

Melanom

Wirksamkeit von Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutationen

Etwa 40–60 % der Melanom-Patienten weisen BRAF-V600-Mutationen auf. Mit ca. 80 % kommen BRAF-V600E-Mutationen dabei am häufigsten vor. Seit der BRAF-Inhibitor Vemurafenib zur Anwendung kommt, hat sich die Gesamtüberlebensrate der Patienten erhöht.

Lancet Oncol 2014; 15: 323–232

In den USA wurde im Jahr 2013 mit rund 76000 Melanom-Fällen und 9180 dadurch bedingten Todesfällen gerechnet. Die meisten Melanome werden in einem lokalisierten Stadium entdeckt, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate noch bei 91,2% liegt. Beim metastasierten Melanom überleben jedoch nur 61,7% der Patienten bei lokaler und 15,2% bei distanter Metastasierung 5 Jahre. Chemotherapien haben in diesem Stadium einen begrenzten Erfolg: Nur 6,3–12,1% der Patienten sprechen darauf an. Die mittlere Gesamtüberlebensdauer unter einer Dacarbazin-Therapie beträgt 5,6–9,7 Monate. Hochdosiertes Interleukin-2 kann bei einigen Patienten eine komplette Remission induzieren. Neue Hoffnung für die Patienten brachten der im Jahr 2011 zugelassene CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und der BRAF-Inhibitor Vemurafenib.

Die Forscher um G.A. McArthur des Peter MacCallum Cancer Centres in East Melbourne, Australien, führten eine Follow-up-Studie zur Sicherheit und Effektivität von Vemurafenib durch. In der BRIM-3-Studie (BRAF-Inhibitor in Melanoma 3) konnten die Wissenschaftler bereits nachweisen, dass Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin mit einer Reduktion des Mortalitäts- und Progressionsrisikos verbunden ist. In ihrer aktuellen Studie untersuchten die Autoren nun 675 Patienten aus 12 Ländern. Alle Patienten litten an einem metastasierten Melanom der Grade IIIc oder IV (M1a, M1b oder M1c) und wiesen im Cobas-Test BRAF-V600-Mutationen auf. 337 Patienten wurden auf die Vemurafenib- und 338 auf die Dacarbazin-Gruppe randomisiert. Der mittlere Follow-up-Zeitraum lag für Vemurafenib bei 12,5 und für Dacarbazin bei 9,5 Monaten. 83 der 338 Dacarbazin-Patienten (25%) wechselten im Verlauf der Studie in die Vemurafenib-Gruppe.

Längeres Gesamtüberleben unter Vemurafenib

Das mittlere Gesamtüberleben war in der Vemurafenib-Gruppe deutlich länger als in der Dacarbazin-Gruppe (13,6 vs. 9,7 Monate, Hazard Ratio [HR]=0,70; $p=0,0008$). Auch das mittlere progressionsfreie Überleben war in der Vemurafenib-Gruppe deutlich besser als in der Dacarbazin-Gruppe (6,9 vs. 1,6 Monate; HR=0,38; $p>0,0001$).

Für die 598 Studienteilnehmer (91 %) mit einer BRAF-V600E-Mutation betrug das Gesamtüberleben unter Vemurafenib 13,3 und unter Dacarbazin 10 Monate (HR=0,75; $p=0,0085$). Während das mittlere progressionsfreie Überleben dieser Gruppe unter Vemurafenib 6,9 Monate betrug, lag es in der Dacarbazin-Gruppe bei 1,6 Monaten (HR=0,39; $p<0,0001$). Bei den 57 Patienten (9 %) mit einer BRAF-V600K-Mutation schnitt Vemurafenib ebenfalls besser ab als Dacarbazin: Das mittlere Gesamtüberleben betrug 14,5 vs. 7,6 Monate und das progressionsfreie Überleben lag bei 5,9 vs. 1,7 Monaten.

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Grad 3 und 4 bei Studienteilnehmern der Vemurafenib-Gruppe gehörten: das kutane Plattenepithelkarzinom bei 65 von 337 Patienten (19%), das Keratoakanthom bei 34 Patienten (10%) und auffällige Leberfunktionswerte bei 38 Patienten (11%). In der Dacarbazin-Gruppe kam es bei 26 von 287 Patienten (9%) zu einer Neutropenie. Bei 8 Studienteilnehmern (2%) der Vemurafenib-Gruppe und bei 7 Patienten (2%) der Dacarbazin-Gruppe kam es zu unerwünschten Grad-5-Ereignissen.

Fazit

Im Gegensatz zu BRAF-V600K-Mutationen kommen BRAF-V600E-Mutationen beim Melanom sehr häufig vor. Die Hemmung von BRAF mit Vemurafenib verbessert jedoch bei beiden Mutationsarten im Vergleich zu Dacarbazin das Überleben deutlich.

Dr. Dunja Voos, Pulheim

Immunantwort

Neuer Parameter identifiziert

Zur Bekämpfung von Erregern und Tumoren werden unterschiedliche Typen von T-Zellen benötigt. Die Forscher um S. Keck haben nun wichtige Parameter identifiziert, die bestimmen, wie T-Zellen effektive kurz- und langfristige Immunantworten steuern. Die Ergebnisse wurden Ende September in der Fachzeitschrift PNAS vorab online veröffentlicht. T-Zellen verfügen über hochspezifische Rezeptoren, die jeweils ein bestimmtes Erregermolekül erkennen können, wenn dieses von spezialisierten Zellen präsentiert wird. Die Interaktion aktiviert die T-Zelle. Durch die Aktivierung führt eine Infektion zur Entwicklung von 2 wichtigen T-Zell-Typen: Einem, der die Entzündungsreaktion fördert, und einem, der B-Zellen zur Bildung von Antikörpern anregt.

Die Forscher haben nun entdeckt, dass eine starke Stimulation eines T-Zell-Rezeptors durch das Erregermolekül, unabhängig von der vorhandenen Erregerkonzentration, zur Entwicklung entzündlicher T-Zellen führt. Gleichzeitig können starke und schwache Rezeptorstimulationen die Produktion von Antikörpern gegen den Erreger unterstützen. Bisher wurde angenommen, dass nur eine starke Stimulation zur Bildung von T-Zell-Typen führt, die B-Zellen zur Antikörperproduktion anregen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich durch eine Modellierung der Stärke der T-Zell-Rezeptor-Stimulation die Entwicklung spezifischer und langanhaltender T-Zell-Immunantworten steuern lässt. Da wirkungsvolle Impfstoffe meist auf einer effektiven Immunantwort basieren, ist das Verständnis, wie T-Zellen die Produktion von Antikörpern regulieren, wichtig für die Entwicklung dieser Substanzen.

Nach einer Mitteilung der Universität Basel