

BRAF-MEK gátló terápiával elért eredményeink 118, metasztatikus melanómában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben

CZIRBESZ KATA^{1,2}, PÁNCZÉL GITTA^{1,2}, BARANYAI FANNI^{1,2}, KISPÁL MIHÁLY^{1,2}, TÓTH ERIKA^{2,3}, BŐCS KATALIN^{2,4}, BALATONI TÍMEA^{1,2}, FRÖHLICH GEORGINA^{2,5}, LISZKAY GABRIELLA^{1,2}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Onkodermatológiai Osztály, ²Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, ³Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, ⁴Onkológiai Képző és Invazív Diagnosztikai Központ, ⁵Sugárterápiás Központ, Budapest

A munkát a Tématerületi Kiválósági Program (TKP2021-EGA-44) Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (NLP-17) támogatta

Levelezési cím:

Dr. Czirbesz Kata, Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,
e-mail: czirbikatu@gmail.com, tel.: +36-1-224-8600

Közlésre érkezett:

2022. május 13.

Elfogadva:

2022. május 28.

A BRAF-MEK gátló terápia felfedezésével a BRAF-mutációt hordozó metasztatikus betegség kezelésében is megjelent a túlélést meghosszabbító célzott terápia. 2015 és 2018 között dabrafenib+trametinib (D+T) terápiát 80 betegnél, vemurafenib+kobimetinib (V+C) terápiát 38 betegnél alkalmaztunk. Vizsgálatunk célja az ORR (objektív terápiás válaszarány), PFS (progressziómentes túlélés), OS (teljes túlélés) megállapítása, valamint a mellékhatások feltérképezése volt. A medián követési idő a D+T terápiában részesülő csoportban 12 hónap, a V+C terápiában részesülő csoportban 18 hónap volt. Objektív választ D+T terápia esetén a betegek 82%-ában, V+C terápia esetén a betegek 76%-ában észleltünk. V+C terápiával a medián PFS 8 hónapnak, a medián OS 18 hónapnak bizonyult. D+T terápiával a medián PFS 8,5 hónap, a medián OS 12 hónap volt. V+C kezelésnél Grade 3-4 fokozatú mellékhatások 34%-ban, D+T kezelésnél pedig 10%-ban léptek fel. A BRAF-MEK gátló kezelés hatékonyan bizonyult BRAF-pozitív melanómában tolerálható, a kétféle kombinációban különböző mellékhatásprofil mellett. *Magy Onkol* 66:110-117, 2022

Kulcsszavak: melanóma terápiája, BRAF-mutáció, BRAF-MEK gátló, túlélés

We investigated the efficacy and safety of vemurafenib+cobimetinib (V+C) and dabrafenib+trametinib (D+T) based on real-life data. From 2015 and 2018 we have selected 118 BRAF-mutated metastatic melanoma patients, treated with V+C and D+T in our institute. We retrospectively analyzed the overall response rate (ORR), the progression-free survival (PFS), the overall survival (OS) and the adverse events of the therapies. The median follow-up time was 18 months (3-43) with V+C and 12 months (3-43) with D+T. The median PFS was 8 months in the V+C and 8.5 months in the D+T group. Median OS was 18 months in V+C group and 12 months with D+T. The ORR was revealed to be 82% in D+T group and 76% in V+C group. Each combination displayed a slightly different safety profile. In our retrospective analysis both BRAF-MEK inhibitor combination therapies showed favorable efficacy with a slightly different spectrum of toxicity profile.

*Czirbesz K, Pánczél G, Baranyai F, Kispál M, Tóth E, Bőcs K, Balatoni T, Fröhlich G, Liszkay G. BRAF-MEK inhibitor therapy in melanoma. *Magy Onkol* 66:110-117, 2022*

Keywords: BRAF mutation, melanoma therapy, BRAF-MEK inhibitor, survival

BEVEZETÉS

A malignus melanóma incidenciája a fehér bőrű populációban az elmúlt évtizedekben folyamatosan növekvő tendenciát mutat. Magyarországon 2018-ban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2778 új esetet diagnosztizáltak (1). A betegek átlagéletkora a hatodik évtizedre esik, azonban az utóbbi évtizedben növekvő tendenciát észlelhetünk a fiatalabb betegpopulációban, ahol az egyik leggyakoribb daganat a melanóma. Magas metasztázáló hajlama miatt, bár az összes bőrdaganat kevesebb mint 5%-át teszi ki, a bőrdaganatok okozta halálozás mintegy 90%-áért felelős (2). Újabb hazai tanulmány alapján, a melanóma incidenciájának csökkenése a korai diagnosztika eredményeképpen, valamint a tumor molekuláris patológiai hátterének felismerésével a célzott, valamint az immunterápiák bevezetésével az elmúlt években a mortalitási mutatók lassú csökkenő tendenciája is észlelhető (3).

A melanóma molekuláris patológiai hátterének megismerésével bebizonyosodott, hogy molekulárisan is különböző csoportok állíthatók fel; jelenleg BRAF, NRAS, NF1 (neurofibromin-1) és hármas vad típusú molekuláris kategóriák különböztethetők meg (Cancer Genom Atlas Network).

A terápiában legfontosabb szerepe a BRAF-mutációnak van. A daganatsejtek proliferációjában, az apoptózisra való rezisztencia kialakulásában a RAS-RAF mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) intracelluláris jelátviteli kaszkád játszik kiemelt szerepet. Onkogén BRAF esetén kontrollálatlan sejtosztódás alakul ki a sejten, hiszen az apoptózisra, sejtdifferenciációra és sejtproliferációra való hatásuk megváltozik. A BRAF gén V600 szomatikus missense mutációja (90% V600E, 8% V600K) a RAS-RAF jelátviteli út extracelluláris faktoroktól független konstitutív aktivációját idézi elő, mely nagymértékű sejtproliferációhoz, illetve az apoptózisra való rezisztenciához, HIF-1 α , VEGF MEK-dependens aktivációján keresztül a tumor angiogenezisének aktiválásához, valamint a szöveti invázió fokozásához (migrációban szerepet játszó proteinek upregulációjával, IL-8, illetve integrinek által) vezet. Az onkogén BRAF a betegek 40–60%-ában van jelen, leggyakrabban kután melanómában, ritkábban, 15–20%-ban előfordulhat akrolentiginózus melanómában, illetve igen ritkán, 0–0,9%-ban nyálkahártya-melanómában is. Uveális melanómában a BRAF-mutáció nincs jelen. BRAF-mutáció azonban egyéb tumorokban is megjelenhet, például papilláris pajzsmirigyrákokban 40%-ban, szerózus ováriumtumorokban 30%-ban, kolorektális rákoknál 10%-ban, prosztatatumoroknál 10%-ban, hajjas-sejtes leukémiában, valamint Langerhans-sejtes hisztiocitózis esetén 40–70%-ban (4–7).

Az elmúlt évtizedben az innovatív terápiák az előrehaladott melanómában szenvedő betegek túlélését szignifikánsan meghosszabbították. 2011-ben a BRAF gén V600 szomatikus missense mutációjának megismerésével az FDA, majd 2012-ben az EMA által törzskönyvezésre került az első BRAF-kináz-inhibitor, a vemurafenib, BRAF V600 mutációt hordozó, metasztázikus melanóma kezelésében. 2013-ban a BREAK-2,

illetve BREAK-3 klinikai vizsgálatok eredményei alapján újabb BRAF-kináz-inhibitor, a dabrafenib került az FDA, majd az EMA által befogadásra. Bár a BRAF-inhibitor-monoterápiák mintegy kilencszeresére növelték az objektív választ a kemoterápiához képest, a terápia hatékonyságának időtartama átlagosan 6 hónap volt. A daganatsejtekben bypass jelátviteli utak aktiválódásával és a túlélési mechanizmusai indukálásával, medián 6 hónap BRAF-gátló-monoterápiát követően rezisztencia és tumorprogresszió következik be. A mechanizmus hátterében elsősorban a MAPK útvonal reaktivációja áll, így a daganatsejten szerzett rezisztencia alakul ki, de egyéb jelátviteli utak aktivációja is szerepet játszhat.

A rezisztencia késleltetése céljából a BRAF- és MEK-inhibitor-terápia bizonyult hatékonynak, ami 2015-ben törzskönyvezésre került. Két kombináció, a vemurafenib+kobimetinib és a dabrafenib+trametinib vált elérhetővé Magyarországon a BRAF-pozitív metasztázikus melanómában szenvedő betegek részére, eredményes klinikai vizsgálatokat követően. Tanulmányunkban az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztályán kezelt, célzott terápiában részesült betegeink „real-life” túlélési adatait, valamint mellékhatásprofiljukat összegezzük a szakirodalmi adatokkal összevetve.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Retrospektív vizsgálatunkban 2015 novembere és 2018 decembere között az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztályán, 118 BRAF-mutációt hordozó, diszszeminált melanómában szenvedő betegnél alkalmazott onkogén BRAF-kináz-gátló vemurafenib (Zelboraf), dabrafenib (Tafinlar), valamint MEK-gátló kobimetinib (Cotellic), trametinib (Mekinist) terápiával szerzett klinikai tapasztalatainkat összegeztük. 38 betegünk vemurafenib+kobimetinib, 80 betegünk dabrafenib+trametinib kombinációs célzott terápiában részesült. 39 betegnél a terápia kezdetekor cerebrális metasztázis is jelen volt (33%) a disszemináció részeként, ezen esetekben a klinikai vizsgálatok eredményeinek megfelelően Tafinlar-Mekinist terápiát választottuk.

A 18 év feletti betegek stádiuma TNM-klasszifikáció alapján, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. verziójának irányelvei alapján került meghatározásra, a vizsgált betegcsoportban IIIc vagy IV-es stádiumú (M1a, M1b vagy M1c) irrezekábilis metasztázisuk volt (8). A betegadatokban értékelésre került az életkor, nem, performance-státusz (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), Breslow tumorvastagság, exulceráció, a szérum tejsav-dehidrogenáz-szintje (LDH) a terápia kezdetekor, hányadvonalban alkalmaztuk a terápiát (első vagy másodvonal). A betegek folyamatosan részesültek BRAF-MEK gátló kezelésben, 38 betegünk (32%) vemurafenib+kobimetinib terápiában az alkalmazási előirat alapján, napi 2-szer 960 mg dózisban vemurafenib (2 \times 4 tableta) plusz 21 napig 1-szer 3 tableta, napi 60 mg dózisban kobimetinibterápiát kapott, majd 7 nap szünetet következett a kobimetinib szedésében. A terápiát tolerálhatatlan toxicitásig vagy a betegség progressziójáig

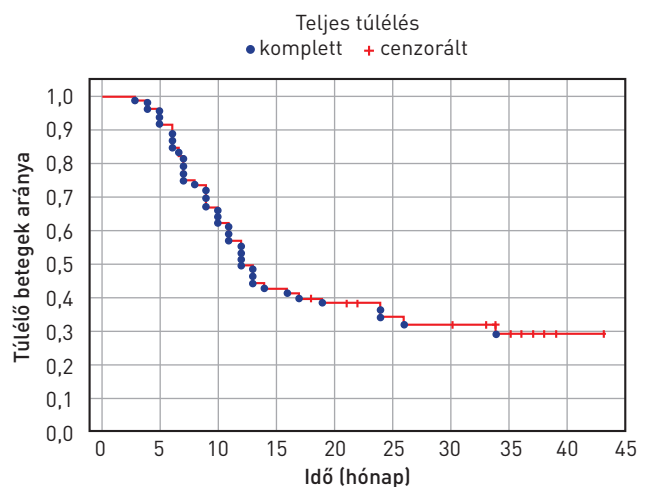
kapták. 80 betegünk (68%) dabrafenib+trametinib terápiában részesült az alkalmazási előírat alapján, napi 2-szer 150 mg dózisban dabrafenib (2x2 tableta) plusz folyamatosan napi 1x2 mg trametinibterápiát kaptak, tolerálhatatlan toxicitásig vagy a betegség progressziójáig.

A dabrafenib+trametinib csoportban 39 betegnél cerebrális metasztázis volt jelen (48%) a terápia kezdetekor. Betegeinket 4 hetente kontrolláltuk osztályunkon, az ambuláns vizit alkalmával minden alkalommal fizikális, bőrgyógyászati, laborvizsgálatot (vérkép, nagyrutin, máj-, vesefunkció, ionok, LDH, vizeletvizsgálat) végeztünk. A terápia megkezdése előtt, valamint 3 havonta kardiológiai és szemészeti vizsgálat történt; csökkent ejekciós frakció és QTc-megnyúlás, illetve szemészeti vizsgálat a szerózus retinopátia vagy retinavéna-okklúzió kizárása céljából. A mellékhatásokat minden vizit alkalmával monitorizáltuk, fennállás esetén rögzítettük, a National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03 verziója alapján történt az erősségi fokozat meghatározása (Grade) (9). Képkötő vizsgálatok, koponya-nyak-mellkas-has-kismedence CT, illetve cerebrális metasztázis esetén koponya-MR a terápia megkezdésekor, valamint azt követően 12 hetente készültek. A tumorkontroll értékelése a RECIST 1.1 verzió-nak megfelelően történt (8). Terápiamegszakítást, illetve dózismodifikációt az alkalmazási előíratok alapján, Grade 3 vagy magasabb fokozatú, a gyógyszerrel összefüggő toxikus mellékhatásnál végeztünk. Amennyiben mellékhatás jelentkezett, felfüggesztettük a kezelést, míg a mellékhatás Grade 1 vagy 0 fokozatra nem csökkent. Ezt követően a terápiát 1-es szintű (75%) dóziscsökkentéssel vemurafenib esetén (2x720 mg) kapta vissza a beteg, dabrafenib esetén (2x100 mg), kobimetinibnél 1x40 mg, trametinibnél 1,5 mg. A mellékhatás ismételt jelentkezésekor 2-es szintű (50%) dózismodifikáció történt.

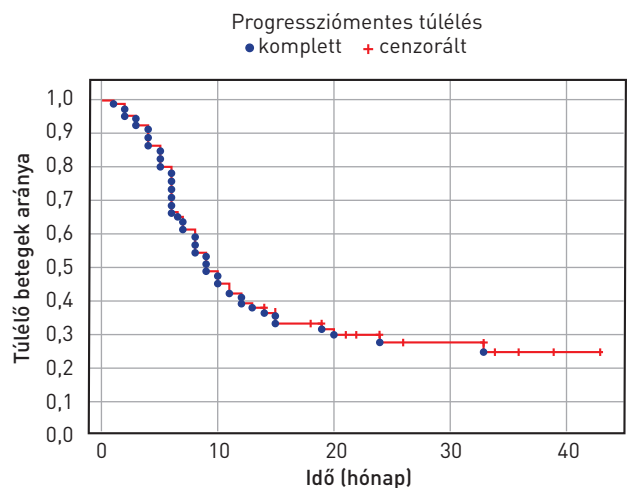
Vizsgálatunk célja a progressziómentes (PFS), teljes túlélés (OS), objektív tumorválasz (ORR) megállapítása, illetve a mellékhatások felmérése volt. Tumorkontroll, terápiás válasz értékelése a RECIST 1.1 verzió-nak megfelelően történt, komplett (CR), parciális regresszióként (PR), stabil (SD) vagy progresszív betegségként (PD) értékeltük. Az objektív válaszarányt (ORR) a parciális és komplett remissziót elért betegek százalékos arányának összegzésével kaptuk, a betegségkontroll-rátát (DCR) pedig a stabil betegséget elérő, a parciális, valamint komplett remisszióba kerülő betegek százalékos értékének összegzéséből kaptuk (10).

A mutációanalízist cobas® BRAF V600 teszttel végeztük az Országos Onkológiai Intézet Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztályán, primer tumorból vagy metasztázisból. A mintákat a cobas® DNS-minta-előkészítő készletével dolgoztuk fel, majd izoláltuk a DNS-t formalinfixált, paraffinba ágyazott szövettani mintákból. A vizsgált DNS, valamint a mutáció detektálása a cobas z 480 Analyzer PCR-analízisével történt, a BRAF-NRAS Mutation Test (LSR) kit által biztosított reagens használatával (11, 12).

A betegjellemzők, valamint a terápiás válasz értékeit leíró statisztikával (százalék, medián, terjedelem) határoztuk meg. A túlélési vizsgálatokban a progressziómentes túlélés (PFS) a terápia kezdete és az első detektált progresszió ideje vagy bármely okból bekövetkezett halál, a teljes túlélés (OS) a terápia kezdetétől a bármely okból bekövetkező elhalálozás időpontjáig került meghatározásra. Azokban az esetekben, ahol a betegkövetésünk során a vizsgált beteg az analízisből különböző okokból elmaradt, az utolsó vizit időpontjával számoltunk. A progressziómentes túlélés és teljes túlélés statisztikai elemzéséhez Kaplan–Meier-analízist használtunk, szignifikanciáját log-rank teszttel állapítottuk



1. ÁBRA. Az OS Kaplan–Meier-görbéje dabrafenib+trametinib terápiával. Medián OS:12 hónap



2. ÁBRA. A PFS Kaplan–Meier-görbéje dabrafenib+trametinib terápiával. Medián PFS: 8,5 hónap

meg. A medián követési idő fordított Kaplan–Meier-tesztel került kiszámításra. A betegparaméterek (nem, életkor, Breslow tumorvastagság, Clark inváziós szint, exulceráció, LDH-szint a terápia kezdetekor, ECOG-státusz, stádium, BRAF-mutáció típusa, terápianaiv vagy nem) és a teljes túlélés közötti összefüggést Cox-regressziós egyváltozós és többváltozós analízissel elemeztük. A p-érték <0,05 határ alatt jelzett szignifikanciát. Elemzéseinket R statisztikai szoftverrel végeztük (R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria; version 3.0.3).

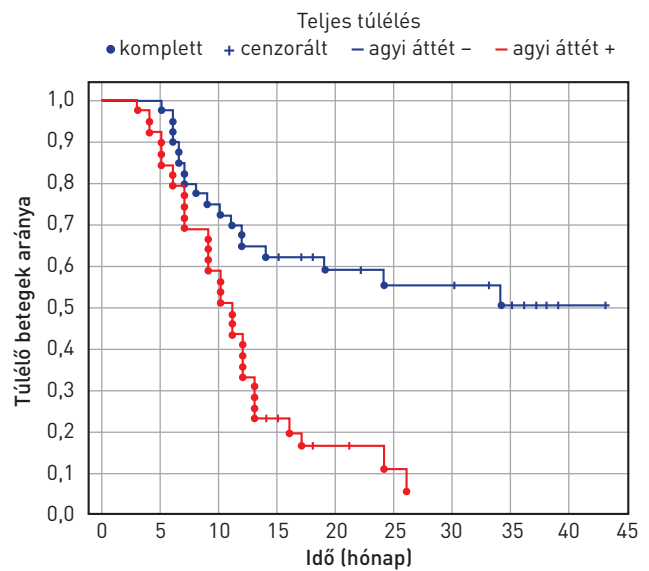
A vizsgálatot a Helsinkii Nyilatkozat irányelveinek megfelelően, a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyének birtokában (engedélyszám: IV/1838-1/2021/EKU) végeztük.

EREDMÉNYEK

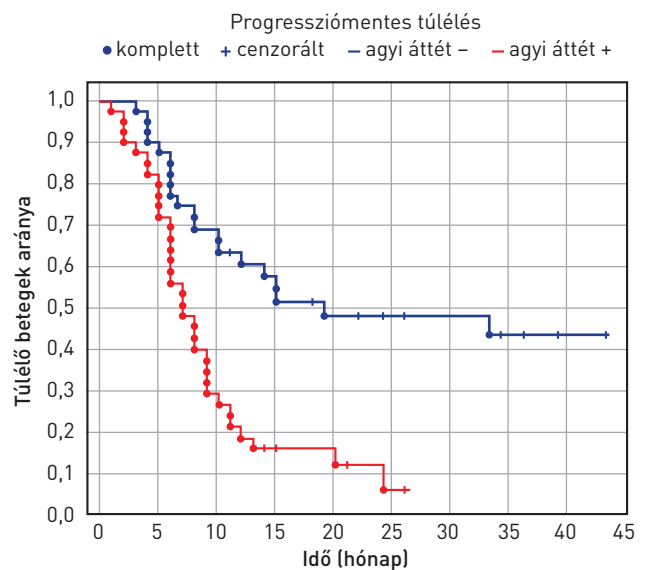
A betegek nembeli eloszlása: 60 férfi (51%) és 58 nő (49%) volt a vizsgálatban. Az átlagéletkoruk dabrafenib+trametinib esetén 58,8 év volt, míg vemurafenib+kobimetinibnél 60,7 év. Az átlagos Breslow tumorvastagság 6,3 mm a vemurafenib+kobimetinib csoportban és 4,5 mm a dabrafenib+trametinib esetén. A terápia kezdetekor mért LDH-szint 45%-ban emelkedett volt vemurafenib+kobimetinibnél, és 36%-ban dabrafenib+trametinibnél. Az AJCC stádiumbeosztása alapján a betegek 72%-a M1c stádiumú volt, melyből 39 esetben (49%) a dabrafenib+trametinib csoportban cerebrális metasztázis is jelen volt a terápia megkezdésekor. A vemurafenib+kobimetinib alcsoport betegeinél cerebrális metasztázis nem volt a terápia megkezdésekor. A medián követési idő a dabrafenib+trametinib terápiaiban részesülő csoportban 12 hónap (3–43), a vemurafenib+kobimetinib terápiaiban részesülő csoportban 18 hónap volt (3–43). A terápia eredményességét vizsgálva objektív választ dabrafenib+trametinib terápia esetén a betegek 82%-ában (7% komplett remisszió, 75% parciális remisszió) értünk el. 8%-ban stabil betegséget, 10%-ban progresszív betegséget észleltünk. A medián PFS 8,5 hónapnak, a medián OS 12 hónapnak bizonyult (1., 2. ábra).

A dabrafenib+trametinib terápiaiban részesülő betegeket 2 csoportra osztottuk túlélési mutatóik elemzése céljából, a terápia kezdetekor cerebrális metasztázisú és az agyi áttétől mentes csoportra. A két csoport között szignifikáns különbséget észleltünk a medián PFS (p<0,0002), valamint a medián OS (p<0,0001) vonatkozásában. A cerebrális metasztázisú alcsoportban 11 hónapos (3–26) medián OS-, valamint 7 hónapos (1–26) medián PFS-értékeket értünk el. A dabrafenib+trametinib terápiaiban részesülő, cerebrális metasztázisban nem szenvedő betegeknél jelentősen jobb mutatókat detektáltunk: medián OS 33 hónap (5–43), medián PFS 18 hónap (3–43) (3., 4. ábra).

Vemurafenib+kobimetinib terápia esetén a betegek 76%-ában találtunk objektív választ (15% komplett remisszió, 61% parciális remisszió). A betegek 14%-ánál stabil betegséget értünk el, 10%-nál progressziót észleltünk. A medián PFS 8 hónapnak, a medián OS 18 hónapnak bizonyult (5., 6. ábra).



3. ÁBRA. Kaplan–Meier OS-görbék cerebrális metasztázisos vs. áttétől mentes betegeknél dabrafenib+trametinib terápia mellett. Az agyi metasztázis jelenléte a terápia kezdetekor szignifikáns összefüggést mutatott a teljes túléléssel (p<0,0001)

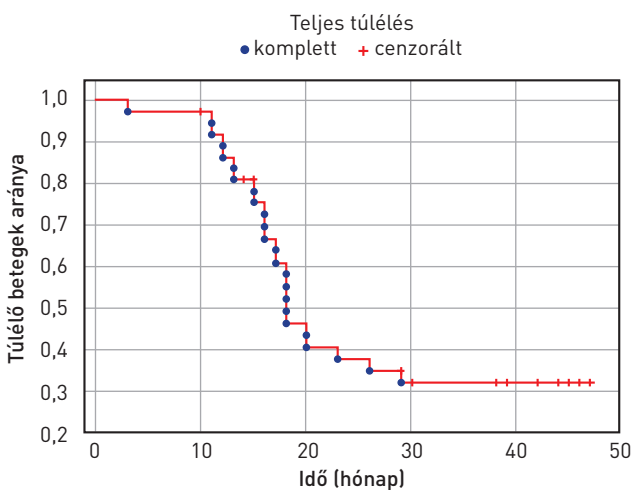


4. ÁBRA. Kaplan–Meier PFS-görbék cerebrális metasztázisos vs. áttétől mentes betegeknél dabrafenib+trametinib terápia mellett. Az agyi metasztázis jelenléte a terápia kezdetekor szignifikáns összefüggést mutatott a progressziómentes túléléssel (p=0,0002)

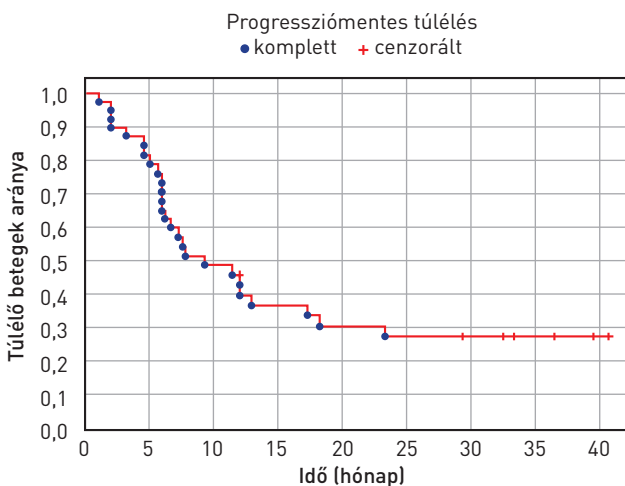
Mindkét kombinációs terápiával 90%-os betegségkontroll-rátát értünk el. Komplett remissziót 6–6 beteg esetében (15% vemurafenib+kobimetinib kombinációval, 7% dabrafenib+trametinib kombinációval) mutattunk ki. A terápia kezde-

tekor mért LDH-szint és a progressziómentes túlélés között a vemurafenib+kobimetinib csoportban ($p=0,0184$), valamint a dabrafenib+trametinib csoportban ($p=0,0042$) is szignifikáns kapcsolatot mutattunk ki, a teljes túléléssel összefüggésben az LDH-szint csupán a dabrafenib+trametinib csoportban bizonyult szignifikánsnak ($p=0,0056$).

A terápiák a klinikai vizsgálatoknak megfelelően jól tolerálhatóak voltak. Vemurafenib+kobimetinib terápiával leggyakrabban emelkedett májenzimértékeket (50%), makulopapulózus, illetve papulo-pusztulózus kiütés jelenlétét (34%), hasmenést (39%), emelkedett CPK-szintet (32%), fényérzékenységet (29%) észleltünk. A betegek 13%-ában



5. ÁBRA. Az OS Kaplan–Meier-görbéje a vemurafenib+kobimetinib csoportban, medián OS:18 hónap



6. ÁBRA. A PFS Kaplan–Meier-görbéje a vemurafenib+kobimetinib csoportban, medián PFS: 8 hónap

a kobimetinib mellékhatásaként szerózus retinopátia jelentkezett. Neutrofil pannikulitist 3 betegnél észleltünk (8%). Második primer melanóma ebben a betegcsoportban 1 betegnél jelentkezett a terápia alatt, keratoakantóma, kután laphámkarcinóma pedig 1-1 esetben (5%). Grade 3-4 fokozatú mellékhatást 34%-ban detektáltunk. Dózismodifikációra 11 betegnél volt szükség, 9 betegnél (24%) 1-es szintű dózismodifikáció történt vemurafenibbel, valamint kobimetinibbel (75%), 2 betegnél 2-es szintű vemurafenib (50%) dózismodifikációra kényszerültünk.

Terápiafüggésztés 42%-ban történt, 16 betegnél vemurafenib okozta, és 14 betegnél, 37%-ban kobimetinib okozta mellékhatás miatt. 6 betegnél a kobimetinibterápia (16%), 2 betegnél a vemurafenibterápia (5%) végleges abbahagyására kényszerültünk (1. táblázat). A dabrafenib+trametinib

1. TÁBLÁZAT. Vemurafenib+kobimetinib terápiával észlelt mellékhatások összefoglaló táblázata

Mellékhatások	Összes Grade	Grade 1-2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hasmenés	15 (39%)	12 (31%)	3 (8%)	–
Kiütés	13 (34%)	8 (21%)	5 (13%)	–
Fotoszenzitivitás	11 (29%)	11 (29%)	–	–
Májfunkciós eltérések	19 (50%)	13 (34%)	6 (16%)	–
CPK-emelkedés	12 (32%)	8 (21%)	2 (5%)	2 (5%)
Follikuláris hiperkeratózis	6 (16%)	6 (16%)	–	–
Látászavar	9 (24%)	9 (24%)	–	–
Szerózus retinopátia	5 (13%)	5 (13%)	–	–
Artralgia	11 (29%)	11 (29%)	–	–
Pannikulitisz	3 (8%)	3 (8%)	–	–
Leukocitopénia	4 (10%)	4 (10%)	–	–
QTcB-emelkedés	1 (2,5%)	–	1 (2,5%)	–
Keratoakantóma	1 (2,5%)	1 (2,5%)	–	–
Laphámkarcinóma	1 (2,5%)	–	1 (2,5%)	–
Szájüregi afta	2 (5%)	2 (5%)	–	–

csoportban leggyakrabban emelkedett CPK-enzim-értéket (24%), májenzimértékeket (13%), látat (13%), hasmenést (8%), papulo-pusztulózus kiütéseket (9%) és leukocitopéniát (6%) észleltünk. A betegek 2%-ában a trametinib mellékhatásaként szerózus retinopátia jelentkezett. Grade 3-4 fokozatú mellékhatást az esetek csupán 10%-ában detektáltunk. Dózismodifikációra 20%-ban volt szükség, viszont egy betegnél sem kellett dabrafenib+trametinib kombinációval a terápiát véglegesen abbahagynunk. Terápiafüggésztés dabrafenib okozta mellékhatás miatt 24%-ban történt, trametinib okozta mellékhatás

2. TÁBLÁZAT. Dabrafenib+trametinib terápiával észlelt mellékhatások összefoglaló táblázata

Mellékhatások	Összes Grade	Grade 1–2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
CPK-emelkedés	19 [24%]	14 [18%]	5 [6%]	–
Láz	10 [13%]	10 [13%]	–	–
Májfunkciós eltérések	10 [13%]	6 [8%]	4 [5%]	–
Hasmenés	6 [8%]	6 [8%]	–	–
Kiütés	8 [10%]	7 [9%]	1 [1%]	–
Leukocitopénia	5 [6%]	5 [6%]	–	–
Pannikulitisz	1 [1%]	–	–	–
Hipertónia	2 [3%]	2 [3%]	–	–
Vaszkulitisz	2 [3%]	–	1 [1%]	–
Szerózus retinopátia	2 [3%]	2 [3%]	–	–
Artralgia	2 [3%]	2 [3%]	–	–
Köhögés	2 [3%]	2 [3%]	–	–

miatt 19%-ban. 11 betegnél (14%) 1-es szintű (75%) dózismodifikáció történt a dabrafenibterápiában, illetve 3-3%-ban 1-es és 2-es szintű dóziscsökkenés trametinibterápiában (2. táblázat). A mellékhatások nagy hányada a terápia első 2 hónapjában jelentkezett betegeinknél mindkét kombinációs terápia esetén.

MEGBESZÉLÉS

2011-ig a metasztatikus melanómában szenvedő betegek számára igen szűkre szabott terápiás lehetőségek, csupán kemoterápia és annak kombinációi voltak elérhetőek világszerte, melyekkel igen alacsony, mintegy 6–10 hónapos medián túlélés volt elérhető. Az 5 éves túlélés aránya 10%-nál kisebb volt. A melanóma molekuláris patológiai, valamint immunológiai hátterének felismerésével a disszeminált betegség kezelésében is megjelent a túlélést meghosszabbító célzott mono-, majd kombinációs terápia, illetve az immunellenőrzőpont-gátló terápia és azok kombinációi. A klinikai vizsgálatok alapján 2011-ben a BRAF-inhibitor vemurafenib került először az FDA által befogadásra BRAF-pozitív, irresekábilis metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél, majd 2013-ban a dabrafenib is törzskönyvezésre került. A dabrafenib a BREAK-2, valamint a BREAK-3 vizsgálatokban bizonyította hatékonyságát 50%-os ORR elérésével (47% PR, 3% CR). A medián progressziómentes túlélés 5,1 hónapnak bizonyult a dakarbazin 2,7 hónapos medián progressziómentes túlélésével szemben (13). A vemurafenib BRIM-3, 2 karú törzskönyvezési vizsgálata során vemurafenib került dakarbazinnal összehasonlításra, 675 kezeletlen, BRAF-mutációt hordozó metasztatikus melanómában szenvedő betegnél. A vemurafenibkaron lévő betegeknél szignifikánsan hosszabb túlélést detektáltak a dakarbazinhoz képest (medián PFS 5,3

vs. 1,6 hónap, medián OS 13,2 vs. 9,7 hónap). 48%-os ORR-t értek el vemurafenibterápiával, dakarbazinnal pedig 5,5% volt az ORR. Bár a BRAF-gátló terápia hatékonyak bizonyult BRAF-pozitív, metasztatikus melanóma kezelésében, a körülbelül 6 hónap elteltével kialakuló rezisztencia miatt hosszú távú eredményességet a betegek többségénél nem sikerült elérni. A rezisztencia kialakulásának mechanizmusa heterogén. Hátterében a MAPK jelátviteli útvonal reaktiválódása áll az esetek többségében (14).

A rezisztencia kiküszöbölésére MEK-inhibitor-terápia került kifejlesztésre (kobimetinib, trametinib), melyek hatására, BRAF-inhibitor-terápiával együtt alkalmazva a medián teljes túlélés, valamint a progressziómentes túlélés megkétszereződött a BRAF-pozitív betegek esetén. 2015 ősze óta 3 különböző BRAF-MEK inhibitor kombináció érhető el jelenleg világszerte: vemurafenib+kobimetinib, dabrafenib+trametinib, enkorafenib+binimetinib. Magyarországon az enkorafenib+binimetinib nem került forgalmazásra.

Számos klinikai vizsgálat igazolta a kombinációs terápia hatékonyságát.

A BRIM-7 vizsgálatában vemurafenib+kobimetinib terápiát hasonlították össze vemurafenib-monoterápiával. Különböző dózisokban alkalmazva a terápiákat 9,9 hónapos PFS-értéket értek el a vemurafenib monoterápiás karjának 6,2 hónapos progressziómentes túlélésével szemben. Az ORR 68% vs. 45% volt. Hosszabb, 14,2 hónapos követési időnél a PFS 12,3 hónapnak bizonyult a kombinációs karon (vs. 7,2 hónap). A medián teljes túlélés vemurafenib+kobimetinib kombinációval 22,3 hónap volt (vs. 17,4 hónap). A mellékhatások tekintetében elemezve az adatokat a kombinációs karon gyakrabban észleltek a terápiával összefüggő mellékhatást, így centrális szerózus retinopátiát, hasmenést, májenzim-emelkedést, hányingert, fotoszenzitivitást, emelkedett kreatin-foszfokináz-értékeket. A második kután malignitás megjelenési gyakorisága (laphámkarcinóma, keratoakantóma) 11%-ról 2%-ra csökkent. Hosszabb követési idővel az 5 éves túlélési adatok is publikálásra kerültek 2020-ban, a medián OS 31,8 hónap a kombinációs karon, vemurafenib-monoterápiával pedig 8,5 hónap (15–17). A coBRIM klinikai vizsgálat során, amelyben intézetünk is részt vett, 495 beteget randomizáltak a vemurafenib+kobimetinib és a vemurafenib-monoterápia összehasonlítása céljából. A 2014-ben közöltek szerint a medián PFS 9,9 hónap volt szemben a vemurafenib 6,2 hónapos PFS-értékével. Hosszabb követési idővel a medián OS 22,5 hónap, a medián PFS 12,6 hónap volt. Az 5 éves medián OS 30,8%, az 5 éves PFS 14%-nak bizonyult vemurafenib+kobimetinib terápiával (15).

Saját vizsgálatunkban vemurafenib+kobimetinib terápiával a szakirodalmi adatokhoz viszonyítva kissé alacsonyabb, de azokat megközelítő túlélési adatokat, 76%-os objektív tumorválasz mellett 8 hónapos medián progressziómentes túlélést és 18 hónapos medián teljes túlélést értünk el 90%-os betegségszükségkontroll-ráta mellett.

A dabrafenib+trametinib kombináció a COMBI-d, COMBI-v fázis 3-as vizsgálatokban bizonyította hatékonyságát. A COMBI-d vizsgálatban dabrafenib+trametinib került összehasonlításra dabrafenib+placebóval. A medián PFS tekintetében 11 hónapot (vs. 8,8 hónap), míg a medián OS tekintetében 26,7 hónapot (vs. 18,7 hónap) értek el a kombinációs karon. Az 5 éves teljes túlélés 34%-nak bizonyult, míg az 5 éves progressziómentes túlélés 19% volt, a 2019-ben ESMO-kongresszuson publikált leghosszabb követési idejű adatok alapján [18]. Vizsgálatunkban a dabrafenib+trametinib csoportban 82%-os objektív tumorválasz mellett, a progressziómentes túlélés 8,5 hónapnak bizonyult, míg a medián teljes túlélés 12 hónapnak. Az alcsoport-analízisünk során a cerebrális metasztázis jelenléte mind a teljes ($p < 0,0002$), mind a progressziómentes túlélés szignifikáns negatív prediktorának bizonyult ($p < 0,0001$). A cerebrális metasztázistól mentes alcsoport teljes és progressziómentes túlélése is szignifikánsan hosszabb túlélést mutatott: a medián OS 33 hónap (vs. 11 hónap), a medián PFS 18 hónap (vs. 7 hónap) volt. Betegségkontroll 90%-ban igazolódott. A szakirodalmi adatokkal összevetve: dabrafenib+trametinib terápiában részesült betegeink 12 hónapos medián teljes túlélése – a terápia kezdetekor kimutatható – a betegek 43%-ában jelen lévő, cerebrális manifesztáció negatív hatásával magyarázható.

Mellékhatások tekintetében a BRAF-MEK gátló terápiákkal szerzett tapasztalatok alapján az anamnézisben szereplő centrális szerózus retinopátia, retinavéna-okklúzió, valamint csökkent ejekciós frakció, illetve meghosszabbodott QTc-szakasz a terápia kontraindikációját képezheti, ezért a kezelések megkezdése előtt ezen rendellenességek kizárása szükséges, a terápia alatt pedig a betegek ez irányú monitorizálása az előírás.

A kombinációs terápiák minden vizsgálatban jól tolerálhatóaknak bizonyultak, kissé különböző mellékhatásspektrum mellett, ennek ismerete alapján, a betegek kísérőbetegségeinek figyelembevételével kiválasztható a beteg számára legelőnyösebb kombinációs kezelés.

A coBRIM vizsgálatban 75%-ban jelentkezett Grade 3-4 fokozatú mellékhatás, melyek leginkább a hasmenés, makulopapulózus kiütések, fotoszenzitivitás, szérummájenzim-, valamint kreatin-foszfokináz-emelkedés voltak. Grade 5 mellékhatás mindkét karon 2%-ban volt jelen. 19%-ban szorultak terápiafelfüggesztésre a betegek, a vemurafenib-monoterápiás karhoz képest nagyobb arányban. Retinát érintő Grade 3-4-es mellékhatás mintegy 2%-ban volt jelen, kután laphámkarzinóma megjelenését pedig 6%-ban írták le. Saját beteganyagunkban 34%-ban tapasztaltunk Grade

3-4 mellékhatást vemurafenib+kobimetinib kombinációval, mely a coBRIM vizsgálat 75%-ához képest alacsonyabb arány. 42%-ban alkalmaztunk időszakos terápiafelfüggesztést. Leggyakrabban májenzim-emelkedést, kiütéseket, emelkedett kreatin-foszfokináz-szintet, fényérzékenységet tapasztaltunk. Szerózus retinopátiát 13%-ban észleltünk, azonban ezek többsége Grade 1-2-es fokozatú volt.

A dabrafenib+trametinib esetén a COMBI-d vizsgálatban 18%-ban a terápia végleges felfüggesztésére szorultak, ami 4%-ban láz miatt, 4%-ban csökkent ejekciós frakció miatt, 1%-ban májenzim-emelkedés miatt történt. Grade 5 fokozatú mellékhatást nem észleltek. Saját betegeinknél leggyakrabban kreatin-foszfokináz-emelkedést, lázat, emelkedett májenzimértékeket, hasmenést tapasztaltunk a terápiával összefüggő mellékhatásként. A betegek 14%-ánál volt jelen Grade 3-4 mellékhatás. 24%-ban alkalmaztunk terápiafelfüggesztést és 14%-ban dózismodifikációt. Szerózus retinopátia mindössze 3%-ban jelentkezett.

A BRAF-MEK gátló terápia saját vizsgálatunkban is jól tolerálhatóan bizonyult kissé eltérő mellékhatásspektrummal a monoterápiához képest. Vemurafenib+kobimetinib terápia mellett gyakrabban észleltünk kiütést, valamint fényérzékenységet. Dabrafenib+trametinib terápia mellett láz jelentkezett nagyobb gyakorisággal.

ÖSSZEFOGLALÁS

BRAF-MEK kombinációs célzott terápiában részesült betegeinket vizsgálva kiemelendő, hogy mind a szakirodalom, mind saját klinikai tapasztalataink alapján, mindkét BRAF-MEK gátló kombinációs terápiával kedvező túlélési paraméterek érhetők el. A klinikai vizsgálaton kívül a mindennapi gyakorlatban alkalmazott kombinációval elért eredmények azonban nem érik el a törzskönyvezéshez vezető tanulmányok eredményeit, ez részben azzal magyarázható, hogy dabrafenib+trametinib terápiánál a betegek 49%-ában a terápia kezdetekor is cerebrális manifesztáció volt kimutatható. A BRAF-MEK gátló kétfajta kombinációs terápia mellékhatásprofilja klinikai tapasztalataink alapján, illetve a nemzetközi irodalmi adatoknak megfelelően is különböző. Vemurafenib+kobimetinib terápia mellett gyakrabban észleltünk bőrtüneteket, valamint fényérzékenységet. Dabrafenib+trametinib terápia mellett láz jelentkezett nagyobb gyakorisággal. Összefoglalásként tanulmányunkból azt állapítottuk meg, hogy az eltérő mellékhatásspektrum miatt a terápia megválasztásánál javasolt a betegeknél a személyre szabott kezelési modalitás, figyelembe véve bőrtípusukat, komorbiditásaikat és aktuális státuszukat.

IRODALOM

1. Magyar Nemzeti Rákregiszter
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer* 63:201–217, 2016
3. Liskay G, Kiss Z, Gyulai R, et al. Changing trends in melanoma incidence and decreasing melanoma mortality in Hungary between 2011 and 2019: a nationwide epidemiological study. *Front Oncol* 10:612459, 2020
4. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 6:313–319, 2004
5. Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 116:855–867, 2004
6. Loo E, Khalili P, Beuhler K, et al. BRAF V600E mutation across multiple tumor types: Correlation between DNA-based sequencing and mutation-specific immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* 26(10):709–713, 2018
7. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med* 10:85, 2012
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247, 2009
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
10. Vaz-Carneiro A, Luz R, Borges M, Costa J. [Primary and secondary outcomes in oncology clinical trials: definitions and uses]. *Acta Med Port* 27:498–502, 2014
11. Curry JL, Torres-Cabala CA, Tetzlaff MT, et al. Molecular platforms utilized to detect BRAF V600E mutation in melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 31:267–273, 2012
12. Janku F, Claes B, Huang HJ, et al. BRAF mutation testing with a rapid, fully integrated molecular diagnostics system. *Oncotarget* 6:26886–26894, 2015
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380:358–365, 2012
14. Manzano JL, Layos L, Bugés C, et al. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med* 4:237, 2016
15. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1248–1260, 2016
16. Lewis KD, Larkin J, Ribas A, et al. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib±vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM. *Br J Cancer* 121:522–528, 2019
17. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res* 26:46–53, 2020
18. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 381:626–636, 2019

HIRDETMÉNY

MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA®
FIATAL ONKOLÓGUSOK SZEKCIÓJÁNAK ÉS
GYÓGYSZERTERÁPIÁS SZEKCIÓJÁNAK

KONFERENCIÁJA

2022. szeptember 22–24.

Helyszín: Anna Grand Hotel, Balatonfüred

Részletes információért és regisztrációért, kérjük, látogassa meg a rendezvény honlapját:

<https://visionfresh.net/mot2022/>

