

Behandlingen af BRAF-muteret metastatisk mela-nom med BRAF/MEK-hæmmere bedrer prognosen

Tessa Bystrup Boyles¹, Inge Marie Svane², Lars Bastholt³ & Henrik Schmidt¹

STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital

2) Center for Cancer og Immunterapi, Herlev Hospital

3) Onkologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V02160126

Forekomsten af melanom er mere end tredoblet over de seneste 25 år. Prognosen er god for melanomer under 1 mm i tykkelse [1], mens patienter med metastatisk recidiv kun har en gennemsnitlig overlevelse på omkring et år [2]. Behandlingsmulighederne for metastatisk melanom har hidtil været meget begrænsede, men i de seneste år er der sket store fremskridt i behandlingen med immunterapi og targeteret behandling i form af BRAF- og MEK-inhibitorer. I 2011 blev BRAF-inhibitoren vemurafenib godkendt af The US Food and Drug Administration (FDA), i 2013 blev BRAF-inhibitoren dabrafenib og MEK-inhibitoren trametinib ligeledes godkendt og i 2014 kombinationen af disse to [3]. Kombinationen er desuden i november 2015 blevet godkendt af European Medicines Agency (EMA) og kan nu bruges i Danmark. Behandling med dabrafenib og vemurafenib udmærker sig ved høj responsrate og hurtigt indsættende effekt, om end den ofte er kortvarig pga. udvikling af resistens. Kombinationen af dabrafenib og trametinib er i Danmark første behandlingsvalg til patienter, der er testet positive for tilstedeværelse af BRAF V600-mutation og på diagnosetidspunktet har hastigt progredierende sygdom eller på anden måde ikke egner sig til immunterapi. I denne artikel vil vi gennemgå resultater fra kliniske studier med BRAF-inhibitorer som monoterapi og i kombination med MEK-inhibitorer, og vi vil diskutere årsager til, at der kan opstå resistens.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Metastatisk melanom er en aggressiv hudkræft, som vi i årtier har manglet effektive behandlingsmuligheder til.
- ▶ Kombinationen af BRAF-inhibitoren dabrafenib og MEK-inhibitoren trametinib udmærker sig ved høj responsrate og hurtigt indsættende effekt og kan i dag bedre overlevelsen hos patienter med BRAF-muteret metastatisk melanom.
- ▶ Da der forholdsvis hurtigt kan udvikles resistens mod behandlingen, vil en kombination med immunterapi formentlig være det bedste svar på en fremtidig behandling. Studier om dette er i gang.

BRAF-MUTATION

Omkring 50% af alle melanomer, der udgår fra huden, har mutation i *BRAF*, hyppigst i V600E-kodonet (80%) og i V600K-kodonet (20%) [4]. Forskning viser, at *BRAF*-mutation oftest forekommer på truncus, som anses for at være et relativt solbeskyttet område, frem for på ekstremiteterne og hoved-hals-området, som oftere udsættes for solesponering [5, 6]. Dette kan indikere, at *BRAF*-mutationen primært forårsages af solskoldninger, ligesom det er et kendt faktum, at risikoen for udvikling af melanom øges med antallet af solskoldninger mere end af den samlede mængde af solesponering [5, 7].

BRAF er en del af mitogen-activated protein kinase (MAPK)-kaskaden, som under normale fysiologiske forhold forbinder ekstracellulære signaler til cellekernen via fosforylering og aktivering af kinaserne i RAS-RAF-MEK-ERK-signalvejen. Når *ERK* er fosforyleret i enden af kaskaden, translokeres proteinet til cellekernen, og gener af betydning for celledeling og overlevelse aktiveres. Mutation i *BRAF* kan foranledige konstant aktivering af MAPK-kaskaden med ti gange højere kinaseaktivitet end ved forekomst af det normale *BRAF*-protein, og dermed opstår der øget proliferation og overlevelse af cellen [8]. *BRAF* V600E er dog også fundet i op til 80% af benigne naevi, hvilket tyder på, at yderligere genetiske og epigenetiske ændringer er nødvendige, før der sker en malign transformation [9]. I et australsk og et tysk studie har man påvist, at *BRAF*-mutation i et primær melanom ikke er en dårlig prognostisk faktor, men at patienter med metastatisk melanom og *BRAF*-mutation har en dårligere prognose ved fravær af behandling med BRAF-inhibitorer, end patienter med melanomer uden *BRAF*-mutation [10, 11]. Der laves mange studier på området, men man har endnu ikke fundet nogen biomarkører, som sikkert har kunnet forudsige, om patienter med en *BRAF*-mutation vil respondere på behandlingen med BRAF-inhibitorer eller varigheden af et respons [3]. Konjunktivale melanomer i øjne og slimhinder har i et nyligt publiceret dansk studie vist sig at være BRAF-muterede i 35% af tilfældene, hvorfor patienter med disse melanomer formentlig vil have gavn af samme behandling som patienter med melanomer i

TABEL 1

Oversigt over studier af BRAF- og MEK-inhibitorer.

Studie	Inkluderede patienter, n	Respons, %	Progressionsfri overlevelse, mdr.	Hyppigste bivirkninger
Vemurafene-nib, fase 3 [13]	675	48 vs. 5	5,3 vs. 1,6	Ledsmerter, udslæt, træthed, sekundært planocellulært karcinom, foto-sensitivitet og diarré
Dabrafenib, fase 3 [14]	250	50 vs. 5	5,1 vs. 2,7	Sekundært planocellulært karcinom, træthed, feber og ledsmerter.
Dabrafenib + trametinib, fase 1 + 2 [15]	247	76 vs. 54	9,4 vs. 5,8	Feber, træthed, kvalme, opkastning og diarré
Dabrafenib + trametinib, fase 3 [16]	423	67 vs. 51	9,3 vs. 8,8	Feber, træthed, kvalme, diarré, ledsmerter, hypertension og udslæt
Dabrafenib + trametinib, fase 3 [17]	704	64 vs. 51	11,4 vs. 7,3	Feber, kvalme, diarré, træthed, hovedpine og opkastning
Vemurafenib + cobimetinib, fase 3 [18]	495	68 vs. 45	9,9 vs. 6,2	Retinopati, fotosensitivitet, gastrointestinale gener og forhøjede koncentrationer af leverenzymmer

huden. Der er dog endnu ikke lavet større studier af effekten af behandlingen af dem [12].

BRAF-INHIBITORER

BRAF-inhibitorerne dabrafenib og vemurafenib er begge rettet specifikt mod V600E-mutationen i BRAF-proteiner. De blokerer således for *downstream* BRAF-medieret ERK-fosforylering, der fører til nedsat proliferation af cancer-cellerne. Den næsthøypigste BRAF-mutation, V600K, har i kliniske forsøg også vist sig at være følsom for inhibitorerne. I Danmark er begge behandlinger tilgængelige, men pga. bivirkningsprofilerne foretrækkes behandling med dabrafenib.

Vemurafenib er i et fase 3-forsøg blevet sammenlignet med kemoterapien dacarbazin (Tabel 1). De 675 patienter, som indgik, havde tidligere ubehandlet metastatisk, BRAF-muteret melanom [13]. De patienter, som fik vemurafenib, havde statistisk signifikant bedre overlevelse og progressionsfri overlevelse end de patienter, der fik dacarbazin. 48% af patienterne i vemurafenibgruppen havde et objektivt respons mod 5% i dacarbazingruppen. Hyppige bivirkninger af vemurafenib var ledsmerter, udslæt og træthed samt sekundært planocellulært karcinom og fotosensitivitet; 38% blev dosisreduceret pga. bivirkninger.

Dabrafenib er testet i et fase 3-forsøg med 250 patienter over for dacarbazin i en 3:1-ratio [15]. Tid til progression var signifikant højere for dabrafenib med 5,1 måneder mod 2,7 måneder for dacarbazin (Tabel 1). De hyppigste bivirkninger af dabrafenib var sekundært planocellulært karcinom, træthed, feber og ledsmerter. Dosisreduktion var nødvendig hos 28% af patienterne, og 3% måtte ophøre med behandlingen. I de nævnte studier var der få patienter, som ikke progredierede inden for tre år [13, 14].

KOMBINATION AF BRAF- OG MEK-INHIBITORER

Kombinationen af en BRAF- og en MEK-inhibitor nedsætter hastigheden hvormed MAPK-vejen bliver reaktiveret, og forlænger derved tiden, til der opstår resistens

over for behandlingen. Reaktivering af MAPK-vejen er den hyppigste årsag til resistensudvikling under behandling med BRAF-inhibitorer [19].

Kombinationen af dabrafenib og MEK-inhibitoren trametinib viste i et fase 1/2-forsøg [15], at den fulde dosis af begge inhibitorer sjældent gav bivirkninger, som krævede dosisreduktion. Der blev set højere responsrater og længere progressionsfri overlevelse samt nedsat hyppighed af specielt hudrelaterede bivirkninger (Tabel 1). Dette resulterede i, at FDA i januar 2014, inden nogle fase 3-forsøg blev publiceret, godkendte kombinationen til behandling af patienter med BRAF V600-metastatisk melanom [20].

Efterfølgende kom der resultater fra to fase 3-forsøg: Et, hvor man sammenlignede kombinationen med dabrafenib [16], og senere et, hvor man testede kombinationen over for vemurafenib [17]. Begge studier viste en signifikant højere responsrate end BRAF-monoterapien og længere progressionsfri overlevelse (Tabel 1). Et senere studie af overlevelsen viste en signifikant bedre overlevelse på 25,1 måneder for kombinationsgruppen mod 18,7 måneder for gruppen af patienter, der var i dabrafenibbehandling [17].

Kombinationen af vemurafenib og MEK-inhibitoren cobimetinib er ligeledes for nylig blevet godkendt i såvel USA som Europa [3]. I et fase 3-forsøg blev 495 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk BRAF-muteret melanom randomiseret mellem kombinationen og vemurafenib [18]. Kombinationen var associeret med en signifikant forbedret progressionsfri overlevelse med en ikkesignifikant øget frekvens af bivirkninger, ligesom antallet af sekundære hudcancer var betydeligt mindre i kombinationsgruppen.

Kombinationen af en BRAF-inhibitor med en MEK-inhibitor forlænger således tiden, til der opstår resistens. Ved at blokere to enzymer samtidigt i den samme signalvej kunne man forestille sig, at bivirkningerne ville overlappes og dermed forhindres, at man ville kunne give en høj nok dosis af begge stofferne til at få den ønskede effekt. Dette er dog ikke tilfældet, idet bi-

Et superficielt
spredende
melanom.



virkningerne er forskellige ved behandling med henholdsvis en BRAF- og en MEK-inhibitor som monoterapi, på trods af at enzymerne er naboer i MAPK-vejen. De mest almindelige bivirkninger af MEK-inhibitorer er aknepræget hududslæt, diarré og perifere ødemer [21]. Frekvensen af planocellulært karcinom var lavere i begge kombinationsgrupper end hos patienter, der fik BRAF-monoterapi, hvilket bekræfter det kendte faktum, at disse sekundære cancers er relateret til en paradoks aktivering af MAPK-vejen, som opstår ved behandling med BRAF-inhibitorer.

RESISTENSMEKANISMER

Omkring 15% af de patienter, som behandles med BRAF-inhibitorer, opnår ikke tumorsvind, og mange patienter, som til at starte med responderer på behandlingen, vil med tiden udvikle resistens, der fører til progression af deres sygdom [13, 14]. Reaktivering af MAPK-vejen er den hyppigste årsag til udvikling af resistens under behandlingen [22]. Dette sker enten pga. sekundære mutationer i RAS, MEK eller ERK eller pga. sekundære ændringer i BRAF, f.eks. en mutation, som umuliggør binding af BRAF-inhibitoren til kinasen [23, 24].

En anden hyppig resistensmekanisme er aktivering eller en øget aktivitet af en alternativ signalvej, P13K-AKT-mTOR. Nogle mennesker er født uden tumorsuppressoren *PTEN*, som normalt hæmmer P13K-signalering, ligesom tabet af *PTEN*-aktivitet kan forekomme under melanomudviklingen [24]. Kommunikation mellem de to signalveje kan føre til aktivering af den modsatte, når den primære er hæmmet af behandling.

De fleste cancers har flere resistensmekanismer på samme tid, og forskellige metastaser hos den samme patient kan have forskellige resistensmekanismer, hvilket vanskeliggør både behandlingen og muligheden for at kunne forudsige et respons på behandlingen.

FREMIDTIGE BEHANDLINGSSTRATEGIER

Den hurtige udvikling af resistens er en stor udfordring i behandlingen af BRAF-muteret melanom. Ofte findes

der flere forskellige resistensmekanismer hos samme patient og endda i samme tumor [23]. Dette tyder på, at en multitargeteret fremgang er nødvendig for at forhindre eller udsætte resistensudviklingen. Kombinationen af dabrafenib og trametinib øger signifikant bedre overlevelsen og den progressionsfrie overlevelse end dabrafenib alene. En hyppig resistensmekanisme involverer aktivering af den alternative signalvej P13K-AKT-mTOR, hvorfor enkeltsignalvejsbehandling formentlig ikke er optimal, når man ønsker langvarig sygdomskontrol. Adskillige forsøg er på vej eller i gang, hvor man undersøger effekten og sikkerheden ved at kombinere MAPK-inhibitorer med P13K-inhibitorer, og præliminære data viser, at kombinationerne tåles og er effektive hos patienter med BRAF-muterede melanomer [25].

En anden kendt resistensmekanisme ved BRAF-behandling og kombinationsbehandling med en MEK-inhibitor er reaktivering af ERK-signalering, som er sidste og bærende led i signalvejen. Hæmning af denne kinase er derfor også en mulighed, hvis toksiciteten tåles. Mest ideelt vil det formentlig være at kombinere ERK-inhibering med P13K-måltrettet behandling, og studier om dette er under udvikling.

Det viser sig, at nogle tumorer er følsomme for behandlingen, mens der samtidig kan opstå nye metastaser. Man kunne derfor i nogle tilfælde overveje kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling i kombination med fortsat MAPK-inhibitionsbehandling til de resterende, følsomme tumorer [21].

Programmed cell death protein (PD)-1- og *PD*-ligand (*L*)1-antistof-immunterapi har i studier vist imponerende resultater for progressionsfri overlevelse og *overall survival*. I modsætning til ved behandling med MAPK-signalvejsinhibitorer ses der i behandlingen med immunterapi længerevarende respons hos patienter med metastatiske melanomer, om end der er respons hos et mindre antal patienter end ved behandling med MAPK-inhibitorer. I mange studier tester man i dag kombinationen af MAPK-inhibition med immunterapi, og håbet og formodningen er, at dette vil medføre langvarig kontrol af sygdommen, hvis toksiciteten gør det muligt [25, 26].

KONKLUSION

Behandlingen af BRAF-muteret metastatisk melanom er under hastig udvikling, og klinikere og forskere arbejder konstant på at designe studier af lægemidler, som vil vise sig effektive i behandlingen. Inhibitorer af kinaser i MAPK-signalvejen har øget overlevelsen blandt melanompatienter med mutation i *BRAF*. Der findes dog ulemper ved behandlingen med BRAF- og MEK-inhibitorer i form af, at der er en forskel i respons på behandlingen patienter imellem, hvilket ingen biomarkører endnu kan forudsige, og en vis toksicitet,

der er associeret med behandlingen. Desuden opstår der fortsat resistens hos mange patienter. Nye behandlingsmodaliteter er derfor ved at blive udviklet for at forbedre resultatet for alle patienter med BRAF-mutert melanom.

SUMMARY

Tessa Bystrup Boyles, Inge Marie Svane, Lars Bastholt & Henrik Schmidt:

Treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma
Ugeskr Læger 2016;178:Vo2160126

Melanoma is an aggressive form of skin cancer which is the cause of a great number of skin cancer-related deaths worldwide and about 300 deaths in Denmark. After several years of failure of treatment of metastatic melanoma, the development of BRAF- and later MEK inhibitors was considered revolutionary. Treatment with BRAF inhibitors alone and especially in combination with a MEK inhibitor improves outcome for patients with BRAF V600-mutated metastatic melanoma. However, even when treated with the combination of the inhibitors, many patients develop acquired resistance within a year.

KORRESPONDANCE: Tessa Bystrup Boyles. E-mail: tessa@boyles.dk

ANTAGET: 21. juni 2016

PUBLICERET PÅ NETTET: 29. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Pia Sjøgren, Plastikkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, takkes for billedet.

LITTERATUR

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
- European Medicines Agency. European medicines agency recommends approval of mekinist for the treatment of melanoma. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002085.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1 (18. jan 2016).
- National Cancer Institute. Melanoma treatment - for health professionals. www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq#section/all (1. maj 2016).
- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- Deichmann M, Krahl D, Thome M et al. The oncogenic B-raf V599E mutation occurs more frequently in melanomas at sun-protected body sites. *Int J Oncol* 2006;29:139-45.
- Candido S, Rapisarda V, Marconi A et al. Analysis of the B-RafV600E mutation in cutaneous melanoma patients with occupational sun exposure. *Oncol Rep* 2014;31:1079-82.
- Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1878-90.
- Keller JL. BRAF mutationer i malignt melanom. *Best Practice*. www.swiflet.com/bponko/onkodk/17/8/ (30. okt 2015).
- Mandala M, Voit C. Targeting BRAF in melanoma: biological and clinical challenges. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:239-55.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-46.
- Houben R, Becker JC, Kappel A et al. Constitutive activation of the raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog* 2004;3:6.
- Larsen AC, Dahl C, Dahmcke CM et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions. *Acta Ophthalmol* 24. mar 2016 (e-pub ahead of print).
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, openlabel, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-703.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-88.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.
- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.
- Spagnolo F, Ghiorzo P, Orgiano L et al. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies. *Oncol Targets Ther* 2015;8:157-68.
- National Cancer Institute. Melanoma treatment (PDQ). www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq#link/stoc_h2_3 (29. apr 2016).
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
- Shi H, Hugo W, Kong X et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov* 2014;4:80-93.
- Shi H, Moriceau G, Kong X et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun* 2012;3:724.
- Spagnolo F, Ghiorzo P, Queirolo P. Overcoming resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated metastatic melanoma. *Oncotarget* 2014;5:10206-21.
- Nazarian R, Shi H, Wang Q et al. Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by RTK or N-Ras upregulation. *Nature* 2010;468:973-7.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444-51.