú BRAF-ot hordozó sejtekben ezek az inhibitorok paradox módon fokozzák a RAS-RAF-MEK-ERK-útvonal aktivitást (13). A MAPK-útvonal aktiváció szerepet játszik a malignus sejtek immunrendszerrel szembeni ellenállásában is, amit alátámaszt, hogy a BRAF-inhibíció kedvező irányba tereli a melanomára jellemző immunszuppresszív tumor-mikrokozmoszt (2. ábra) (9). A terápia hatására fokozódik a melanomasejtek antigén-prezentációja, a reaktív sejtek (pl. dendritikus sejtek, természetes öltő sejtek, stb.) aktivitása, ezzel párhuzamosan javul a T-sejt funkció és nő a T-sejt válasz mértéke (1, 14).

A BRAF-mutáció jelenlétének igazolására valós idejű PCR reakción alapuló gyári teszt (cobas 4800, THxID) vagy Sanger szekvenálás alkalmazható, az immunhisztokémiai kimutatás csak tájékoztató jellegű vizsgálat. A mutáció meghatározás legjobb új metasztatikus lézióból, ha erre nincs lehetőség, akkor primer tumorból vagy korábban eltávolított áttétből is elvégezhető (15).

Céltott gyógyszeres kezelés

BRAF inhibitor kezelés (hatékonyság, mellékhatás)

Elsőként a vemurafenib bizonyította klinikai hatékonyságát metasztatikus melanomában Fázis I klinikai vizsgálat során. Naponta kétszer 960 mg dózis mellett az objektív válaszadási rátát meglepően magasnak találták, a kezelt 32 betegből a RECIST kritériumok szerint értékelve 2 betegnél teljes (minden cél lézió eltűnése), 24 betegnél részleges (tumorméret több mint 30%-os csökkenése) tumor regressziót észleltek (16). Az eredményességet az sem vonta kétségbe, hogy a vizsgálat alatt fény derült számos, dóziscsökkentést indokoló gyógyszer mellékhatásra (lásd később).

A vemurafenib és dacarbazin hatását összehasonlító, nagy betegszámon végzett Fázis III klinikai vizsgálat eredményei aztán megerősítették, hogy a BRAF inhibitor átöröst jelent az áttétes melanomás betegek kezelésében. Míg a válaszadási ráta 5% volt a dacarbazinnal kezelt csoportban, 48% volt a vemurafenibbel kezelt betegeknél (17). V600E mutáció (91%) esetén a medián progressziómentes időtartam (PFS_m) a dacarbazin csoportban mért 1,6 hó-



3. ábra
Vemurafenib kezelés mellett kialakult
maculopapulosus exanthema

naphoz képest 5,3 hónap volt a vemurafenibbel kezelt betegeknek, míg a medián teljes túlélés (OS_m) 10,0 hónap volt a dacarbazinnal kezelt betegeknek és 13,3 hónap a vemurafenibbel kezelt csoportban. Hasonlóan jó eredményt észleltek a vizsgálatban a vemurafenib kezeléssel V600K mutáció esetén is, az OS_m 14,5 hónap volt vemurafenib kezelés mellett szemben a 7,6 hónappal dacarbazin kezelés mellett (17). Egy másik BRAF inhibitor, a dabrafenib (naponta kétszer 150 mg) hatásosságát tesztelő klinikai vizsgálatok a vemurafenibbel összevethető klinikai hatékonyságot igazoltak. Dacarbazin kezeléssel történő összehasonlító Fázis III klinikai vizsgálatban a válaszadási ráta 50% volt a dabrafenibbel kezelt betegeknek, míg 6%



4. ábra
Vemurafenib kezelés mellett jelentkező
keratosis pilaris



5. ábra
Vemurafenib kezelés mellett kialakult
spinalioma

volt a kemoterápiával kezelt csoportban, a PFS_m 5,1 hónap volt BRAF inhibitor kezelés mellett, 2,7 hónap dacarbazin kezelés mellett (18).

BRAF-gátló terápia mellett a betegek legalább 2/3 részénél (67-90%) jelentkezik valamilyen mellékhatás, mely többnyire tolerálható, azonban az esetek egyharmadában dózismódosításra van szükség (19, 20). Leggyakrabban bőrgyógyászati mellékhatásokkal kell számolnunk, melyek az összes mellékhatás több mint 90%-át teszik ki. A leggyakrabban előforduló bőrtünetek: hyperkeratosis, maculopapulosus exanthema (3. ábra), pruritus, alopecia, bőrszárazság, tenyér-talpi erythrodysaesthesia, keratosis pilaris (4. ábra). Vemurafenib kezelés mellett gyakran észlelünk fotoszenzitivitást. Sugárkezelt bőrterület vagy belső szerv súlyos akut gyulladásos reakciója jelentkezhet a gyógyszereszedés alatt az irradiációval egyidejűleg vagy röviddel utána (radioszenzitivitáció), de akár jóval később (átlag 1 hónappal) a sugárkezelés befejezése után („radiation recall”) (21, 22). A BRAF inhibitorok specifikus mellékhatásaként benignus (pl. papilloma) és (pre)malignus bőrtumorok (keratoacanthoma, spinalioma 19-26%-ban, második primer melanoma 1,6-2,4%-ban) alakulhatnak ki (5. ábra), melyek kezelése sebészi eltávolítás, a terápia felfüggesztése nem szükséges (20, 23, 24). A háttérben a RAS-mutáns, de BRAF vad típusú sejtekben az inhibitor okozta paradox MAPK-út vonal aktiváció játszik elsősorban szerepet. Egyéb, nem bőrre lokalizáló malignus tumorok (pl. myelomonocytás leukaemia, vastagbél daganat) progressziója is lehetséges, ha azok RAS-mutációt hordoznak, ezért az esetleges malignómák szűrése és RAS-mutáns belszeri daganatok felfedezése esetén a kezelés leállítása szükséges. A bőrtüneteken kívül gyakran lép fel arthralgia (22-34%), fejfájás, fáradékonyság, hasmenés, és elsősorban dabrafenibtől magas láz, mely általában a kezelés megkezdése után 2 héten belül jelentkezik és átlag 3 napig tart. Ritkán megfigyelhető uveitis, hasi fájdalom, izomfájdalom. Rendszeres EKG ellenőrzés szükséges a QT-idő megnyúlásának kizárására, mely ritmuszavart okozhat.

A klinikai tapasztalatok alapján nagy előnye ezeknek a gyógyszereknek, hogy az objektív válaszára (teljes vagy

részleges tumor remisszió) magas (kb. 50%), emellett a tumortömeg csökkenése és a klinikai tünetek javulása nagyon hamar (kb. 2 hét alatt) észlelhető, még akkor is, ha a kezelés kezdetén a betegnek kiterjedt áttétes betegsége van, de az is igaz, hogy nem gyakori a komplett remisszió (8-10%), és a betegek felénél a gyógyszerrel szembeni rezisztencia kialakulása figyelhető meg kb. 6 hónappal (PFS_m) a kezelés megkezdését követően (1). A BRAF inhibitor kezeléssel elérhető 1-éves, 2-éves, illetve 3-éves teljes túlélés (OS) 55-65%, 35-45%, illetve 20-30% (25).

Prognosztikai faktorok

A progrediáló tumoros betegséget jellemző, (an)aerob glikolízist favorizáló anyagcsereváltásra (Warburg-effektus) utal a magas szérum LDH-szint, ami a legfontosabb független negatív prognosztikai faktor metasztatikus melanómában. Ezen felül alkalmas a BRAF inhibitor terápia hatásosságának előrejelzésében is. A terápia kezdetén normál tartományban lévő vagy magas, de a terápia hatására normalizálódó LDH-szint jó prognózist jelent, míg a nem normalizálódó, magas LDH-szint rossz prognózissal jár (26). A vemurafenib klinikai vizsgálatban a magas, nem normalizálódó LDH-szinttel rendelkező betegek korai elhalálozását jelentették (<90 nap), míg semmilyen más vizsgált faktor (kor, nem, stb.) nem mutatott összefüggést a korai halállal.

MEK inhibitor kezelés (hatékonyság, mellékhatás)

A trametinib Fázis III klinikai vizsgálatban 22% objektív válasz rátát és 4,8 hónap PFS_m-t ért el BRAF-mutáns, BRAF inhibitorral még nem kezelt áttétes melanoma esetén (7). További klinikai vizsgálatok tanúsága szerint a BRAF-gátló kezelés mellett kialakult progresszió esetén adott MEK inhibitor nem volt képes hatékony tumor remisszió indukcióra, BRAF inhibitorral együtt adva azonban szignifikánsan javította mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés esélyét. Fázis I/II vizsgálatokban a dabrafenib-trametinin kombináció 76% válaszrátát, 9,4 hónap PFS_m-t és 27,4 hónap OS_m-t ért el, míg a csak dabrafenibbel történő kezelés során a válaszráta 54% volt, a PFS_m 5,8 hónap, az OS_m pedig 20,2 hónap (1). Ezen eredmények, majd a Fázis III klinikai vizsgálatok adatai alapján a BRAF-mutáns metasztatikus melanoma kezelésében a BRAF és MEK inhibitor kombináció vált standarddá.

MEK-gátlókat tehát általában önállóan nem adunk, ám mellékhatás profiljukat mégis fontos ismernünk a kombinált terápia során fellépő panaszok korrekt értékelése, az esetleges dózis csökkentés vagy gyógyszer felfüggesztés megítélése szempontjából (27). A MEK inhibitorok leggyakoribb mellékhatásai szintén a bőrön jelentkeznek, így gyakran észlelünk bőrszárazságot, bőrvizketést, acneiform bőrkiütéseket (6. ábra). Ugyanakkor másodlagos bőrdaganatok kialakulásától nem kell tartanunk. Gyakori mellékhatás a hasmenés, a perifériás oedema is. Kevésbé gyakori, de annál nagyobb odafigyelést igényel a szív ejekciós frakciójának csökkenése, esetleg cardiomyopathia kialakulása, mely miatt rendszeres kardiológiai kontroll szükséges echocardiographiás vizsgálattal. Látásromlás léphet fel az esetek 15%-

ában, melyek közül a centrális serosus retinopathia fordul elő leggyakrabban, azonban szerencsére retina-véna okklúzió, retinaleválás csak nagyon ritkán jelentkezik. Thromboemboliás történéseket, súlyos vérzéseket (koponyaűri és gastrointestinalis) írtak le MEK-gátló kezelés alatt, melyek miatt különösen körültekintően kell eljárni azon betegeknél, akiknek agyi metasztázisai vannak, vagy alvadás-gátló kezelésben részesülnek. A kreatin-kináz emelkedésre külön oda kell figyelni a laboratóriumi vizsgálatok során.

BRAF és MEK inhibitor kombinált kezelés (hatékonyság, mellékhatás)

A BRAF-inhibíció kiegészítése a szignalizációs kaskád soron következő tagjának, a MEK-nek a gátlásával új távlatot nyitott a BRAF-mutációt hordozó metasztatikus melanómában szenvedő betegek terápiájában. A már törzskönyvezett gyógyszer kombinációk a dabrafenib (2x150 mg/d) plusz trametinib (1x2 mg/d) és a vemurafenib (2x960 mg/d) plusz cobimetinib (1x60 mg/d) (1, 25).

A vemurafenib-cobimetinib kezeléssel Fázis III klinikai vizsgálatban tapasztalt válaszadási ráta 70% volt, szemben a vemurafenib monoterápia esetén tapasztalt 50%-kal, emellett a PFS_m 12,3 hónap volt a kombinációs terápia mellett, míg 7,2 hónap a vemurafenib csoportban, az OS_m 22,3 hónap volt a kombinációs kezeléssel, 17,4 hónap a monoterápiával (1). Emellett a MEK inhibitor hozzáadása a kezeléshez a betegek életminőségét is javította (28).

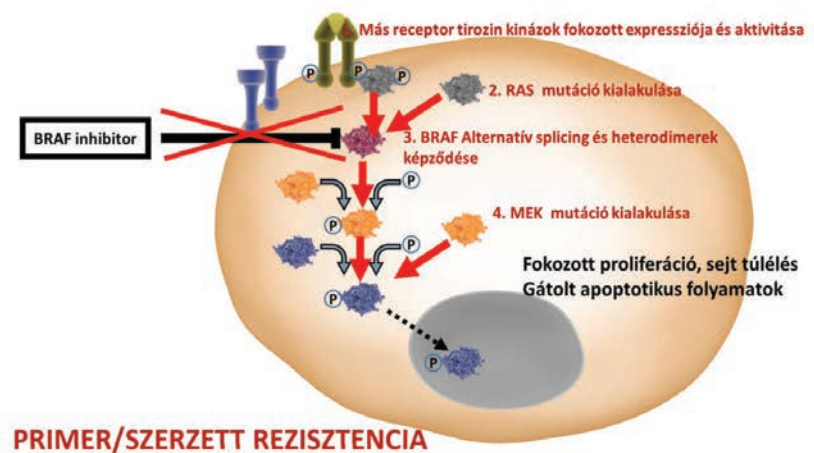
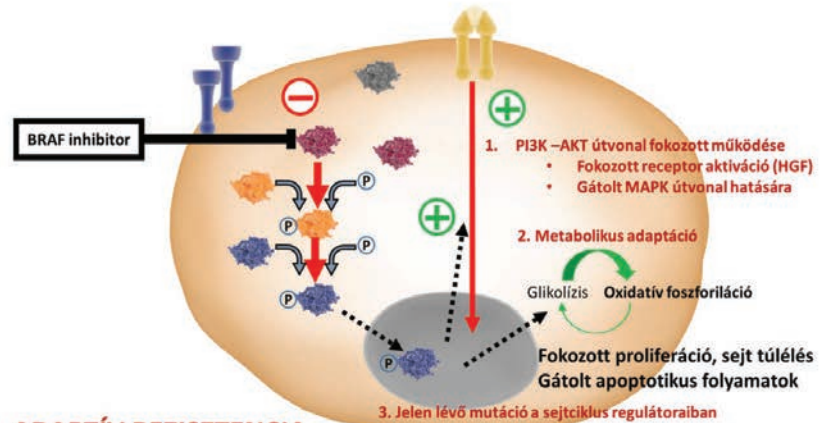


6. ábra
Cobimetinib kezelés mellett jelentkező acneiform exanthema

A dabrafenib-trametininib kezeléssel elért klinikai eredmények Fázis III vizsgálatokban nagyon hasonlóak voltak, az objektív válaszadási ráta 64-76% volt, a PFS_m 11-11,4 hónap, az OS_m 25,1 hónap (1). Később indirekt összehasonlító vizsgálatban is igazolták, hogy nincs különbség a kétfajta kombináció között sem a válaszráta, sem a PFS_m, sem pedig az OS_m tekintetében, csupán a mellékhatásokban (29).

A kombinációs kezelés során a mellékhatások előfordulási gyakorisága változik. Egyes mellékhatásoknál a 3-4-es fokozatú toxicitás incidenciája nő, de az adverz eseményekhez kötődő terápia megszakítás, dóziscsökkentés gyakoriságát összességében nem növeli a kombinációs kezelés (28). Itt is a cutan toxicitással kell leggyakrabban számolnunk, úgymint: exanthemák, bőrszárazság, pruritus, hyperkeratosis, kéz-láb szindróma, vemurafenib tartalmú kezelésnél fototoxicitás. Egyértelműen csökken a MEK gátlása révén a malignus bőrdaganatok incidenciája, így a spinocelluláris karcinóma és keratoacanthoma gyakorisága kombinált target terápia esetén (4% vemurafenib plusz cobimetininib kombinációnál vs. 18% vemurafenib monoterápiánál, illetve 3-7% dabrafenib plusz trametinib kombinációnál vs. 7-19% dabrafenib monoterápiánál). Az elsősorban MEK-gátlóhoz kötődő mellékhatások, mint a hasmenés, mely általában az 1. hónapban a legkifejezettebb, a serosus retinopathia, a bal kamra diszfunkció, emelkedett kreatináz vagy májfunkciós értékek gyakrabban fordulnak elő a kombinációs kezelésnél, mint BRAF inhibitor monoterápiánál, de általában nem rontják érdemben az életminőséget, és viszonylag ritkán vezetnek a MEK-gátló terápia megszakításához (30). A dabrafenib terápia trametinibbel kombinálva egyértelműen fokozza a pyrexia előfordulását (71% vs. 26% monoterápiánál), növelve a súlyos esetek számát is. Általában később jelentkezik és tovább tart a láz, mely megszűnése után célszerű a gyógyszereket fokozatosan visszaállítani. Gyakran kell számolnunk gyengeséggel, hányingerrel, hányással, hasmenéssel, perifériás oedema, arthralgia tüneteivel is a kombinációs kezelés során (31).

Rendszeres laboratóriumi kontroll, kardiológiai, szemészeti és természetesen bőrgyógyászati ellenőrzés mellett a mellékhatások korán felismerhetőek, a megfelelő, időben megkezdett terápiával a kombinált kezelés jól tolerálható. A beteg edukációval, az orvos és beteg, a kép-



7. ábra

BRAF-inhibitorral szemben kialakuló rezisztencia mechanizmusok
 BRAF-inhibitor kezelés elkezdése után rövid időn belül olyan sejtfolyamatok indukálódhatnak már meglévő génmutációk, a tumor mikrokörnyezetből származó faktorok (pl. HGF) vagy a MAPK-útvonallátásának következtében, melyek a melanomasejtek terápiához adaptálódását eredményezik, a BRAF-gátlás hatékonysága mérséklődik (adaptív rezisztencia). Kezdetből jelen lehetnek vagy a kezelés alatt kialakulhatnak olyan génmutációk, génexpressziós eltérések, amik a BRAF-inhibitor kezelés hatástalanságát (primer rezisztencia), illetve hatásvesztését (szerzett rezisztencia) okozzák

zett szakasszisztens és beteg közötti személyes kapcsolattartás révén a compliance növelhető. Mindezeknek köszönhetően metasztatikus melanómában szenvedő betegeinknek hosszútávon adhatjuk a BRAF- és MEK-gátló terápiát.

A BRAF és MEK inhibitor kombinációs kezeléssel az 1-, 2-, illetve 3-éves OS ráta 72-75%, 49-53%, illetve 37-

45% (25). Akárcsak a BRAF-inhibitor kezelés esetén, az LDH-szint prognosztikai szempontból lényeges. Normál kiindulási LDH-szint esetén a betegnek kétszer annyi esélye van a 3-éves túlélésre (48-56%), mint magas LDH-szint esetén (20-25%) (25). Jobb prognózist jelent az is, ha komplett remisszió (kombinációs kezelésnél 16-19%) alakul ki a kezelés hatására, ekkor a várható 2-éves túlélés 88% (1).

Agyi áttét

Mind a vemurafenib, mind a dabrafenib mutat klinikai hatékonyságot agyi áttét esetén, Fázis II klinikai vizsgálatokban a vemurafenib 18%, a dabrafenib 30,8-39,2% intracranialis válaszdási rátát ért el (32, 33). Lokális kezeléssel (pl. sztereotaxiás sugársebészet [SRS]) együtt az agyi áttétekkel járó metasztatikus betegségben a túlélés esélye akár megkétszerezhető: egy prospektív vizsgálatban SRS utáni 1-éves OS 41% volt célzott kezelésben részesülő BRAF-mutáns melanoma esetén, míg 19% volt BRAF vad típusú melanoma esetén (34). A radionecrosis elkerülése végett a szakmai ajánlás SRS előtt és után 1-1 nap, míg más radioterápiás metódusok esetén 3-3 nap gyógyszerkiagyás (21).

Gyógyszer rezisztencia

A gyógyszer rezisztencia lehet elsődleges, amikor a betegség egyáltalán nem reagál a kezelésre, vagy másodlagos, amikor egy kezdeti tumor regresszió után tapasztalható a hatásvesztés (7. ábra) (35). Létezik adaptív rezisztencia is, ami gyorsan, a terápia megkezdését követően órák alatt kialakul, és a terápia megvonás után megszűnhet, ebben az esetben van tumor-válasz, de nincs tumor-elimináció (36).

A melanomasejtekben aktív ciklin D1/ciklin-dependens kináz 4 a sejt-ciklus reguláció zavarán keresztül vezet relatív inszenzitivitáshoz, míg a szintén gyakori PTEN vesztés vagy a stroma sejtekből származó HGF (hepatocita eredetű növekedési faktor) szekréció a RAS-RAF-MEK-ERK kaszkáddal párhuzamos AKT-PI3K-útvonal fokozott működésével okozhat elsődleges rezisztenciát (37). A malignus sejtekről általánosságban ismert, hogy az anyagcsere útvonalak közül az oxidatív foszforiláció helyett a glikolízist preferálják, ami hozzájárul a tumorsejtek növekedéséhez és hypoxiás körülmények között a túléléséhez. BRAF rezisztencia egyik módja, hogy a gátolt RAF és MAPK útvonal komplex, parallel molekuláris mechanizmusokkal visszatereli a sejtek anyagcseréjét az oxidatív foszforiláció irányába, ami hozzájárul a tumorsejt adaptációhoz (38). Ezt a mechanizmust egyelőre csak melanoma sejteken figyelték meg.

A RAS-RAF-MEK-ERK-útvonal aktivitásának helyreállítása és újbóli tumor progresszió bekövetkezhet a gyakori RAS, ritkább MEK mutáció vagy a mutáns (V600E) BRAF alternatív splice-variáns kialakulásával (1). Fontos, hogy a mutáns és splice-variáns BRAF molekulákból képződő heterodimer is rezisztens. Másik lehetőség sejtfelszíni receptor tirozin-kinázok (PDGFR, IGF-1R) expressziójának fokozódása, következményes szignalizációs útvonal aktiváció, mely a BRAF-gátló terápia ellenére tumor progresszióhoz vezet (36).

A célzott gyógyszeres kezelés helye

A kombinált BRAF és MEK inhibitor kezelés a BRAFV600 mutáció pozitív metasztatikus melanoma kezelésében kulcsfontosságú. A fejlesztés, illetve klinikai vizsgálat alatt álló újabb célzott gyógyszerek hozzáadásával remélhetőleg a gyógyszer rezisztencia kialakulásának esélye még tovább csökkenthető lesz (4, 39). A célzott kezelés mellett bekövetkező progresszió után alkalmazott biológiai terápia (immunterápia) további túlélési esélyt jelent a betegnek, de hogy vajon ez az optimális egy beteg számára vagy az immunterápiát kell először adni és csak az amellet bekövetkező progresszió után célzott kezelést, ezt még klinikai vizsgálatban tesztelik. A helyes választ biztosan befolyásolják a konkrét metasztatikus betegség jellemzői (pl. tumor teher, progresszió kinetika, immunológiai státusz), valamint az alkalmazott immunterápia modalitás (anti-PD-1 monoterápia vagy kombinált immunterápia), azaz egyéniileg különbözhet. Várakozás övezi azon klinikai vizsgálatokat, ahol a célzott kezelést immunterápiára váltják még a betegség progresszió előtt, illetve ahol együtt alkalmazzák a célzott gyógyszereket az immunterápiás készítménnyel, ez utóbbi esetben nagyobb eséllyel kerül majd a klinikumba anti-PD-L1 (anti-programozott sejthalál-ligand 1) biológiai terápiával történő kombináció a kedvezőbb toxicitási profil miatt.

Összefoglalva, a célzott kezelés lehetősége igen nagy előrelépést jelentett a metasztatikus melanomával küzdő betegek terápiájában, sőt a jelenleg tapasztalt klinikai hasznánál még többet is elérhet, ha a helyét a folyó klinikai vizsgálatok még pontosabban kijelölik a terápiás palettán (1, 25).

Köszönetnyilvánítás

OTKA K120206; GINOP 2.3.2-15- 2016-00005.

IRODALOM

1. Luke J. J., Flaherty K. T., Ribas A., Long G. V.: Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017.
2. Garbe C., Peris K., Hauschild A. és mtsai.: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer* (2016) 63, 201-217.
3. da Silveira Nogueira Lima J. P., Georgieva M., Haaland B. és mtsai.: A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med* (2017) 6, 1143-1153.
4. Iams W. T., Sosman J. A., Chandra S.: Novel Targeted Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancer J* (2017) 23, 54-58.
5. Davies H., Bignell G. R., Cox C. és mtsai.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* (2002) 417, 949-954.
6. Hall R. D., Kudchadkar R. R.: BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control* (2014) 21, 221-230.
7. Grimaldi A. M., Simeone E., Festino L. és mtsai.: MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol* 2017.
8. Boespflug A., Thomas L.: Cobimetinib and vemurafenib for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2016) 17, 1005-1011.

9. *Kolch W.*: Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J* (2000) *351* 2, 289-305.
10. *von Thaler A. K., Kamenisch Y., Berneburg M.*: The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol* (2010) *19*, 81-88.
11. *Thomas N. E., Berwick M., Cordeiro-Stone M.*: Could BRAF mutations in melanocytic lesions arise from DNA damage induced by ultraviolet radiation? *J Invest Dermatol* (2006) *126*, 1693-1696.
12. *Garbe C., Abusauf S., Eigentler T. K.*: Vemurafenib. *Recent Results Cancer Res* (2014) *201*, 215-225.
13. *Poulikakos P. I., Zhang C., Bollag G. és mtsai.*: RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* (2010) *464*, 427-430.
14. *Reddy S. M., Reuben A., Wargo J. A.*: Influences of BRAF Inhibitors on the Immune Microenvironment and the Rationale for Combined Molecular and Immune Targeted Therapy. *Curr Oncol Rep* (2016) *18*, 42.
15. *Chapman P. B., Hauschild A., Sondak V. K.*: Frontline approach to metastatic BRAF-mutant melanoma diagnosis, molecular evaluation, and treatment choice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* (2014) 412-421.
16. *Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. és mtsai.*: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) *363*, 809-819.
17. *Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.*: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* (2011) *364*, 2507-2516.
18. *Hauschild A., Grob J. J., Demidov L. V. és mtsai.*: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2012) *380*, 358-365.
19. *Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P. A. és mtsai.*: Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* (2014) *15*, 436-444.
20. *Lacouture M. E., Duvic M., Hauschild A. és mtsai.*: Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* (2013) *18*, 314-322.
21. *Anker C. J., Grossmann K. F., Atkins M. B. és mtsai.*: Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2016) *95*, 632-646.
22. *Hecht M., Zimmer L., Loquai C. és mtsai.*: Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* (2015) *26*, 1238-1244.
23. *Su F., Viros A., Milagre C. és mtsai.*: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* (2012) *366*, 207-215.
24. *Zimmer L., Haydu L. E., Menzies A. M. és mtsai.*: Incidence of new primary melanomas after diagnosis of stage III and IV melanoma. *J Clin Oncol* (2014) *32*, 816-823.
25. *Queirolo P., Spagnolo F.*: BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev* (2017) *36*, 35-42.
26. *Seifert H., Fisher R., Martin-Liberal J. és mtsai.*: Prognostic markers and tumour growth kinetics in melanoma patients progressing on vemurafenib. *Melanoma Res* (2016) *26*, 138-144.
27. *Infante J. R., Fecher L. A., Falchook G. S. és mtsai.*: Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* (2012) *13*, 773-781.
28. *Larkin J., Ascierto P. A., Dreno B. és mtsai.*: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* (2014) *371*, 1867-1876.
29. *Daud A., Gill J., Kamra S. és mtsai.*: Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* (2017) *10*, 3.
30. *Welsh S. J., Corrie P. G.*: Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol* (2015) *7*, 122-136.
31. *Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.*: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2015) *386*, 444-451.
32. *McArthur G. A., Maio M., Arance A. és mtsai.*: Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* (2017) *28*, 634-641.
33. *Long G. V., Trefzer U., Davies M. A. és mtsai.*: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2012) *13*, 1087-1095.
34. *Wolf A., Zia S., Verma R. és mtsai.*: Impact on overall survival of the combination of BRAF inhibitors and stereotactic radiosurgery in patients with melanoma brain metastases. *J Neurooncol* (2016) *127*, 607-615.
35. *Mancini M., Yarden Y.*: Mutational and network level mechanisms underlying resistance to anti-cancer kinase inhibitors. *Semin Cell Dev Biol* (2016) *50*, 164-176.
36. *Hartsough E., Shao Y., Aplin A. E.*: Resistance to RAF inhibitors revisited. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 319-325.
37. *Sullivan R. J., Flaherty K. T.*: Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *European Journal of Cancer* (2013) *49*, 1297-1304.
38. *Kugel C.H., Aplin A. E.*: Adaptive resistance to RAF inhibitors in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* (2014) *27*, 1032-1038.
39. *Simeone E., Grimaldi A. M., Festino L. és mtsai.*: Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs* (2017) *31*, 51-61.

Érkezett: 2017. 07. 26.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 28.

Hazai hírek

A Semmelweis Nap alkalmából 2017. július 3-án **Dr. Kárpáti Sarolta** a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika egyetemi tanára, az egészségügy területén végzett kivételesen magas színvonalú, példaértékű szakmai munkája elismeréseként a **Semmelweis díjat** Balog Zoltán minisztertől vette át.