

Малигнен меланом

Нови методи на лечение

Псориазис

Все така актуален

Дерматози

Могат ли да бъдат животозастрашаващи при бременни?



СПЕЦИАЛЕН ГОСТ

Проф. д-р Тодор Попов

„От екзотична рядкост алергиите в началото на XXI^{ви} век вече засягат впечатляващ процент от населението.“

АЛЕРГИИ И ПСЕВДОАЛЕРГИИ

Разликите при реакцията на организма от различни ендогенни и екзогенни фактори, предизвикващи алергии и псевдоалергии.

МИКРОКЪРЛЕЖИТЕ В ДОМАШНИЯ ПРАХ

Или защо не винаги моят дом е моята крепост?



АПРИЛ

04

2014

СКАНИРАЙ С QRM



ISSN 1314-0345

тема на броя

ДЕРМАТОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ

Нови методи на лечение при малигнения меланом



Таргетна терапия

Доц. г-р Кр. Киров,
г-р И. Гаврилова

Клиника по Онкодерматология, СБАЛО, гр. София

При малигнения меланом (ММ) са установени повече от 34 450 мутации на различни гени, в различни хромозоми. При клиничната проява на заболяването вече са настъпили поне 6 значими мутации. „Репарацията“ на засегнатите гени е практически невъзможно. Затова основната цел на съвременните терапии е по-скоро да се прекъсне сигналния път на експресията им, което се постига чрез таргетната или прицелна терапия (ТТ). Мишената е някой основен медиатор на сигналния път. Над 30 таргетни агента са изследвани при ММ срещу екстра-, интрацелуларни и интрануклеарни мишенни медиатори (Фиг. 1).

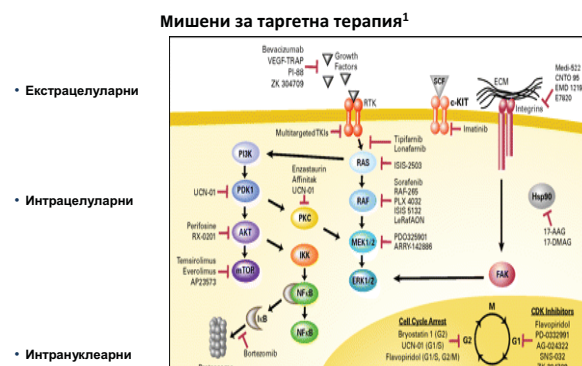
Най-успешна се оказва ТТ на MAPK сигналния път при установена мутация BRAF V600E, която е най-честата при ММ – при над 50% от случаите (Фиг. 2).

Мутацията BRAF V600E (BRAF+) се оказва важна в прогностично отношение като нейната експресия понижава преживяемостта в сравнение на случаите, в които липсва такава мутация (BRAF wt). С въвеждане на ТТ с инхибитори на BRAF V600E преживяемостта на случаите BRAF+ става по-висока дори от тази на BRAF wt.

Общият отговор на ТТ с инхибитори на BRAF V600E е бърз, в рамките на няколко седмици и надминава 60%, обаче преживяемостта се удължава само с 3 месеца^[3,4]. Причина за скромното повишение на преживяемостта е появата на резистентност към лечението.

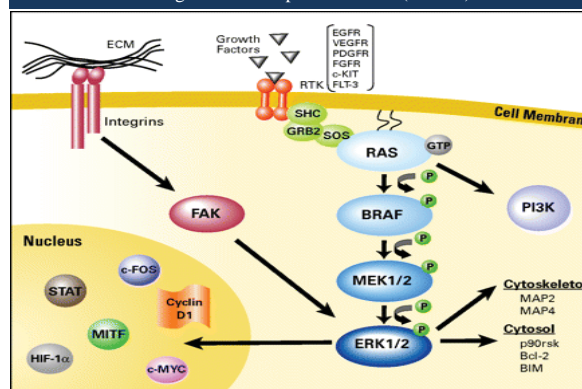
За подобряване на терапевтичните резултати в момента се провеждат изследвания на комбинирана инхибиция на следващия медиатор, протеинкиназа от MAPK сигнален път – MEK (Фиг. 2). С въвеждането на MEK-инхибитори се намалява или забавя появата на резистентност, а повлияване на тумора се установява и при пациенти с BRAF wt^[5].

Мишени и таргетни агенти в клинични проучвания



ФИГУРА 1: Най-често таргетирани сигнални пътища при ММ

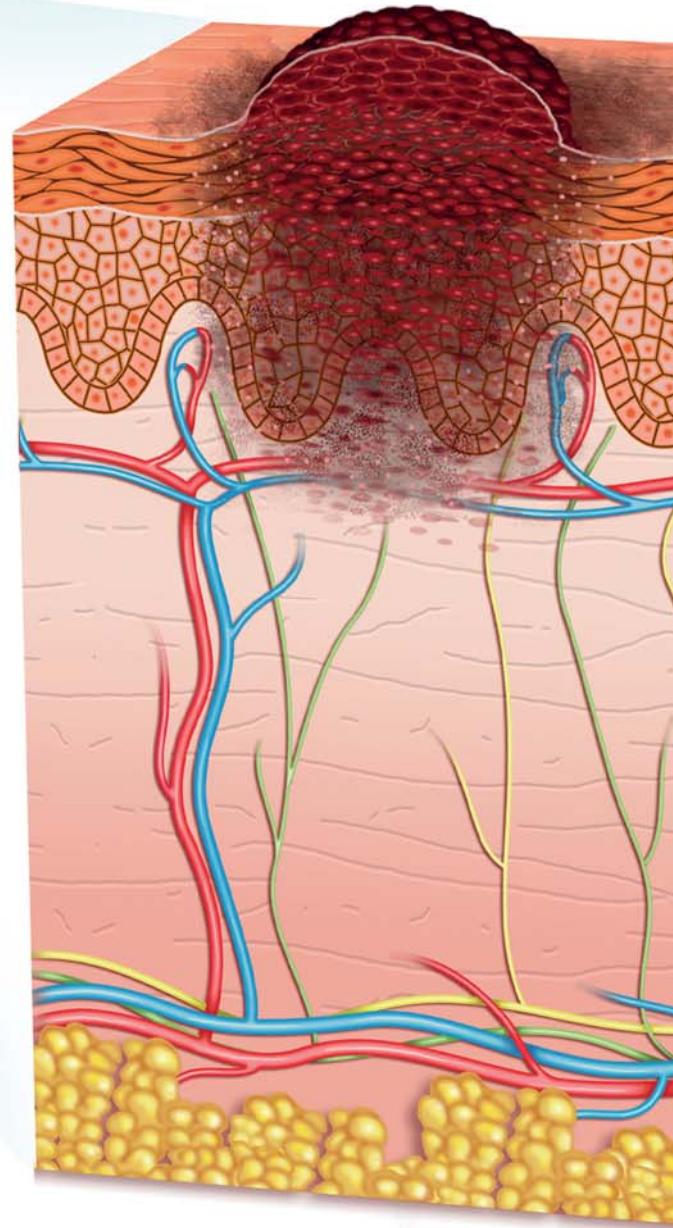
Интрацелуларен сигнален път на Mitogen-activated protein kinase (MAPK)

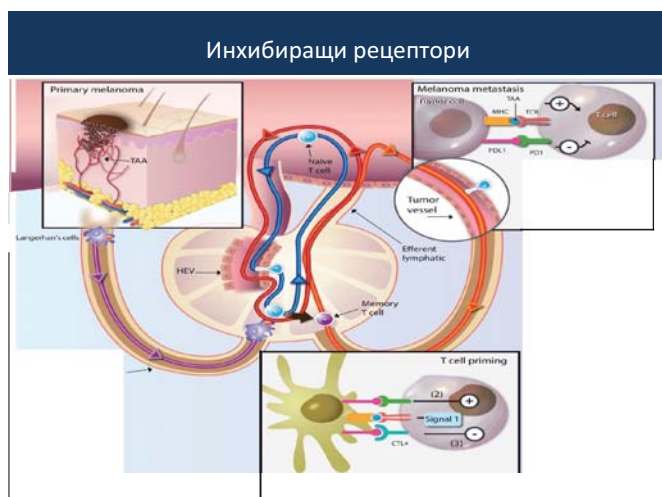


ФИГУРА 2: MAPK сигнален път при ММ



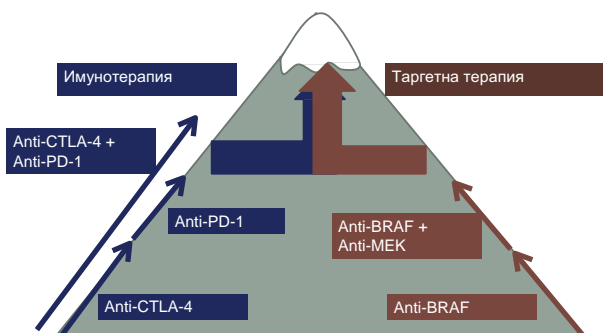
Заболеваемостта при малигнения меланом (ММ), макар и със забавени темпове, продължава да нараства по света и в България. През последните 10 години у нас бяха регистрирани средно по около 350 нови случаи годишно. Най-вероятно поради подобрената регистрация, през последните 3-4 години случаите на ММ се увеличиха, като през 2011 г. достигнаха вече 470^[1]. Фактическата заболеваемост се покачи от 3.5 на 6/100 000, при очаквани между 8 и 10/100 000, според фенотипа на българското население. Първичната диагноза на заболяването у нас е забавена и се поставя предимно в късен трети туморен стадий (Т3 - от 2 до 4 mm дебелина на тумора), при средна дебелина 3.5 mm. Затова и преживяемостта от ММ в България е около 65% и съответства на прогнозната за преживяемост в Т3 стадий според Международната TNM класификация на туморите. В САЩ първичната диагноза се поставя в ранен втори стадий (Т2 - 1-2 mm), при средна дебелина на тумора 1.2 mm и преживяемостта се покачи над 85%^[2]. Пряката зависимост на първичната диагностика на тумора и преживяемостта се дължи на липсата на ефективно системно лечение, което да я променя. Нова надежда за подобрене на терапевтичните резултати при ММ се появи с въвеждането на таргетната терапия и нов вид имунотерапия.





ФИГУРА 3:
Инхибиращи
рецепторни
молекули, експресирани от активираните Т-лимфоцити

Комбиниране на имуно- и таргетната терапия



ФИГУРА 4:
Комбиниране
на таргетна и
имунотерапия

Имунотерапия

ММ е известен като имуногенен тумор и е бил обект на проучване на различни видове имунотерапия – БЦЖ, цитокини, автоваксини, пептидни ваксини, адоптивни терапии и др. Сега вниманието е насочено към деблокиране на физиологично потиснати имунни процеси, предпазващи от прекалена хиперреактивност на имунната система, включително и от аутоимунни реакции. Най-добре са изследвани възможностите за блокиране с антитела на инхибиращите рецепторни молекули, експресирани от активираните Т-лимфоцити – CTLA-4 и PD-1 (Фиг. 3).

Общият отговор на терапията с анти-CTLA-4 антитела е над 15%, ефектът настъпва бавно, след 2-3 месеца, обаче при повлияните се пациенти се наблюдава значимо повишаване на 5-годишната преживяемост – 12-49%. Комбинирането на те-

рапията с анти-PD-1 антитела, повишава още повече терапевтичните резултати^[6,7].

Комбинация на таргетна и имунотерапия

ТТ е подходяща при метастази с бързо развитие. Постига се бърз ефект, който обаче може да е краткотраен. Имунотерапията е подходяща при бавно развиващи се метастази. Ефектът настъпва по-бавно, но е дълготраен. Логично е да се комбинират двете терапии, като се съчетае бързият и силен ефект на ТТ с продължителния ефект на имунотерапията (Фиг. 4).

Проучването на едновременното приложение на инхибитори на BRAF с анти-CTLA-4 антитела беше спряно след няколко месеца, тъй като повечето пациенти развиха тежък хепатит^[8] (Фиг. 4).

Последователната терапия, започваща с анти-CTLA-4 антитела и продължаваща с инхибитори на BRAF дава засега добри резултати. От обратната комбинация обаче се очакват по-лоши резултати, тъй като при поява на резистентност към инхибиторите на BRAF, обикновено няма достатъчна продължителност на живота за наблюдаване на ефект от имунотерапията.

През последните 10 години напреднаха изследванията върху ролята на стволовите клетки за канцерогенезата и отношението им към появата на рецидиви и резистентност към конвенционалните терапии.

Ракови стволови клетки

Канцерогенезата е процес, който може да продължава десетилетия. За нейната инициация, промоция и прогресия е необходимо в таргетната клетка да настъпят редица съществени мутации, които да се съхранят и акумулират. Нормалните соматични клетки в това отношение имат кратък живот и способност на десетина репликации. Единствено стволовите клетки притежават необходимите за канцерогенеза качества^[9]:

- Дълга продължителност на живот.

- Неограничена способност на самовъзпроизводство.
- Диференциация.
- Активна теломеразна експресия.
- Активиране на антиапоптозни сигнални пътища.
- Повишен мембранен транспорт.
- Мигриране и метастазиране.
- Независимост от началната околна среда.

Затова през последните години класическата стохастична теория на канцерогенезата (всяка клетка може да иницира появата на тумор) се измества от теорията за раковите стволови клетки (РСК) – туморът произхожда от малка клетъчна субпопулация с неограничени регенеративни способности, отговарящи на соматичните стволови или ранни прогениторни клетки. РСК са около 1% от туморната маса и са практически неоткриваеми със светлинна микроскопия. Притежават обаче характерни повърхностни маркери и могат да се откриват имунохистохимично. Определянето на тези туморни маркери е обект на съвременните проучвания и вече са установени при редица хематологични и солидни тумори. При ММ са установени маркерите CD20+/CD133+^[10].

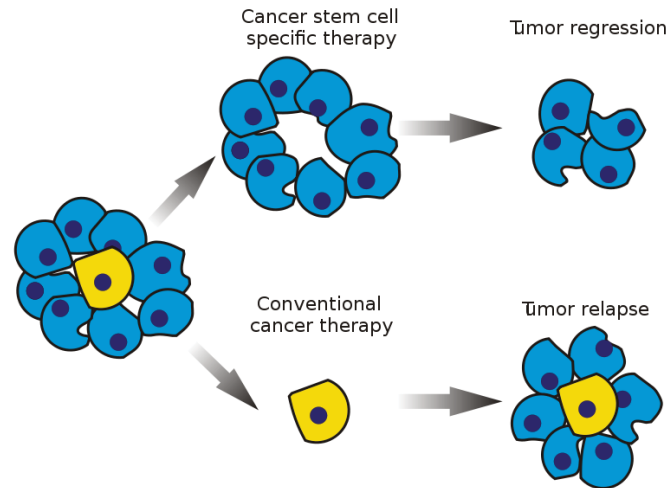
От клинична гледна точка значението на РСК е по отношение на туморната биология и терапевтичния подход.

РСК са мобилни и още в ранен туморен стадий заболяването може да е станало системно. Те са логично обяснение на рецидиви и метастази, появили се след много години светъл период^[11].

РСК са по-резистентни на конвенционалните терапии (по-рядко са в цикъл на деление, имат повишен мембранен транспорт, активирани антиапоптозни сигнални пътища и др.). Провежданата ТТ може да блокира сигнален път, който не е съществен за РСК, а имунологично, РСК може да нямат още експресия на повърхностни антигени, които да се разпознават като „чужди“ и да активират имунната система. Затова приоритет в проучванията е да се идентифицират РСК и методите на лечение на които са чувствителни (Фиг. 5).

Дискусия

РСК са логично обяснение на канцерогенезата с дългата продължителност на живота си, способността да съхраняват и акумулират нови мутации като непрестанно се самообновяват.



ФИГУРА 5: Успешно може да е само лечение, което унищожава РСК

РСК са логично обяснение на късните рецидиви и се идентифицират със „спящите“ туморни клетки^[12].

РСК могат да са резистентни на конвенционалните методи на лечение. Това налага тяхното идентифициране и определяне на аберантните сигнални пътища, протичащи в тях, които могат да са различни с установените при съответния тумор. Това е възможно обяснение за неуспеха в някои случаи на таргетната терапия на сигналния път MAPK с BRAF-инхибитори при ММ. Проучват се нови препарати активни спрямо РСК^[13].

Съществуването на РСК предполага, че е възможно заболяването да е системно още в ранен стадий, но високият процент на успешно излекувани тумори при пациенти в ранен стадий чрез конвенционално лечение, подкрепя значението на профилактиката и своевременната диагностика. ■

Книгопис:

1. Бюлетин на Националния Раков Регистър, 2012.
2. Poole, Catherine, Guerry, DuPont, M.D., Melanoma Prevention Detection and Treatment, New Haven: Yale University Press, 2005.
3. Chapman PB, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
4. Upstream MAPK pathway inhibition: MEK inhibitor followed by a BRAF inhibitor in advanced melanoma patients. S. M. Goldinger 9071.
5. Systematic review and indirect treatment comparison (ITC) of dabrafenib (Dab) and trametinib (Ttram) versus first-line (1L) treatments for metastatic melanoma (MM). K. Srivastava e20012 ASCO 2013.
6. Long-term survival in patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in four phase II trials. C. Lebbe 9053 ASCO 2013.
7. Clinical efficacy and safety of lambrolizumab (MK-3475, Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced melanoma. A. Ribas 9009 ASCO 2013.
8. A phase 1/2 trial of Vemurafenib and Ipilimumab in patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma CA184-161 ASCO 2013.
9. Shakhova O, Sommer L. Testing the cancer stem cell hypothesis in melanoma: The clinics will tell. *Cancer Lett*. 2012 Oct 13. pii: S0304-3835.
10. Zabierowski S, Herlyn M. Melanoma Stem Cells: The Dark Seed of Melanoma *JCO* June 10, 2008:2890-2894.
11. Shakhova et al. Melanoma Stem Cells, *Nature Cell Biology* 2012.
12. Kieffef S, Schatton T. Tumor dormancy and cancer stem cells: two sides of the same coin? *Adv Exp Med Biol*. 2013;734:145-79.
13. Korprowska K, Hartman ML, Sztiller-Sikorska M, Czyz ME. Parthenolide enhances dacarbazine activity against melanoma cells. *Anticancer Drugs*. 2013 Sep; 24(8): 835-45.