

# Wat er speelt bij het melanoom

John Haanen

- In de afgelopen 30 jaar is er weinig vooruitgang geboekt bij de behandeling van patiënten met een metastatisch melanoom.
- Recent zijn er 2 nieuwe ontwikkelingen. De ene is ipilimumab, een monoklonale antistof die de functie blokkeert van het eiwit 'cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4' (CTLA4), dat geactiveerde T-lymfocyten afremt. Hierdoor krijgt het immuunsysteem een kans om een immuunrespons tegen het melanoom op te bouwen.
- De andere is vemurafenib, een klein molecuul dat een gemuteerd eiwit in melanomen (BRAF) remt. De BRAF-mutatie leidt tot ongeremde proliferatie.

De behandeling van het uitgezaaide melanoom heeft de afgelopen 30 jaar nagenoeg stilgestaan. Hierin is dit jaar een verandering gekomen met 2 doorbraken, te weten op het gebied van het stimuleren van het eigen immuunsysteem en op het gebied van specifieke groeiremmers.<sup>1-3</sup>

## IPILIMUMAB

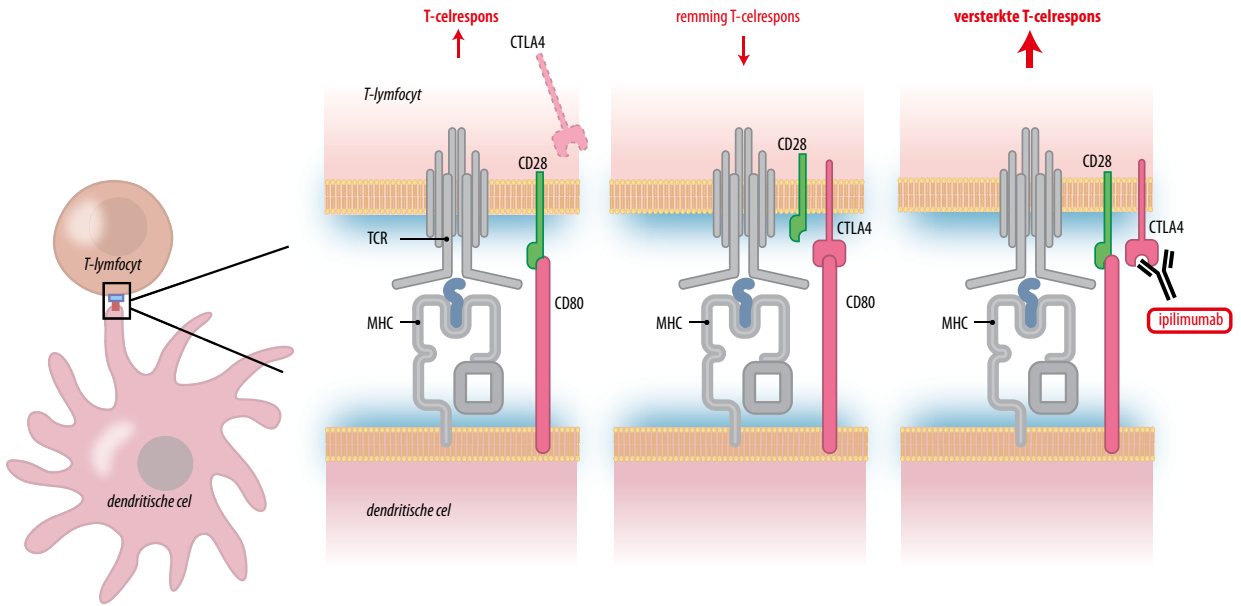
In maart werd het geneesmiddel ipilimumab door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Reden hiervoor was dat in een fase III-studie een duidelijk overlevingsvoordeel werd aangetoond ten opzichte van een weinig tot niet actief antitumorvaccin.

Ipilimumab is een monokonaal antilichaam dat de functie blokkeert van het eiwit 'cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4' (CTLA4), dat zich bevindt op geactiveerde T-lymfocyten. Het gevolg hiervan is dat voor het immuunsysteem de drempel wordt verlaagd om tegen het melanoom een adequate immuunrespons op te bouwen (figuur 1).

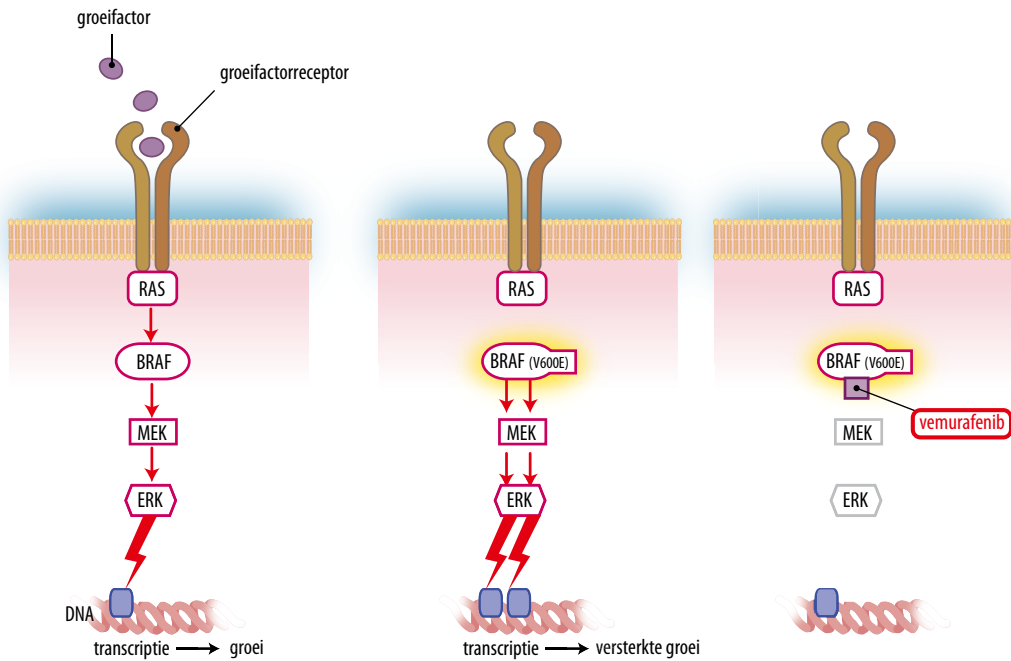
Ipilimumab verbetert de mediane overleving van melanoompatiënten met bijna 4 maanden en circa 20% van de behandelde patiënten is na 2-3 jaar nog steeds in leven, terwijl dit in de controlegroep slechts geldt voor de helft van de patiënten.

Het is niet vreemd dat ipilimumab, dat zeker niet kankerspecifiek is, als eerste is ontwikkeld voor het melanoom. Want al decennialang wordt verondersteld dat het immuunsysteem het melanoom kan opruimen, maar tot nu toe hebben de meeste therapieën, die op zwakke vaccins waren gebaseerd, gefaald. Ipilimumab geeft nu aan dat het wel degelijk mogelijk is om het eigen immuunsysteem in te zetten voor het bestrijden van deze kanker en dat is een grote sprong vooruit.

*Het Nederlands Kanker Instituut -  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis,  
Divisie Immunologie, Amsterdam  
Prof.dr. J.B.A.G. Haanen, internist-oncoloog  
(j.haanen@nki.nl).*



**FIGUUR 1** (a) Twee signalen lijken nodig te zijn voor T-celactivatie: een signaal via de unieke T-celreceptor bij herkenning van een MHC-peptidecomplex en een 2e signaal via binding van CD28 op de T-cel aan CD80/CD86 op de antigeen presenterende cel (APC). (b) Later dan CD28 wordt ‘cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4’ (CTLA4) eveneens op de T-cel tot expressie gebracht en dit gaat in competitie met CD28 voor CD80/CD86-binding op de APC, waarbij de affiniteit van CTLA4 voor deze liganden een factor 10 hoger is dan van CD28. Signalering via CTLA4 remt de activatie van T-cellen. (c) Ipilimumab blokkeert CTLA4, zodat deze rem niet kan plaatsvinden en zorgt zo voor versterking van de afweerreactie, bijvoorbeeld tegen eiwitten waartegen normaal geen immuniteit wordt opgewekt.



**FIGUUR 2** (a) Signaaltransductiecascade waardoor groeifactoren leiden tot groei. (b) Bij ongeveer de helft van de cutane melanomen is sprake van een verworven mutatie in het zogenaamde ‘BRAF’-gen. Door deze activerende mutatie is het signaaltransductiepad niet meer afhankelijk van groeifactoren en staat dit continu ‘aan’, waardoor versterkte groei optreedt. (c) Vemurafenib en andere specifieke remmers van het gemuteerde BRAF-eiwit gaan in competitie met ATP voor binding aan BRAF, waardoor geen fosforylering meer kan plaatsvinden en derhalve signalering via het pad wordt geremd. Dit leidt tot tumorcelapoptose.

## LEERPUNTEN

## VEMURAFENIB

De tweede doorbraak is de ontwikkeling van orale remmers van het gemuteerde eiwit met de naam 'BRAF'. Al jaren is bekend dat BRAF bij ongeveer de helft van de melanomen is gemuteerd (mutatie: V600E). Vemurafenib is de eerste selectieve remmer van het gemuteerde BRAF-eiwit. Dit BRAF-eiwit zet de cel aan tot proliferatieve groei door een continu actief signaaltransductiepad waarin mitogeengeactiveerd-proteïne(MAP)-kinase een rol speelt (figuur 2). In een gerandomiseerd fase III-onderzoek met als vergelijking standaardchemotherapie werd na 6 maanden follow-up een duidelijk grotere progressievrije overleving aangetoond, evenals een groter totaal overlevingsvoordeel. Slechts 20% van de patiënten met een BRAF-gemuteerd melanoom bleek geen voordeel van deze behandeling te hebben, tegen > 90% in de controlearm van het onderzoek.

Vemurafenib wordt redelijk goed verdragen met als belangrijkste bijwerkingen huidtoxiciteit, fotosensibiliteit, gewrichtsklachten en het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen van de huid (25%). Deze laatste tumoren kunnen eenvoudig chirurgisch worden verwijderd. De verwachting is dat ook vemurafenib binnenkort zal worden goedgekeurd. Opnieuw een flinke stap voorwaarts.

## CONCLUSIE

Toch is dit naar mijn verwachting nog niet het einde van de verbetering in de behandeling van het melanoom. Voorzichtige resultaten van combinatiebehandelingen van remmers van BRAF en het verderop in de transduceroute aanwezige eiwit MEK (afkorting van MAP-extracellulair signaalgeruleerd kinase) lijken nog veelbelovender en antilichamen tegen andere immuno-

- Na 30 jaar waarin er weinig vooruitgang zat in de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom, zijn er nu 2 belangrijke ontwikkelingen.
- Ipilimumab is een monoklonale antistof die een endogene rem op de T-cel-immunrespons kan blokkeren. Daardoor kan immuniteit tegen het melanoom ontstaan.
- Vemurafenib is een klein molecuul dat een mutatie in het BRAF-eiwit kan blokkeren en daarmee de signaaltransduceroute die uiteindelijk tot proliferatie leidt.

modulerende eiwitten en de combinatie van BRAF-remming en ipilimumab zouden de antikankerbehandeling nog verder kunnen verbeteren. Nog meer stapjes vooruit.

Toch hebben deze behandelingen wel een prijs. Enerzijds zijn dat de bijwerkingen die meer dan de helft van de patiënten kunnen ondervinden van behandeling met ipilimumab, waaronder colitis, dermatitis, hepatitis en hypofysitis, die vaak mild van aard zijn, maar wel degelijk ernstig of fataal kunnen verlopen, en anderzijds de zeer hoge kostprijs van deze behandelingen.

Belangenconflict: het instituut van Haanen ontving gelden voor zijn lidmaatschap van de adviesraad van Roche en Bristol-Myers Squibb. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 4 oktober 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3836

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
- 2 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day SJ, Garbe C, Lebbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-26.
- 3 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-16.