

Vemurafenib (Zelboraf) a melanóma terápiájában

Liskay Gabriella

Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, Budapest

Folyamatosan növekvő incidenciája ellenére az előrehaladott melanóma kezelésében évtizedekig nem állt rendelkezésre a túlélést meghosszabbító gyógyszer. Az utóbbi években exponenciálisan felgyorsult fejlődés következtében a melanóma kialakulásának immunológiai és molekuláris patológiai háttere számos fontos részletében ismertté vált. Klinikai tanulmányokat követően 2011-ben az FDA, 2012-ben pedig az EMA is befogadta az első, túlélést meghosszabbító célzott terápiás gyógyszert, a mutáns BRAF-kináz-inhibítort, a vemurafenibet. Fázis III vizsgálatban a gyógyszert szedőknél a halálozás rizikója 63%-os, a progresszió vagy halál bekövetkeztének esélye 74%-os csökkenést mutatott a standard dakarbazinnal szemben. A hatékonyságot jól mutatta az, hogy az objektív válasz 48% volt a dakarbazin 5%-ával szemben. Bár specifikus mellékhatásai jól tolerálhatók, másodlagos bőrdaganatok kialakulásával is számolni kell. A fenti eredmények ellenére nagy arányban alakul ki rezisztencia, ezért kiterjedt kutatások folynak a rezisztencia okainak feltérképezésére, új gyógyszerek és gyógyszer-kombinációk felfedezésére és bevezetésére. Magyar Onkológia 57:110-113, 2013

Kulcsszavak: melanóma, célzott terápia, vemurafenib, BRAF

The incidence of malignant melanoma is continuously rising, but the therapy of advanced melanoma remains insufficient. Advances in the understanding of the immunological and genetical background resulted in the development of a new target therapeutic agent, vemurafenib (Zelboraf) accepted by the FDA in 2011 and by the EMA in 2012. Vemurafenib improved the overall and progression-free survival of untreated melanoma with the mutation BRAF V600E. In a phase III study vemurafenib was associated with a 63% reduction in the risk of deaths compared with dacarbazine and of 74% in the risk of either death or disease progression. Objective response was 48% in the vemurafenib and 5% in the dacarbazine arm. Vemurafenib has special side effects, surprisingly even secondary skin tumors. Additional research is needed to understand the mechanism of drug resistance and to find new targeted therapeutic agents and combinations.

Liskay G. Vemurafenib (Zelboraf) in the therapy of melanoma. Hungarian Oncology 57:110-113, 2013

Keywords: melanoma, target therapy, vemurafenib, BRAF

Levelezési cím: Liskay Gabriella, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. Tel.: 224-8600, fax: 224-8620, e-mail: liskay@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2013. március 2. • Elfogadva: 2013. május 14.

BEVEZETÉS

Bár a melanóma folyamatosan növekvő incidenciájával a mortalitás növekedése nem párhuzamos, az USA-ban évente mintegy 9000, Magyarországon 3-400 beteg halálával számolhatunk a betegség disszeminációja következtében (1). Az előrehaladott melanóma terápiájában az FDA által 1975-ben befogadott dakarbazin (DTIC) 2011-ig a legfontosabb gyógyszer volt. A DTIC kemoterápiára adott válasz 10-15%, azonban sem a tünetmentes, sem a teljes túlélést nem hosszabbítja meg (2). Különböző kemoterápiás kombinációk, illetve a kemo-immunterápia (citokineekkel) a válaszadási arányt 40% körülre emelik, de nem növelik a túlélést. Az utóbbi években exponenciálisan felgyorsult fejlődés következtében a melanóma kialakulásának immunológiai és molekuláris patológiai háttere számos fontos részletében ismertté vált, amit ezen szám több közleménye is bemutat (Rásó és munkatársai, illetve Ladányi és munkatársai).

Primer bőrmelanóma esetében a klinikopatológiai kategóriákban a különböző klinikai képhez jól definiálható szövettani forma tartozik. Bár a melanóma prognózisát meghatározó paraméterek közé 30946 I-II. és III., 7972 IV. stádiumú melanómában szenvedő beteg adatait felhasználva a 2009-es AJCC staging (3) a klinikopatológiai formákat nem sorolja be, de az ismert, hogy a prognózist alapvetően befolyásoló daganatvastagság és exulceráció kialakulásának dinamikája a különböző klinikopatológiai formáknál más és más. Egyre többet tudunk a melanóma kialakulásának molekuláris hátteréről, ezáltal a klinikumban megfigyeltek lehetséges magyarázatáról is. Az új ismeretek nemcsak a pontos diagnosztikát, hanem a melanóma régóta várt hatásos, túlélést meghosszabbító terápiáját is elősegíthetik.

A MELANÓMA KIALAKULÁSÁNAK MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSA, A LEGGYAKORIBB MUTÁCIÓK

A melanóma különböző jelátviteli utak komplex egymásra hatásának következtében alakul ki (1. táblázat). A legfontosabb a RAS-RAF-MEK-ERK útvonal (4). Működése során a sejt felszíni receptorokkal kapcsolatot teremtő molekulák aktiválják a RAS fehérjét (melanómában csaknem mindig az NRAS-t). Ez a RAF foszforilációját hozza létre, majd a MEK és ERK aktivációja következik be, további szubsztátokon keresztül géntranszkripciót idéz elő és aktiválja a sejtproliferációt. Az aktivált RAS a PI3K (foszfoinozitid-3-kináz) útvonalon az AKT protein aktivációjával, a sejtciklus progressziójának, a túlélésnek és metabolizmusnak befolyásolásával is hatást fejthet ki. Az NRAS-mutáció 15-30%-ban észlelhető bőrmelanómában (5).

1. táblázat. A melanóma célzott terápiájának lehetséges módjai

	Fehérje	Gátlószer
Növekedésifaktor-receptor	KIT	imatinib, sunitinib, nilotinib, dasatinib
Jelpálya-1 (mitogén)	RAS	lonafanib, tibifanib, salirasib
	BRAF	vemurafenib, GSK2118436, XL281, RAF265
	MEK1/2	AZD6244, GSK11202212, PDO325901, AZD8330, GDC0973, TAK733, AS703026, R04987655, R05126766
Jelpálya-2 (túlélés)	PI3K	–
	AKT	–
	mTOR	rapamycin, temsirolimus, everolimus
	BCL2	oblimersen, obatoclax
Génexpresszió-szabályozók	DNMT	decitabine
	HDAC	vorinostat

A BRAF gén mutációjának következményeképpen valin-glutaminsav szubsztitúció jön létre a kináz doménben (V600E), bár egyéb mutációk is előfordulhatnak (V600K, V600R stb.). A mutáns BRAF-kináz aktivitása 800-szor nagyobb, mint a vad típusúé. BRAF-mutáció jelenléte az összes melanóma 40-60%-ában mutatható ki, a mutáció intermittáló napfény-expozíciónak kitett bőrtülről kiinduló melanómánál gyakoribb. Kumulatív napfény-expozícióval összefüggő melanómában a BRAF mellett a KIT mutációja is felelős lehet a tumor kialakulásáért (17%). KIT-mutáció mukózális melanómában 21%-ban, akrális melanómában 11%-ban jelentkezik (5). Az összes melanóma 5%-át képező, uveából kiinduló forma mind kórlefolyásában – ahol elsődlegesen mintegy 90%-ban a májban alakul ki áttét –, mind molekuláris patológiai hátterében különbözik a cutan melanómától. Uveális melanómában a G-proteint kódoló GNAQ gén, valamint a G-protein α alegységét kódoló GNA11 gén mutációja áll fenn mintegy 80%-ban. A microphthalmia-asszociált transzkripciós faktor (MITF) a melanocortinreceptorhoz kapcsolt jelpálya révén, ciklikus AMP kialakulásán keresztül aktiválódik. Ennek következtében a melanintermelésben, fontos proteinek termelése következik be. Bőrmelanómában az MITF amplifikációja rosszabb túléléssel jár (6).

A melanómák mintegy 10%-ában családi halmozódás figyelhető meg. Erős családi halmozódást jelent, ha három vagy több első fokú hozzátartozónál melanóma szerepel az anamnézisben. Familiáris melanómában a CDKN2A csírasejtes génmutációja, kisebb arányban a CDK4 mutációja mutatható ki, az esetek mintegy 50%-ában.

VEMURAFENIB- (ZELBORAF) TERÁPIA

Melanómában a BRAF-kináz mutációja jelenlegi ismereteink szerint a legfontosabb molekuláris eltérés, amit a törzskönyvezett, mutáns BRAF-gátló Zelboraf-terápia klinikai hatékonysága is bizonyít. A gyógyszer fázis I-II, majd III klinikai vizsgálatok alapján (7, 8) 2011-ben az FDA, 2012-ben pedig az Európai Gyógyszerbizottság is törzskönyvezte BRAF V600E-mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metasztatikus melanóma kezelésében (9).

Fázis III vizsgálatban 12 ország 104 centrumában 675 előzetesen nem kezelt, BRAF V600E-mutációt hordozó metasztatikus melanómás betegnél hasonlították össze a vemurafenib és a dakarbazin hatását a teljes és a progressziómentes túlélésre (7). Másodlagos végpont volt a terápiás válasz, annak időtartama és a gyógyszer biztonságossága. A vizsgálat a halálozás rizikójának 63%-os ($p < 0,0001$), a progresszió vagy halál bekövetkezése esélyének 74%-os csökkenését ($p < 0,0001$) mutatta ki. A vemurafenib karban az objektív válasz 48% volt, szemben a dakarbazin kar 5%-os arányával ($p < 0,0001$). A dakarbazin karban észlelt alacsony objektív választ azzal magyarázták, hogy a BRAF-mutációt hordozó metasztatikus melanóma kevésbé reagált kemoterápiára, mint a vad típusú. Alcsoportvizsgálatokban az eredmények függetlennek bizonyultak a betegek korától, nemétől, ECOG performance státuszuktól, a tumor stádiumától, valamint attól, hogy a betegek a Föld mely régiójában éltek. 118 beteg halálát követően interim analízis során az adatokat és biztonságosságot ellenőrző bizottság a vemurafenib kar statisztikailag igazolható teljes és progressziómentes túlélési előnyére való tekintettel engedélyezte, hogy a betegek a dakarbazin karból a vemurafenib karba kerülhessenek át. A 2012-es ASCO-n közölt 12,5 hónapos utánkövetés alapján a Zelboraf-kezelés szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést (mPFS: 6,9 hónap) és szintén szignifikánsan magasabb (ORR: 57%) objektív válaszarányt biztosít a dakarbazinkezeléshez képest (10).

MELLÉKHATÁSOK

A vemurafenib jól tolerálható, de speciális mellékhatásokkal járó célzott terápiás gyógyszer. A betegek hosszú ideig szedik, ezért fontos a mellékhatások professzionális diagnózisa és terápiája, annak érdekében, hogy a beteg életmi-

nősege megfelelő szinten tartható legyen, minél ritkábban kerüljön sor dózismódosításra és a terápia felfüggesztésére. Ebben az orvosnak, az egészségügyi szakszemélyzetnek és a betegnek is fontos szerepe van. A BRIM-3 fázis III vizsgálatban meglehetősen magas százalékban, a betegek 38%-ában került sor dózismódosításra vagy a terápia felfüggesztésére (2. táblázat) (11). A legfontosabb mellékhatások közé tartozik a fotoszenzibilitás, ami a betegek mintegy 30%-ában jelentkezik. Fényvédelemmel, fényvédő krémekkel, ruházattal kialakulása megelőzhető vagy súlyossága csökkenthető.

A másodlagos bőrtumorok (11) (planocellularis carcinoma és keratoacanthoma) kialakulása a vad BRAF-ot tartalmazó hámsejtekben a BRAF-kináz-inhibitor hatására bekövetkező kóros jelátviteli út aktivációjával magyarázható. Fontos megfigyelés, hogy ezek a daganatok gyakran hordoznak mutáns RAS gént. Kialakulásuk nem előzhető meg, de helyi érzéstelenítésben végrehajtott egyszerű sebészeti beavatkozással jól gyógyíthatók, hasonlóképpen a benignus elváltozásokhoz (szoláris és szeborreás keratózis, papilloma). Néhány esetben szekunder melanóma kialakulásáról is beszámoltak vemurafenibkezelés alatt. Fontos a betegek bőrének rendszeres vizsgálata.

2. táblázat. Dózismódosítás vemurafenibterápiában

Grade (CTCAE)	Ajánlott vemurafenibdózis-módosítás
Grade 1 vagy Grade 2 (tolerálható)	Folyamatos vemurafenibadagolás 960 mg dózisban naponta kétszer
Grade 2 (nem tolerálható) vagy Grade 3	Első megjelenés
	A terápia szüneteltetése Grade 0-1 fokozat eléréséig; a dózis folytatása 720 mg adagolásával naponta kétszer
	Második megjelenés
Grade 4	A terápia szüneteltetése Grade 0-1 fokozat eléréséig; a dózis folytatása 480 mg adagolásával naponta kétszer
	Harmadik megjelenés
Grade 4	A terápia tartós felfüggesztése
	Első megjelenés
Grade 4	A terápia tartós szüneteltetése vagy felfüggesztése Grade 0-1 eléréséig; az adagolás folytatása 480 mg dózisban naponta kétszer
	Második megjelenés
Grade 4	A terápia tartós felfüggesztése
	A terápia tartós felfüggesztése

A nemkívánatos események osztályozása a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) alapján történik (National Cancer Institute 2012)

A BRIM-3 vizsgálatban (7) bőrpír és bőrképződés a betegek 36%-ában fordult elő, ami semleges kenőcsökkel, lokális szteroidokkal és antihisztamin-kezeléssel általában jelentősen javítható. Arthralgia a betegek mintegy felében, a terápia bármely szakaszában felléphet, ritkán ér el súlyos fokozatot. A száraz bőr a terápia teljes időtartamában kedvezőtlenül érinti az életminőséget, ezért fontos a megfelelő helyi kezelés és a betegoktatás.

Egyéb mellékhatások, alopecia, gyengeség, rossz közérzet, hányinger, diarrhoe, laboratóriumi eltérések más onkológiai gyógyszerek mellékhatásai között is szerepelnek. A QT-szakasz megnyúlásának lehetősége rendszeres EKG-monitorizálást ír elő.

MEGBESZÉLÉS

A célzott terápia 1999-ben került bevezetésre HER-2-pozitív emlőrákban (Herceptin), amit mieloid leukémiában az ABL-gátló imatinib követett. A molekulárisan célzott kezelés az utóbbi évtizedben a legtöbb szolid daganat terápiájának részévé vált. Ugyanakkor melanóma esetében csaknem 40 éve a dakarbazin kemoterápiás kezelés az előrehaladott betegség legfontosabb gyógyszere. Annak köszönhetően, hogy a melanóma patomechanizmusában számos jelátviteli út, mutáció és immunológiai jellemző került leírásra az utóbbi években, 2011-ben nagy áttörésként az FDA az ipilimumab immunterápiát és a vemurafenib célzott terápia szert is befogadta, mindkét gyógyszer statisztikailag igazolhatóan meghosszabbította a betegek túlélését.

Bár számos klinikai tanulmány folyik egyéb terápia szerek hatékonyságának vizsgálatára melanóma malignumban (12), jelenleg a vemurafenib az egyetlen törzskönyvezett molekulárisan célzott terápia, ami a betegek többségénél objektív választ eredményez és szignifikánsan meghosszabbítja a túlélést. Mellékhatásai speciálisak, kezelésük szakértelmet igényel. Hosszú távú követéses vizsgálatok folyamatban vannak. Mint egyéb onkológiai kezelési modalitásoknál, a gyógyszer esetében is a kutatások középpontjában áll a gyógyszeresedés megkezdése után bizonyos idővel kialakuló rezisztencia (13, 14). A daganatellenes szerekre kialakuló rezisztencia komplex mechanizmuson keresztül fejlődik ki, modifikálódhatnak a megcélzott proteinek, redundáns (bypass) jelátviteli utak aktiválódhatnak, a sejtek túlélését befolyásoló útvonalak indukciója következhet be. Az onkogéninhibitor terápia általában a jelátviteli út reaktivációjával fejlődik ki a rezisztencia, sokkal inkább, mint új jelátviteli utak aktivációjával. A target onkogén vonatkozásában addicionális génmutáció és upstream mutáció is kifejlődhet. A rezisztencia vizsgálata igen fontos területe a kutatásnak, hiszen azt célozza, hogy új gyógyszerek és új kombinációk kerül-

jenek bevezetésre a terápiában, elősegítve a betegek hosszabb túlélését vagy gyógyulását.

Az első célzott terápia szer, a vemurafenib már jelenleg is túlélést meghosszabbító, a klinikai gyakorlatban szereplő gyógyszer (15, 16) melanómában. A terápia túlélést meghosszabbító hatása a későbbiekben gyógyszer-kombinációk alkalmazásával – az eddigi klinikai tanulmányok eredményeinek alapján – növekedni fog, a molekuláris biológia és immunológia fejlődése pedig további új gyógyszerek megjelenését eredményezheti melanómában is.

IRODALOM

1. Gilde K, Plótár V, Remenár É, et al. Melanoma malignum. In: Az onkológia alapjai. Ed. Kásler M. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2011
2. Liszkay G, Ladányi A, Kotlán B, et al. A melanoma malignum diagnosztikája és terápiája napjainkban. *Onkológia* 2:230–233, 2012
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27:6199–6206, 2009
4. Kopper L, Tímár J. A sejtek működésének szabályozása. In: Molekuláris onkológia. Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp. 22–23
5. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, et al. Melanoma: new insights and new therapies. *J Invest Dermatol* 132:854–863, 2012
6. Soon CW, Algazi AP, Cha EN, et al. New horizons in melanoma treatment: targeting molecular pathways. *Ochsner J* 10:93–98, 2010
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507–2516, 2011
8. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:809–819, 2010
9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 30(Suppl): abstr. 8502, 2012
10. da Rocha Dias S, Salmonson T, van Zwieten-Boot B, et al. The European Medicines Agency review of vemurafenib (Zelboraf®) for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: Summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Eur J Cancer* 49:1654–1661, 2013
11. Edmonds K, Burton J, Gittins A, et al. Managing the side effects of vemurafenib therapy. *Cancer Nursing Practice* 11:14–21, 2012
12. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 367:1694–1703, 2012
13. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature* 494:251–255, 2013
14. Wagle N, Emery C, Berger MF, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 29:3085–3096, 2011
15. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *Eur J Cancer* 48:2375–2390, 2012
16. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol* 14:e60–69, 2013