

METASTAZAVUSIOS MELANOMOS GYDYMAS BRAF INHIBITORIAIS KLAIPĖDOS UNIVERSITETINĖJE LIGONINĖJE. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI

Alvydas Česas¹, Asta Poškienė¹, Jolanta Česienė²

¹Klaipėdos universitetinės ligoninės Onkologijos chemoterapijos klinika, ²Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamentas

Raktažodžiai: melanoma, BRAF geno mutacija, BRAF ir MEK inhibitorius, nepageidaujamas reiškinys.

Santrauka

Melanoma - piktybinis odos navikas, kilęs iš melanocitų, melaniną produkuojančių ląstelių. Piktybinės melanomos vystymesi labiausiai žinomi du pagrindiniai RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) ir PI3K/PTEN/AKT (AKT) signalo perdavimo keliai, kurie nenutrūksta aktyvuojami įvykus ląstelių genetiniams pokyčiams. Dėl to sutrinka normali ląstelių proliferacija, diferenciacija, angiogenezė, vystosi melanoma. Siekiant surasti geriausią melanomos gydymo būdą, būtina suprasti melanomos biologiją, signalo perdavimo mechanizmus. Aktyvuojančios BRAF geno mutacijos ir intraląstelinio signalo kelių, reguliuojančių ląstelės augimo, dauginimosi, mirties mechanizmus, atradimas pakeitė melanomos biologijos suvokimą ir atvėrė plačias galimybes ieškoti taikinių terapijos prieš BRAF bei kitus onkogenus. Klaipėdos universitetinėje ligoninėje 2012-2014 m. pacientai, sergantys metastazavusia melanoma, buvo gydyti BRAF inhibitoriu vemurafenibu, o nuo 2013 m. vykdyta išplėstinė medikamentų prieinamumo programa: dabrafenibas bei BRAF ir MEK inhibitorių kombinacija (dabrafenibas su trametinibu).

Įvadas

Melanoma - piktybinis odos navikas, kilęs iš melanocitų, melaniną produkuojančių ląstelių. Dažniausiai melanoma išsivysto odoje, bet gali atsirasti ir kituose organuose, kurių ląstelės turi melanino, pvz.: gleivinių epitelyje (anogenitalinėje, orofaringinėje srityse, prienosiniuose ančiuose, akių junginėje, tinklainėje), smegenų dangaluose. Piktybinė melanoma yra heterogeninė liga, turinti keletą skirtingų biologinių subtipų: paviršiumi plintanti melano-

ma, *lentigo maligna* melanoma, akrolentiginė melanoma, mazginė melanoma ir kiti. Kiekvienas skirtingas melanomos tipas turi skirtingą naviko išsivystymo kelią ir etiloginius veiksnius. Tiksli melanomos klasifikacija, naviko biologijos ir genomo suvokimas yra raktas į ligos mechanizmo pagrįstą gydymą (1).

Melanomos vystymąsi visų pirma paskatina išoriniai aplinkos veiksniai, įskaitant UV (ultravioletinius spindulius), kurie sukelia genetinius / epigenetinius melanocitų genų pokyčius. Piktybinės melanomos vystymesi labiausiai žinomi du pagrindiniai RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) ir PI3K/PTEN/AKT (AKT) signalo perdavimo keliai, kurie nenutrūksta aktyvuojami įvykus ląstelių genetiniams pokyčiams. Dėl to sutrinka normali ląstelių proliferacija, diferenciacija, angiogenezė, vystosi melanoma. Siekiant surasti geriausią melanomos gydymo būdą, būtina suprasti melanomos biologiją, signalo perdavimo mechanizmus (5).

Ankstyvoje ligos stadijoje melanoma sėkmingai gydoma chirurginiu būdu, tačiau kai liga metastazuoja reikalingas sisteminis gydymas, kuris iki 2011 m. buvo beveik neefektyvus. Melanomos gydymo revoliucijos pradžia įvyko 2002 m. kuomet Davies ir kiti (2) nustatė aktyvuojančią *B-raf* protoonkogeno mutaciją, kuri būna 60%–70% melanomos atvejų. Vėliau atrastos ir c-KIT, RAS, RAF, c-RET genų mutacijos, kurių reikšmė melanomai išsivystyti bei gydyti aktyviai tiriama. BRAF genas koduoja serino/treonino kinazę, priklausančią RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK signalo perdavimo keliui ląstelės viduje (3).

MAPK (mutageno aktyvuota proteinkinazė) kelią aktyvuoja mažas G baltymas RAS, esantis ląstelės plazminėje membranoje. Jis signalą perduoda į ląstelės vidų aktyvuodamas RAF (BRAF), po to MEK ir ERK molekules ir galiausiai signalas perduodamas DNR nukleotidų transkripcijos mechanizmui (4).

Aktyvuojančios BRAF geno mutacijos ir intraląstelinio signalo kelių, reguliuojančių ląstelės augimo, dauginimosi, mirties mechanizmus, atradimas pakeitė melanomos biolo-

gijos suvokimą ir atvėrė plačias galimybes ieškoti taikinių teapijos prieš BRAF bei kitus onkogenus.

Vemurafenibas pirmas peroralinis selektyvus BRAF inhibitorius, patvirtintas nerezektabiliai ir metastazinei melanomai gydyti, esant BRAFV600E mutacijai. Jis inhibuoja nuolatinę RAF aktyvaciją esant mutuotam BRAF genui MAPK signalo perdavimo kelyje, tokiu būdu sutrinka signalo perdavimas ir ląstelės nebeskatinamos nekontroliuojamai dauginintis (11). Vemurafenibas veiksmingas tik pacientams su BRAF geno mutacija, o esant melanomai su nemutuotu BRAF genu gali veikti priešingai ir aktyvuoti MAPK kelią (6). 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame vemurafenibas lyginant su dakarbazinu metastazinės, BRAF mutuotos, prieš tai negydytos melanomos gydymui pademonstravo reikšmingą bendro išgyvenamumo ir laiko be ligos progresavimo pailgėjimą (7). Atsako dažnis vemurafenibo grupėje buvo 48 %, o dakarbazino grupėje tik 5 %. Vidutinis išgyvenamumas vemurafenibo grupėje pasiektas 13,2 mėn. Tuo tarpu dakarbazino grupėje tik 9,6 mėn. (HR-0,76, 95% PI = 0,63–0,93) (8).

Dažniausi vemurafenibo nepageidaujami reiškiniai yra sąnarių skausmas, odos bėrimai, silpnumas, alopecija, fotosensibilizacija, pykinimas, viduriavimas. Odos plokščių ląstelių karcinoma užfiksuota iki 26 % atvejų (9).

Dabrafenibas antras selektyvus Braf inhibitorius, patvirtintas 2013 m. JAV maisto ir vaistų administracijos ir 2014 m. Europos vaistų agentūros. 3 fazės klinikiniame tyrime dabrafenibas statistiškai reikšmingai pagerino vidutinį išgyvenamumą be ligos iki 5,1 mėn., o vidutinį bendrą išgyvenamumą iki 18,2 mėn. lyginant su dakarbazinu, kur vidutinis išgyvenamumas be ligos 2,7 mėn., ir vidutinis bendras išgyvenamumas 15,6 mėn. gydant nerezektabilią ar metastazinę melanomą pacientams su BRAFV600 mutacija. Objektvus atsako dažnis dabrafenibo grupėje buvo 50%, o dakarbazino tik 3% (10).

Dažniausi dabrafenibo nepageidaujami reiškiniai buvo odos (hiperkeratozė, papilomos, delnų- padų eritrodisezija), nuovargis, galvos, sąnarių skausmas. Plokščių ląstelių odos karcinoma stebėta tik 6% pacientų, karščiavimas iki 8 % (10).

Įvertinus galutinius klinikinių tyrimų rezultatus pastebėta, kad Braf inhibitoriai sukelia didelį atsako dažnį, tačiau šis atsakas dažnai trumpalaikis dėl išsivystančio rezistentiškumo maždaug po 5-7 mėn. gydymo (13,15, 16). Dėl šios priežasties pradėta ieškoti kaip užblokuoti ir kitas MAPK kelio grandis.

Trametinibas peroralinis selektyvus MEK1 ir MEK2 inhibitorius (12). Tirtas 3 fazės klinikiniame tyrime metastazinei melanomai gydyti, pacientams su BRAFV600E ar V600K mutacija. Vidutinį išgyvenamumą be ligos pailgino

iki 4,8 mėn. lyginant su 1,5 mėn. chemoterapijos grupėje. Atsako dažnis trametinibo grupėje siekė 22 %, o chemoterapijos grupėje tik 8%. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos trametinibo grupėje buvo odos bėrimas, viduriavimas, periferinės edemos. Iki 7% atvejų stebėta širdies kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos sumažėjimas. Nestebėta nei vieno odos plokščių ląstelių karcinomos atvejo (14).

Kai kuriuos Braf inhibicijos rezistentiškumo mechanizmus bandoma apeiti prie Braf inhibitoriaus melanomos gydymui pridėjus MEK ar ERK inhibitorių. Dabrafenibo ir trametinibo kombinacija parodė 15% naviko atsako dažnį pacientams, kuriems išsivystė rezistentiškumas gydant vemurafenibu (17), o prieš tai negydytiems pacientams su BRAF geno mutacija atsako dažnis 76%. Be to, kombinacinis gydymas pailgino vidutinį išgyvenamumą be ligos progresavimo iki 9,4 mėn. lyginant su monoterapija dabrafenibu (5,8 mėn.) (19). Net ir nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip odos plokščių ląstelių karcinoma, kombinacinio gydymo grupėje stebėta mažiau, tik 7%, lyginant su dabrafenibo grupe (19%).

Klaipėdos universitetinėje ligoninėje 2012-2014 m. pacientai, sergantys metastazavusia melanoma, buvo gydyti BRAF inhibitoriu vemurafenibu, o nuo 2013 m. vykdyta išplėstinė medikamentų prieinamumo programa: dabrafenibas bei BRAF ir MEK inhibitorių kombinacija (dabrafenibas su trametinibu).

Analizės tikslas: įvertinti BRAF inhibitorių bei BRAF ir MEK inhibitorių kombinacijos saugumą, nepageidaujamus reiškinius gydant išplitusią ir metastazavusią melanomą su BRAFV600 mutacija, remiantis vieno centro patirtimi.

Pacientai ir metodai

Analizuotos 2 grupės pacientų, sergančių išplitusia ir metastazavusia odos melanoma. Visiems pacientams buvo nustatyta BRAFV600 mutacija. Vieni pacientai dėl metastazinės ligos anksčiau jau buvo gavę sisteminį gydymą (chemoterapiją, imunoterapiją), kiti negavę jokio gydymo. Visų tirtų pacientų bendra būklė pagal ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 balai. Iš viso analizuota 18 pacientų. 9 pacientams taikytas gydymas BRAF inhibitoriais, iš jų 5 vyrai ir 4 moterys, vidutinis jų amžius 55,7 metai. Kitai pacientų grupei (9pacientai) skirtas gydymas BRAF ir MEK inhibitorių kombinacija, iš jų 5 moterys ir 4 vyrai, vidutinis jų amžius 56 metai. Analizuotos visos nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios gydymo BRAF ir BRAF bei MEK inhibitoriais gydymo metu. Nepageidaujami reiškiniai klasifikuoti pagal sunkumą remiantis CTC (Common Terminology Criteria) nepageidaujamų reiškinų kriterijais versija 4.0. Pagal šiuos kriterijus nepageidaujami

reiškiniai skirstomi į lengvus (I⁰), vidutinio sunkumo (II⁰), sunkius (III⁰) ir labai sunkius, gyvybei pavojingus (IV⁰).

Rezultatai

Visiems abiejose grupėse gydytiems pacientas stebėti įvairaus laipsnio nepageidaujami reiškiniai (1 lentelė). Daugiausia pasireiškė I⁰-II⁰ toksiškumas, nestebėta nei vieno IV⁰ toksiškumo atvejo. Dėl nepageidaujamų reiškinų gydymas laikinai sustabdytas 6 pacientams, iš jų 3 BRAF inhibitorių grupėje ir 3 BRAF/ MEK inhibitorių kombinacijos grupėje. Gydymas dėl nepageidaujamų reiškinų nutrauktas tik 1 pacientui BRAF inhibitorių grupėje. Daugiausia abiejose grupėse stebėta odos toksiščių reakcijų. Dažniausios gydytų BRAF inhibitoriais grupėje buvo kserozė (33,3%), fototoksinė odos reakcija (33,3%), odos eritema (33,3%), keratomos (33,3%), karpas (33,3%), papilomos (33,3%). Iš jų tik kserozės ir fototoksinė reakcijos III⁰. BRAF ir MEK inhibitorių kombinacinio gydymo grupėje nepageidaujamų reiškinų buvo daug mažiau nei pirmojoje grupėje, iš jų taip pat dažniausiai pasireiškė odos toksinės reakcijos, tokios kaip odos eritema (22,2%), kserozė (11,1%), papulovezikulinis bėrimas (11,1%), mazginė

1 lentelė. Abiejose tiriamųjų grupėse stebėti nepageidaujami reiškiniai

KS IF- kairiojo skilvelio išmetimo frakcija

Nepag. Reiškinys	BRAF inhibitoriai		BRAF ir MEK inhibitorių kombinacija	
	I ⁰ -II ⁰	III ⁰	I ⁰ -II ⁰	III ⁰
Pireksija	2	0	2	0
Bendr. silpnumas	3	0	1	0
Kserozė	3	1	1	0
Fototoksinė odos r-ja	3	1	0	0
Papulovezikulinis bėrimas	2	0	1	0
Odos eritema	3	0	2	0
Odos keratoma	3	0	0	0
Odos karpas	3	0	0	0
Mazginė eritema	1	0	1	0
Odos niežulys	1	0	0	0
Folikulinė keratozė	1	0	0	0
Odos pleiskanojimas	2	0	0	0
Papiloma	3	0	2	0
Odos skausmas	1	0	0	0
Uveitas	0	1	0	0
Rinitas	1	0	0	0
Artralgija	1	0	1	0
KS IF sumažėjimas	0	0	1	1
Neutropenija	0	0	1	0

eritema (11,1%). Tai pat abiejose tiriamųjų grupėse stebėta pireksija ir artralgija. Skirtingai nuo gydytų BRAF inhibitoriais grupės, BRAF ir MEK inhibitorių grupėje stebėtas kairiojo skilvelio (KS) išmetimo frakcijos (IF) sumažėjimas > 20 %, kas labiau būdinga MEK inhibitoriams bei 1 atvejis II⁰ neutropenijos. BRAF inhibitorių grupėje pasireiškė gleivinių uždegimas (uveitas, rinitas), ko nebuvo stebėta BRAF ir MEK inhibitorių grupėje. Abiejose tiriamosiose grupėse nestebėta nei vieno odos plokščių ląstelių karcinomos atvejo (1 lentelė).

Išvados

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai gydant BRAF inhibitoriais bei BRAF ir MEK inhibitorių kombinacija yra odos toksinės reakcijos. Daugiausia stebėtos nedidelio ir vidutinio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, sunkių, gyvybei pavojingų pašalinių nepageidaujamų reiškinų nebuvo. BRAF inhibitorių grupėje nepageidaujamų reakcijų pastebėta daugiau nei BRAF ir MEK inhibitorių kombinacijos grupėje. Metastazavusios melanomos gydymas BRAF inhibitoriais ir BRAF bei MEK inhibitorių kombinacija yra saugus, visos pašalinės reakcijos, taikant profilaktinį ir ankstyvą gydymą yra gerai kontroliuojamos ir toleruojamos.

Literatūra

- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24(5):879-897.
- Davies H, Bignell GR, Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
- Brose MS, Volpe P, Feldman M et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002;62:6997-7000.
- V. Gray-Schopfer, C. Wellbrock, and R. Marais Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445(7130): 851-857.
- Ichiro Yajima, Mayuko Y. Kumasaka et al. RAS/RAF/MEK/ERK and PI3K/PTEN/AKT Signaling in Malignant Melanoma Progression and Therapy. *Dermatology Research and Practice*. 2012; Article ID 354191.
- Oseph, EW. et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107: 14903-14908.
- Chapman, PB. et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med* 2011; 364: 2507-2516.
- Chapman, PB. et al. Updated overall survival results for

- BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine in previously untreated patients with BRAF V600E-mutated melanoma. 2012. *J. Clin. Oncol.* 30.
9. Su F. et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med* 2012; 366: 207–215.
 10. Hauschild A. et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM) [abstr.]. *J. Clin. Oncol* 2013; 31: 9010.
 11. Bollag G, Hirth P, Tsai J. et al. Clinical efficacy of RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 2010; 467:596-9.
 12. Gilmartin AG. et al. GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 989–1000.
 13. Poulkos I. et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 2011; 480:387–390.
 14. Flaherty KT. et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med* 2012; 367: 107–114.
 15. Shi H. et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat. Commun* 2012; 3: 724.
 16. Johannessen CM. et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010; 468: 968–972.
 17. Infante R. et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436) [abstr.]. 2011. *J. Clin. Oncol.* 29.
 18. Flaherty KT. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N. Engl. J. Med* 2012; 367: 1694–1703.

**ANTI BRAF THERAPY FOR PATIENTS
WITH METASTATIC MELANOMA.
ADVERSE EVENTES**

A. Česas, A. Poškienė, J. Česienė

Key words: melanoma, BRAF gene mutation, BRAF and MEK inhibitor, adverse event.

Summary

Melanoma is malignant skin cancer originated from melanin producing cells. Melanomagenesis is initially triggered by environmental agents including ultraviolet (UV), which induces genetic/epigenetic alterations in the chromosomes of melanocytes. In human melanomas, the RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) and the PI3K/PTEN/AKT (AKT) signaling pathways are two major signaling pathways and are constitutively activated through genetic alterations. In 2002 Davies et al. discovered activating BRAF mutation, which is found in 60-70% cases of melanoma, and new era of BRAF inhibition in melanoma targeting therapy started.

From 2012 in Klaipeda university hospital we treated 18 patients with BRAF mutated malignant melanoma with BRAF inhibitors and combination of BRAF and MEK inhibitors. We analysed safety and adverse events (AE) of BRAF inhibitors and combination BRAF/ MEK inhibitors. The most common AE was skin toxicity and mostly observed CTC grade 1-2. No grade 4 toxicity. In patients group treated with BRAF inhibitors monotherapy AE's were observed more often than in patients treated with BRAF/MEK inhibitors combination. Though treatment with BRAF and BRAF/MEK inhibitors is well tolerated and safe.

Correspondence to: a.cesas@kul.lt

Gauta 2014-09-24