

Maligní melanom s BRAF mutací a možnosti jeho léčby

Eva Harapátová

Dermatovenerologická ambulance, Praha

Maligní melanom je nádor s trvale narůstající incidencí. Na 100 000 obyvatel již připadá víc jak 20 nově hlášených melanomů ročně. V České republice stoupla incidence melanomu za posledních 30 let 4násobně. Tvoří asi 5 % všech zhoubných nádorů kůže a je jedním z nejzhoubnějších nádorů vůbec. Může se vyskytovat na kůži (v 90 %), na sliznicích (1 %, u asijské populace 5–8 %) nebo v oku (3–5 %). Základní léčebnou možností je chirurgická léčba, dřívejší aktinoterapie a systémová chemoterapie (u metastatického onemocnění) je v dnešní době nahrazována biologickou léčbou.

Klíčová slova: maligní melanom, BRAF mutace, BRAF inhibitory, imunoterapie, BRAF kináza.

Malignant melanoma with BRAF mutation and its treatment options

Malignant melanoma is a tumour with a steadily increasing incidence. There are already more than 20 newly reported melanomas per 100,000 population a year. In the Czech Republic, the incidence of melanoma has increased four-fold in the last 30 years. It accounts for about 5% of all malignant skin cancers and is one of the most malignant tumours there is. It can occur on the skin (90%), the mucosae (1%; in the Asian population 5–8%), or in the eye (3–5%). The principal therapeutic option is surgical treatment; the previously used actinotherapy and systemic chemotherapy (in metastatic disease) have nowadays been replaced by biological therapy.

Key words: malignant melanoma, BRAF mutation, BRAF inhibitors, immunotherapy, BRAF kinase.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 65–68

Úvod

Maligní melanom je nádor s trvale narůstající incidencí. Každoročně je na celém světě diagnostikováno 200 000 nových případů a 65 000 pacientů s melanomem každý rok umírá.

Na 100 000 obyvatel již připadá víc jak 20 nově hlášených melanomů ročně. V České republice stoupla incidence melanomu za posledních 30 let 4násobně. Tvoří asi 5 % všech zhoubných nádorů kůže a je jedním z nejzhoubnějších nádorů vůbec. Může se vyskytovat na kůži (v 90 %), na sliznicích (1 %, u asijské populace 5–8 %) nebo v oku (3–5 %).

Etiologie

Přesná příčina melanomů je neznámá, existuje ale řada rizikových faktorů, z nichž nejvýznamnější je opakovaná expozice slunečnímu záření (spálení kůže, zejm. v dětském věku, solária), kožní fototyp I. a II., pozitivní rodinná anamnéza, velké množství pigmentových névů, velké kongenitální, dysplastické névy, imunosuprese.

Klinický obraz

Melanom vzniká nádorovou proliferací melanocytů. Může se objevit kdekoli na kůži trupu, končetin, hlavy a dále na sliznicích a v oku. Z klinického hlediska rozlišujeme 4 základní typy maligního melanomu:

- **Lentigo maligna (LMM)** – tvoří asi 10 % všech maligních melanomů. Jde o pomalu

rostoucí nepravidelně pigmentovanou skvrnu, neostře ohraničenou. Vyskytuje se převážně u starých lidí v obličeji, na krku a na hlavě. Roste horizontálně, po několika letech však může dojít k invazivnímu růstu. Prognóza je velmi dobrá.

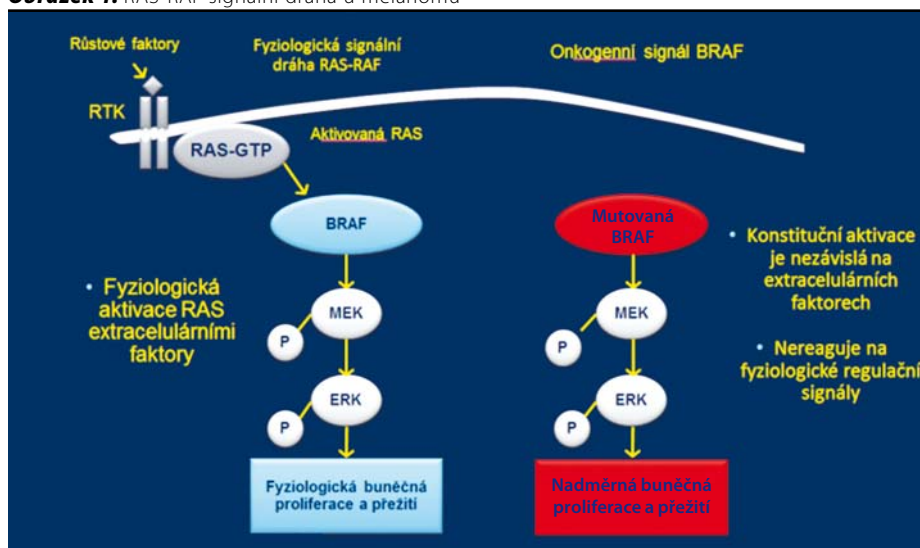
- **Superficiálně se šířící melanom (SSM)** – je nejčastějším typem, tvoří asi 65 % melanomů, vyskytuje se spíše u mladších věkových kategorií, u mužů nejčastěji v horní části trupu, u žen na končetinách. Jde o silně pigmen-

tované ložisko nepravidelného tvaru a neostře ohraničení, lehce vyvýšené. Tvar i barva se postupně mění. Během několika měsíců se může v ložisku vytvořit pigmentový uzel, značící růst melanomu do hlubších vrstev kůže. Tento proces je provázen svěděním, ulcerací a krvácením.

Pokud se podaří odstranit SSM ještě ve fázi horizontálního růstu, je prognóza příznivá.

- **Akrolentiginózní melanom (ALM)** – tvoří asi 5 % všech melanomů. Vyskytuje se

Obrázek 1. RAS-RAF signální dráha u melanomu



BRAF – rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B; ERK – extracelulárním signálem regulovaná kináza; GTP – guanosinotrifosfát; MEK – mitogenně aktivovaná proteinová kináza (MAPK); P – fosfát; RTK – receptor tyrozinkinázy

většinou na dlaních a ploskách. Pozornosti může uniknout lokalizace v oblasti nehtového lůžka, kde hrozí pozdní diagnostika a tím i špatná prognóza. Poměrně často bývá amelanotický a může být zaměněn za jiný kožní defekt.

- **Nodulární melanom (NM)** – představuje asi 20 % melanomů. Jde o pigmentovaný, rychle rostoucí uzel s ulcerací, který od začátku roste vertikálně a rychle metastazuje. Prognóza je nepříznivá.

Ke zvláštním typům melanomů patří melanomy slizniční a okulární.

- **Slizniční melanomy** můžeme najít kdekoli na sliznici respiračního, gastrointestinálního nebo urogenitálního traktu, nejčastěji však v dutině ústní, nosní, v paranazálních dutinách, na sliznici hrtanu a také v oblasti zevních rodidel a pochvy. V důsledku pozdní diagnózy je prognóza velmi nepříznivá.
- **Oční melanom** může mít formu uveální a konjunktivální. Základní terapeutickou možností u obou forem je chirurgická léčba.

Možnosti léčby

Základní léčebnou možností je **chirurgická léčba**, tedy excize nádoru s dostatečným ochranným lemem (v závislosti na tloušťce tumoru) a s vyšetřením sentinelové uzliny, dřívejší **aktinoterapie** a **systémová chemoterapie** (u metastatického onemocnění) je v dnešní době nahrazována biologickou léčbou.

Od roku 1975 se k léčbě melanomu používá jako základní lék **dakarbazin**, ev. kombinace chemoterapeutických režimů. Nicméně ještě v nedávné minulosti platilo, že medián přežití nemocných činil pouze 2–9 měsíců (dle typu a množství metastáz). Jeden rok po vzniku metastáz přežívala pouze čtvrtina nemocných, 5letého přežití dosáhlo pouze 5 % pacientů. Léčebné možnosti byly velmi omezené a k dispozici nebyl žádný lék, který by dokázal statisticky významně prodloužit celkovou dobu přežití. Teprve období po roce 2009 se ukázalo jako průlomové v terapii tohoto onemocnění.

Imunoterapie

V roce 2009–2010 byly publikovány první výsledky klinických studií s ipilimumabem.

Ipilimumab je monoklonální protilátka typu IgG1 proti antigenu CTLA-4, který je exprimován na povrchu aktivních T-lymfocytů. Reguluje přirozené imunitní reakce a je negativním regulačním mechanismem protinádorové imunitní odpovědi zprostředkované T-lymfocyty.

dorové imunitní odpovědi zprostředkované T-lymfocyty.

V roce 2011 byly publikovány závěry studie BMS 024, která porovnávala účinnost ipilimumabu proti dakarbazinu a která prokázala statisticky významné prodloužení celkové doby přežití v rameni s ipilimumabem na 11,2 měsíce, léčebných odpovědí dosáhlo 10–20 % pacientů a stabilizace až 30 % pacientů. V současné době používáme ipilimumab v II. linii léčby pacientů s maligním melanomem.

Nivolumab (anti-PD-1) – protilátka proti receptoru pro programovanou smrt (PD-1). Má silnější účinky než ipilimumab při stimulaci protinádorové odpovědi. V současné době probíhají studie s kombinací obou těchto přípravků.

Pembrolizumab – humanizovaná monoklonální protilátka proti PD1.

BRAF mutace

Téměř 90 % melanomů vykazuje aktivační mutace NRAS nebo BRAF onkogenů (obrázek 1) – BRAF mutace max. v 50 %, NRAS mutace cca 20 %. Jednou z nejčastějších je mutace genu ze skupiny RAF, kódujícího BRAF kinázu (tedy BRAF mutace). Vyskytuje se u asi 40 % všech melanomů, nejčastěji jde o mutaci V600E.

Zvýšená aktivita BRAF kinázy způsobuje trvalou aktivaci MAPK signální dráhy s následnou zvýšenou rychlostí proliferace a dlouhodobým přežíváním nádorových buněk.

Základem úspěšné cílené léčby je tedy inhibice BRAF kinázy s následným zpomalením nebo zastavením růstu nádorových buněk. Toto se daří díky BRAF inhibitorům, které se v posledních letech staly další léčebnou možností pro pacienty s BRAF mutovaným melanomem.

Léčba BRAF inhibitory

Vemurafenib (Zelboraf) byl registrován v roce 2012 a stal se první možností cílené terapie pro pacienty s maligním melanomem s BRAF mutací (tedy s horší prognózou). Je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF stanovenou validovaným testem.

Doporučená dávka vemurafenibu je 960 mg, tedy 4 tablety po 240 mg dvakrát denně. Léčba by měla pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

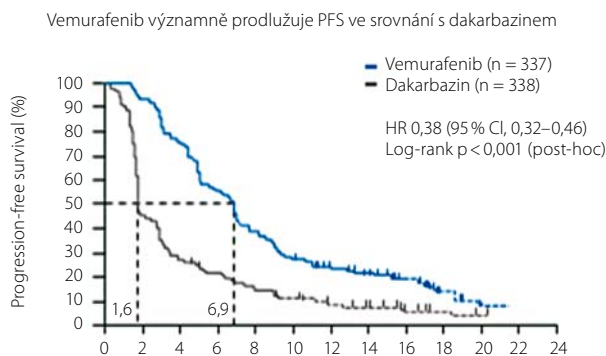
V registrační studii BRIM3 (vemurafenib vs. dakarbazin) byl medián celkového přežití 13,6 měsíců, částečné nebo úplné odpovědi dosáhlo 48,4 % pacientů. Update studie BRIM 3 prokázalo účinnost jak u nejfrekventovanější mutace V600E, tak i u vzácnější V600K (obrázky 2 a 3). Četnost objektivní odpovědi u BRIM 3 je 57 %.

Nejčastější nežádoucí účinky (u více než 30 % pacientů) zahrnují artralgie, únavu, vyrážku, fotosenzitivní reakci, nauzeu, alopecii a pruritus. Velmi často byl hlášen kožní spinocelulární karcinom, který byl nejčastěji léčen lokální excizí. Pacient by měl být proto pravidelně vyšetřován ošetřujícím lékařem a suspektní léze by měly být neprodleně odstraněny. Také je třeba, aby pacient používal krémy s vysokým ochranným faktorem a oděv, který jej bude bezpečně chránit proti slunci.

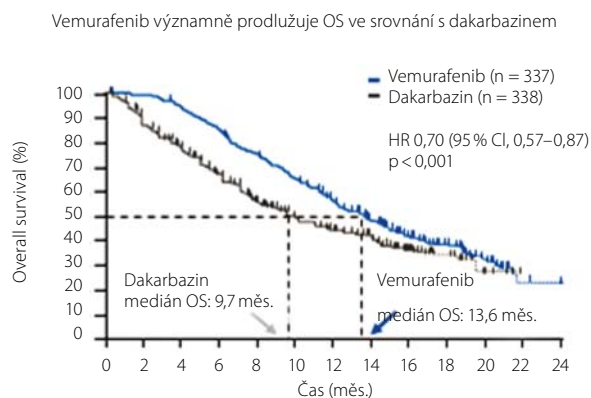
Kontraindikací pro podání vemurafenibu je hypersenzitivita na léčivou látku. V současné době je vemurafenib v České republice hrazen pro I. linii léčby maligního melanomu.

Dalším BRAF inhibitorem, který prokázal účinnost v terapii pacientů s maligním melanomem, je **dabrafenib (Tafinlar)**. Tafinlar má

Obrázek 2. BRIM3 13měs. update: PFS



	BRAF ^{V600E}		BRAF ^{V600K}	
	Dakarbazin (n = 303)	Vemurafenib (n = 295)	Dakarbazin (n = 24)	Vemurafenib (n = 33)
medián PFS (měs.)	1,6	6,9	1,7	5,9
HR (95 % CI)	0,39 (0,33–0,47)		0,30 (0,16–0,56)	
McArthur GA, et al. Lancet Oncol 2014; 15(3): 323–332.				

Obrázek 3. BRIM3 13měs. update: OS

	BRAF ^{V600E}		BRAF ^{V600K}	
	Dakarbazin (n = 303)	Vemurafenib (n = 295)	Dakarbazin (n = 24)	Vemurafenib (n = 33)
medián PFS (més.)	9,7	13,6	7,6	14,5
HR (95 % CI)	0,75 (0,60–0,93)		0,43 (0,21–0,90)	
McArthur GA, et al. Lancet Oncol 2014; 15(3): 323–332.				

odlišné spektrum nežádoucích účinků – k nejčastějším patří artralgie, hyperkeratóza a pyrexie.

V současné době se pozornost obrací k léčbě kombinací BRAF inhibítorem a MEK inhibítorem (cobimetinib, trametinib). Tato kombinace

by měla oddálit, resp. úplně odvrátit případnou rezistenci melanomu na léčbu BRAF inhibítorem. Kombinační režimy jsou nyní ve stadiu studií, dále v České republice probíhají studie s **nivolumabem** nebo **pembrolizumabem** (mono-

klonální protilátka proti PD-1). Pembrolizumab je dostupný pacientům v rámci specifického léčebného programu.

Máme tedy naději, že naši pacienti budou mít stále více úspěšných léčebných možností.

Literatura

1. Krajsová I. Melanom, vyd. Maxdorf, 2006.
2. www.mojemedicina.cz.
3. Paul B, Chapman, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with *BRAFV600E*-mutated melanoma.
4. SPC přípravku Zelboraf.
5. SPC přípravku Tafinlar.

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2015

MUDr. Eva Harapátová

Dermatovenerologická ambulance

Kateřinská 34, 120 00 Praha

EvaHarapatova@seznam.cz