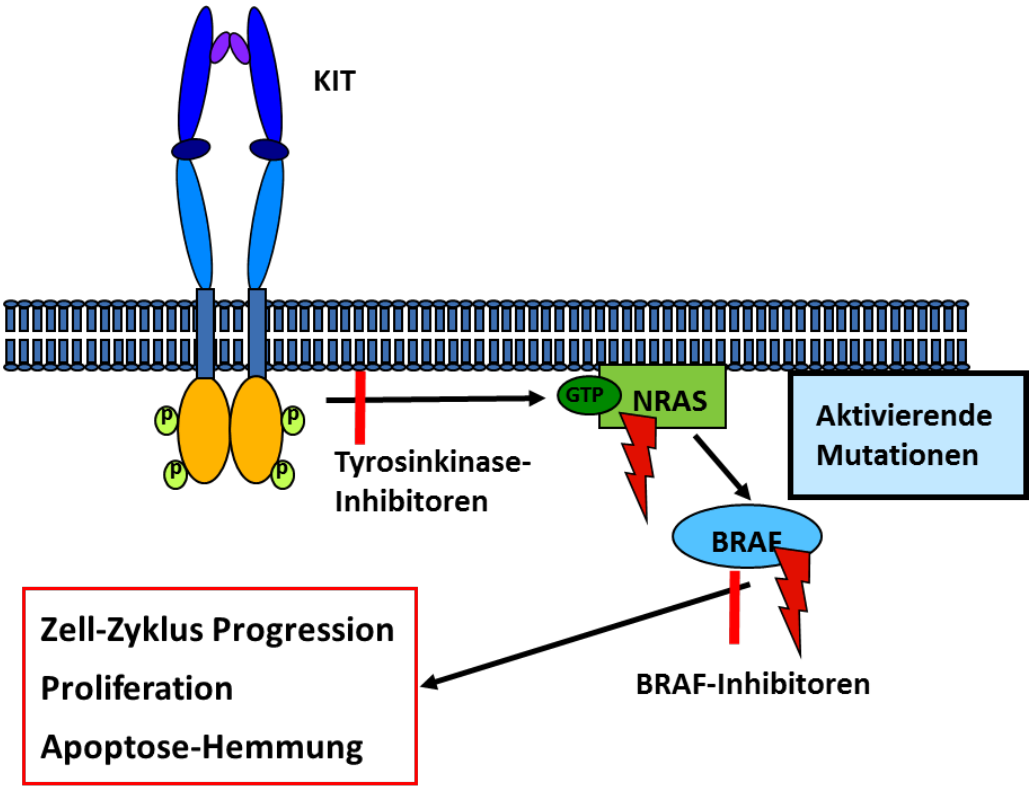
Hanse Histologikum

Molekularpathologische Analysen beim metastasierten Melanom



Die Basis der Analyse ist die Aktivierung des KIT-Signalwegs. Denn bei der Entstehung des Melanoms ist der KIT-RAS-RAF Signalweg häufig beteiligt. Über die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase wird das Wachstumssignal in die Zelle geleitet und innerhalb der Zelle über NRAS und BRAF zum Zellkern transportiert. Hier entfaltet es seine Wirkung.

Ein Überschuss dieses Wachstumssignals führt zu unkontrolliertem Wachstum und Vermehrung der betroffenen Zelle und spielt damit eine wesentliche Rolle in der Entstehung des Melanoms.

Der KIT-Signalweg kann auf verschiedene Arten aktiviert werden. Am häufigsten ist eine aktivierende Mutation im BRAF-Gen (in circa 50 Prozent aller kutanen Melanome). Diese Mutation betrifft fast immer Exon 15 und hier hauptsächlich das Codon V600. Die bei weitem häufigste Mutation ist V600E gefolgt von V600K, aber auch andere Mutationen sind möglich.

Hier kann dann eine individuelle Therapie ansetzen: Die V600E kann mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib inhibiert – gehemmt – werden, was zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit der Patienten führt. Vermutlich wirkt Vemurafenib in diesem Sinn auch bei V600K Mutationen. Seine Wirkung bei weiteren Mutationen wird beobachtet.

Eine weitere häufige Mutation betrifft NRAS. Aktivierende Mutationen in Exon 3 (Codon 61) des NRAS-Gens treten in circa 20 Prozent aller kutanen Melanome auf. Auch für diese Mutationen werden NRAS-Inhibitoren entwickelt, erste klinische Studien sind bereits gestartet.

Auch in Kit treten aktivierende Mutationen auf. Diese sind beim kutanen Melanom sehr selten, häufiger beim akralen oder Mucosa-Melanom. Sie betreffen hauptsächlich die Exons 11 und 13 und können im Normalfall mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) inhibiert werden. In selteneren Fällen treten die Mutationen auch in Exon 17 auf. Viele dieser Exon 17-Mutationen sind allerdings resistent gegen TKIs. Sie sind deshalb auch bekannt als sekundär unter TKI-Therapie entstehende Resistenzmutationen.