

Sistemsko zdravljenje napredovalega in metastatskega malignega melanoma – tarčno zdravljenje

Systemic treatment of advanced and metastatic malignant melanoma - targeted therapy

Marko Boc

Povzetek

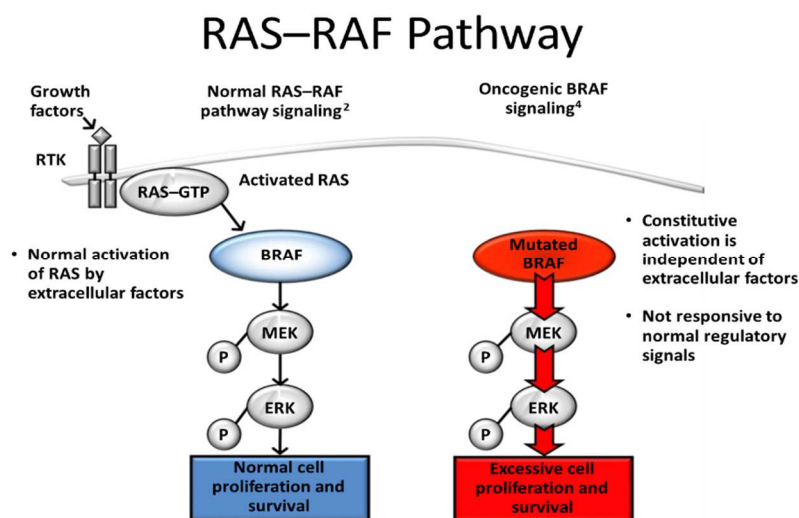
Dabrafenib, vemurafenib in encorafenib spadajo med močno potentne in učinkovite tirozin kinazne (TKI) zaviralce pri malignem melanomu z prisotno BRAFV600E mutacijo. So selektivni inhibitorji RAF kinaze tipa 1, ki predstavlja ključni del mitogen aktivirajoče protein. kinazne poti (MAPK). BRAFV600E mutacija 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

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.

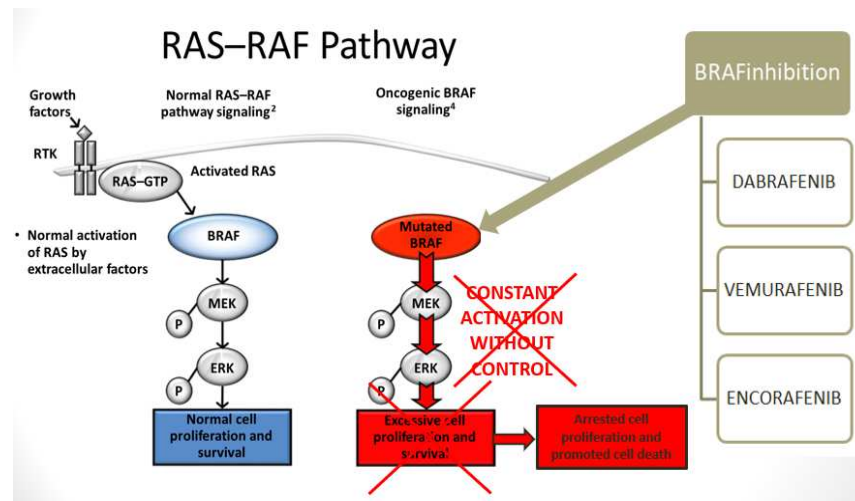
BRAF je serin-treonin specifična proteinska kinaza, ki spada v družino RAF kinaz, ki so del signalne poti MAPK (mitogen-aktivirana proteinska kinaza) (Slika 1).



Slika 1: Shema BRAF-MAPK celične poti

V normalni celici je RTK (receptor tirozin kinaze) 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 prekinitev celične proliferacije in v celično smrt (Slika 2).



Slika 2: Shema delovanja BRAF inh na MAPK celično pot

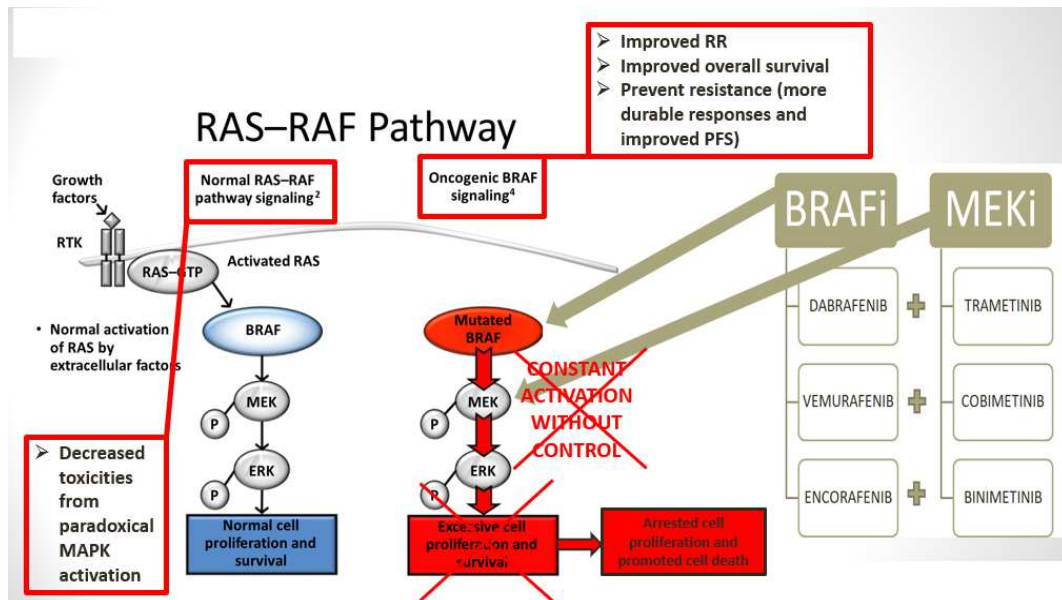
BRAF mutacija je prisotna pri cca. 50% bolnikov z malignim melanomom. Najpogostejša BRAF mutacija je BRAF^{V600E} mutacija, predstavlja več kot 90% BRAF mutacij pri bolnikih z BRAF mutiranim malignim melanomom. Poznamo še druge vrste BRAF mutacij (V600K, V600D, V600R), ki so manj pogoste a je pri njih zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji ravno tako učinkovito.

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).

Kombinirana terapija z BRAF in MEK zaviralci

Z dvojnimi BRAF in MEK zaviralnimi 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 odgovore na zdravljenje (RR), 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) (Slika 3).



Slika 3: Shema kombinirane BRAF/MEK inhibicije na MAPK celično pot

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. Podatke glede učinkovitosti različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev prikazuje tabela 1.

	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD ^[1]	Vemurafenib 960 mg BID (D1-28) + Cobimetinib 60 mg QD (D1-21) ^[2]	Encorafenib 450 mg QD + Binimetinib 45 mg BID ^[3]
N	563	247	192
ORR, %	68	70	76
CR	19	21	21
PR	49	49	55
SD	23	18	17
PD	6	7	7
DCR, %	91	93	93
Median PFS, mos	11.1	12.6	14.9
Median OS, mos	25.9	22.5	33.6

- Cross-trial comparison limited by differences in trial populations, i.e. % with LDH > ULN (DT: 34%; VC: 46%; EB: 29%)

Tabela 1: Primerjava učinkovitosti različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev

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 odstope očesne mrežnice. Najpogostejše NU različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev prikazuje tabela 2.

Toxicity, % all/ % Gr ≥ 3	COMBI-D ^[1]	COMBI-V ^[2]	co-BRIM ^[3]	COLUMBUS ^[4]
	Dabrafenib Trametinib	Dabrafenib Trametinib	Vemurafenib Cobimetinib	Encorafenib Binimetinib
Pyrexia	63/5	53/4	26/2	20/4
Photosensitivity	--	4/0	28/2	4/0.5
Nausea	40/1	35/< 1	40/1	44/2
Arthralgia	28/1	24/1	32/2	29/1
Increased ALT	15/4	--	23/11	13/6 ^[5]
Hyperkeratosis	6/0	4/0	10/0	15/0.5
Hand-foot	6/<1	4/0	--	7/0
cuSCC	3/3	1/1	2/2	4/0
Decreased EF	4/1	8/4	8/1	8/2

Tabela 2: NU različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev

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 prognostičnim značilnostmi 5-letno celokupno preživetje znaša 34% in 5-letno preživetje brez napredovanja bolezni 19%.

Tudi pri kombinaciji vemurafeniba in cobimetniba (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%.

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 controle 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.

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.

Literatura:

1. Flaherty KT, et al. *New Strategies in Metastatic Melanoma: Oncogene-Defined Taxonomy Leads to Therapeutic Advances*. Clin Cancer Res 2011;17:4922–4928.
2. Lovly et al. *Routine Multiplex Mutational Profiling of Melanomas Enables Enrollment in Genotype-Driven Therapeutic Trials*. PLoS One. 2012; 7(4): e35309.
3. 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.
4. Robert C, et al. *Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma*. N Engl J Med. 2019;381(7):626-636.
5. 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
6. 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.
7. Larkin J, et al. *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*. N Engl J Med. 2014;371(20):1867-1876.
8. 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