

Cielená liečba melanómu: fakt alebo fikcia?

Švajdler M. ml.¹, Rychlý B.², Benický M.¹

¹ Oddelenie patológie UNLP Košice, pracovisko Trieda SNP 1

² Cytopathos s.r.o., Bratislava

SÚHRN

Pokročilý malígny melanóm je v súčasnosti neliečiteľné ochorenie. Tradičná morfológická klasifikácia (nodular melanoma, lentigo maligna melanoma, nevoid melanoma atď.) nemá väčší prognostický alebo prediktívny význam. Nové poznatky z molekulárnej patogenézy a dostupnosť cielených farmakologických prípravkov začínajú prinášať prvé pozitívne výsledky. Výzvou blízkej budúcnosti pre patológov, genetikov a onkológov bude identifikácia správnych terapeutických cieľov a mechanizmov rezistencie u konkrétneho pacienta.

Kľúčové slová: melanóm – patogenéza – genetika – cielená liečba – BRAF – vemurafenib

Targeted therapy of melanoma: Fact or fiction ?

SUMMARY

Advanced malignant melanoma is incurable by the current means of therapy. Traditional morphological classification (nodular melanoma, lentigo maligna melanoma, nevoid melanoma etc.) does not have any significant prognostic or predictive impact. Recent advances in molecular pathogenesis and the availability of targeted therapies have produced several positive results. In the near future, the main challenge for pathologists, geneticists and oncologists will be the identification of accurate therapeutic targets, as well as mechanisms of resistance, in melanoma in the particular patient in care.

Keywords: melanoma – pathogenesis – genetics – targeted therapy – BRAF – vemurafenib

Cesk Patol 2011; 47(4): 165–167

Malígny melanóm diagnostikovaný a liečený chirurgicky vo včasnóm štádiu má excelentnú prognózu. Melanóm, ktorý je inoperabilný alebo má distantné metastázy je v súčasnosti neliečiteľné ochorenie s hroziacou prognózou – len 14 % pacientov preživa päť rokov (1,2). Výsledok súčasnej adjuvantnej terapie je minimálny. Efekt rôznych chemoterapeutík ako aj biologickej liečby (interferón, interleukín-2), vrátane rôznych kombinácií (biochemoterapia) je v rozmedzí 15–25 %, s žiadnym alebo len minimálnym zlepšením celkového prežívania (1).

Aj keď identifikácia signálnych ciest vedúcich ku vzniku a progresii melanómu nie je ani zďaleka kompletná, doposiaľ získané vedomosti otvárajú nové možnosti hľadania účinnejších spôsobov liečby.

V nasledujúcich riadkoch prinášame stručný a značne zjednodušený pohľad na molekulárnu patogenézu a možnosti cielennej liečby malígneho melanómu. Ako príklad uvedieme veľmi sľubnú inhibíciu mutovaného BRAF proteínu.

GENETICKÉ ALTERÁCIE V MALÍGNOM MELANÓME

Vo väčšine melanómov sú aktivované dve hlavné signálne cesty (obr. 1): cesta MAPK (mitogen-activated protein kinase) zahŕňajúca signálnu kaskádu RAS-RAF-MEK-ERK, ktorá má významnú úlohu v bunkovom raste, a cesta PI3K-AKT-mTOR, regulujúca najmä apoptózu. Samotná alterácia hlavných proteínov týchto ciest však nevedie k vzniku melanómu – napr. mutácie BRAF alebo RAS sa vyskytujú rovnako často v melanóme ako aj benígnych névoch. Na progresiu sú nutné ďalšie genetické alterácie, predovšetkým v génoch pre tumor supresory.

Častou mutáciou je inaktivácia tumor supresora CDKN2A, génu, ktorý kóduje dva proteíny – inhibitor bunkového cyklu p16^{INK4A} (inhibuje aktivitu komplexu cyclinD1/CDK4) a proteín p14^{ARF} (je antagonistom proteínu MDM2, regulátora ubiquinácie p53). Úlohu CDKN2A podčiarkuje fakt, že jeho mutácia sa vyskytuje približne u 25–40 % rodín s familiárnym malígnym melanómom.

Ďalšie rodiny s rodinným výskytom melanómu majú vzácne mutácie v kináze CDK4, amplifikácia ktorej sa vyskytuje aj v sporadických melanómoch, najčastejšie v akrálnych a mukozálnych. Amplifikácia CDK4 sa vyskytuje nezávisle od mutácie BRAF, N-RAS a CCND1 (kóduje cyclin D1, regulátor kinázy CDK4). Častá amplifikácia CCND1, ktorá je tiež nezávislá od mutácie BRAF, podčiarkuje úlohu cyclin D1 ako ďalšieho samostatného faktora progresie melanómu.

Významnú úlohu hrá aj mutácia tumor supresora PTEN (vyskytuje sa spolu s mutáciou BRAF ale nie N-RAS), ktorý oslabuje aktiváciu AKT udržiavaním nízkej hladiny fosfatidylinositol-3-fosfátu. Aktivita AKT (inaktivuje okrem iného napr. BAD - supresor kľúčového antiapoptotického proteínu BCL-2) však môže byť zvýšená aj amplifikáciou génu a overexpresiou.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Marián Švajdler ml.

Oddelenie patológie UNLP Košice

Pracovisko Trieda SNP 1

041 66 Košice

tel: +421 556402914; fax: +421 556402945

e-mail: svajdler@yahoo.com