

Clinical Letter

Foudroyant metastasierendes, Vemurafenib-therapieresistentes malignes Melanom mit einer seltenen BRAF-Alteration

Rapidly metastasizing malignant melanoma characterized by a rare BRAF mutation not responding to vemurafenib

Sehr geehrte Herausgeber,

BRAF-Mutationen finden sich bei etwa der Hälfte der kutanen Melanome und sind offenbar für das Wachstums- und Progressionsverhalten dieser Tumoren sehr wichtig, wie sich auch aus dem Therapieerfolg der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib bei betroffenen Patienten ersehen lässt [1, 2]. Allerdings betreffen diese positiven Therapieerfahrungen aus Studien v. a. Patienten mit der häufigsten BRAF-Mutation V600E. Dennoch gilt in Deutschland die Zulassung von Vemurafenib für jedwede V600-Mutation.

Bei dem 1943 geborenen Patienten, über den wir in diesem Zusammenhang berichten, war im Februar 2009 ein nicht ulzeriertes, superfiziell spreitendes Melanom (SSM) der Tumordicke 0,65 mm am rechten Oberschenkel exzidiert und nach der AJCC-Stadieneinteilung als pT1a-Niedrigrisikomelanom klassifiziert worden [3]. Mitosefiguren waren im dermalen Anteil des Melanoms nicht identifiziert worden. Leitliniengerecht erfolgten daraufhin eine Nachexzision mit 1 cm Sicherheitsabstand ohne Sentinel-Lymphonodektomie sowie halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen durch den Hausarzt und eine niedergelassene Hautärztin [4].

Aus völligem Wohlbefinden heraus traten erstmals im Mai 2012 leichte Rückenschmerzen interskapulär auf, die sich zunächst unter physikalischen Maßnahmen besserten, dann aber mit Zunahmetendenz im Juni rezidierten. Dies und eine zusätzlich aufgetretene Raumforderung in der rechten Leiste führten den Patienten zu verschiedenen niedergelassenen Ärzten und schließlich am 19. Juni 2012 in unsere Ambulanz. Aus einer Biopsie von der rechten Leiste wurde der Verdacht auf eine Melanommetastase immunhistochemisch mit Anti-S100 β , Melan A (Abbildung 1a) und HMB45 gesichert. Die hohe Mitoserate von 10/mm² Metastasengewebe unterstrich den aggressiven Charakter des Melanomprogresses. Mutationsanalysen für BRAF und NRAS folgten. Während sich keine aktivierende Mutation im Codon 61 des NRAS-Gens feststellen

ließ, zeigte die Sequenzanalyse nach Sanger [5] die Alteration p.V600_K601delinsE (c.1799_1801del3) im BRAF-Gen (Abbildung 1c); d. h. aus der Deletion der Nukleotide 1799

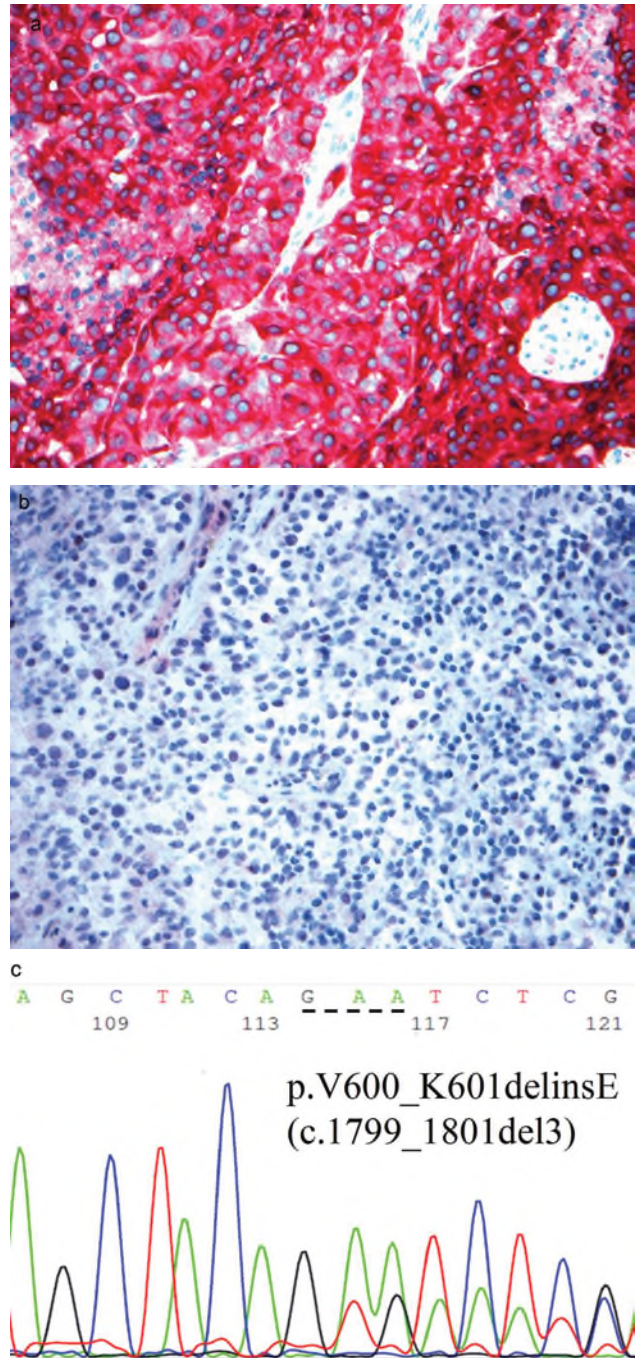


Abbildung 1 Immunhistochemische und molekulargenetische Befunde an der Biopsie aus der Metastase in der rechten Leiste: Markierung mit Melan A (a), Markierung mit dem Antikörper für BRAF V600E-Mutationen (b) [6]. Ergebnis der Sequenzierung des relevanten BRAF-Gen-Abschnitts nach Sanger (c) [5].

bis 1801 resultierte die Substitution der Aminosäuren Valin und Lysin durch die Aminosäure Glutamat. Somit lag auch in diesem Fall eine V600-Mutation vor, allerdings im Gegensatz zur üblichen V600E-Mutation mit dem zusätzlichen Verlust der benachbarten Aminosäure Lysin. Der jüngst spezifisch für BRAF-V600E-Mutationen entwickelte Antikörper VE1 reagierte mit den Tumorzellen unseres Patienten nicht (Abbildung 1b) [6], entgegen der durchgehend positiven Melanomzellmarkierung in der Kontrollprobe eines anderen Patienten mit herkömmlicher BRAF-V600E-Mutation.

Bei inzwischen opiatpflichtigen Rückenschmerzen und erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen der Schmerzmedikation erfolgte am 2. Juli 2012 die stationäre Aufnahme des Patienten in unsere Hautklinik. Die MRT-Diagnostik am 4. Juli zeigte als Erklärung für die Schmerzsymptomatik eine Metastase im Brustwirbelkörper (BWK) 2, von der aus ein intraspinaler Ausläufer das Myelon zwischen BWK 1 und 3 deutlich komprimierte (Abbildung 2a). Die bereits am 14. Juni 2012 bei niedergelassenen Radiologen durchgeführte Computertomographie hatte darüber hinaus pathologische Lymphknoten abdominell und rechts-hilär sowie multiple Lungen- (Abbildung 2b) und Lebermetastasen nachgewiesen. Angesichts der offenbar rasch fortschreitenden Melanommetastasierung und der Ähnlichkeit der BRAF-Alteration zur meist sehr gut ansprechenden V600E-Mutation erhofften

wir uns unter den zugelassenen Anti-Melanom-Therapeutika von Vemurafenib die besten Chancen, mit der nötigen Geschwindigkeit den Tumorprogress in einen -regress zu überführen und damit auch die Lebensqualität des Patienten wieder zu verbessern. Dies wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz befürwortet, obwohl für die konkrete BRAF-Alteration keine Vorerfahrungen mit BRAF-Inhibitoren bestanden. Unter konsequenter antiemetischer Therapie war dem Patienten das Schlucken der Vemurafenib-Tabletten in einer Tagesdosis von anfangs 2×960 mg, dann 2×720 mg über insgesamt 10 Tage möglich. Leider setzte sich aber auch darunter der Metastasierungsprozess ungebremst fort, erkennbar am massiven Anstieg von S100 β im Serum von 1.03 $\mu\text{g/l}$ vor Beginn der Vemurafenib-Therapie auf 4,95 $\mu\text{g/l}$ danach und insbesondere an der massiven Zunahme der Lungenmetastasierung in der Thorax-Computertomographie vom 17. Juli (Abbildung 2c). Im Konsens mit dem Patienten und seinen Angehörigen wurde schließlich auf jegliche weitere Anti-Melanom-Therapie zugunsten einer umfassenden Palliativversorgung verzichtet. Am 26. Juli 2012 verstarb der Patient im Beisein seiner Tochter in unserer Klinik.

Ähnlich rasant verlief die Melanommetastasierung auch bei einem jüngst von Schneider-Stock et al. berichteten Patienten mit der identischen BRAF-Alteration, ohne dass bei diesem Patienten ein BRAF-Inhibitor zum Einsatz gekommen



Abbildung 2 Auswahl radiologischer Befunde vom Juni und Juli 2012: Magnetresonanztomographie vom 4.07.12 mit Darstellung der Metastase im 2. Brustwirbelkörper und dem rückenmarkskomprimierenden Ausläufer nach intraspinal (a). Thorax-Computertomographie vom 14.06.2012 mit Darstellung einiger kleiner Lungenmetastasen beidseits (b). Thorax-Computertomographie vom 17.07.2012 mit massivem Progress der pleuropulmonalen Metastasen beidseits (c).

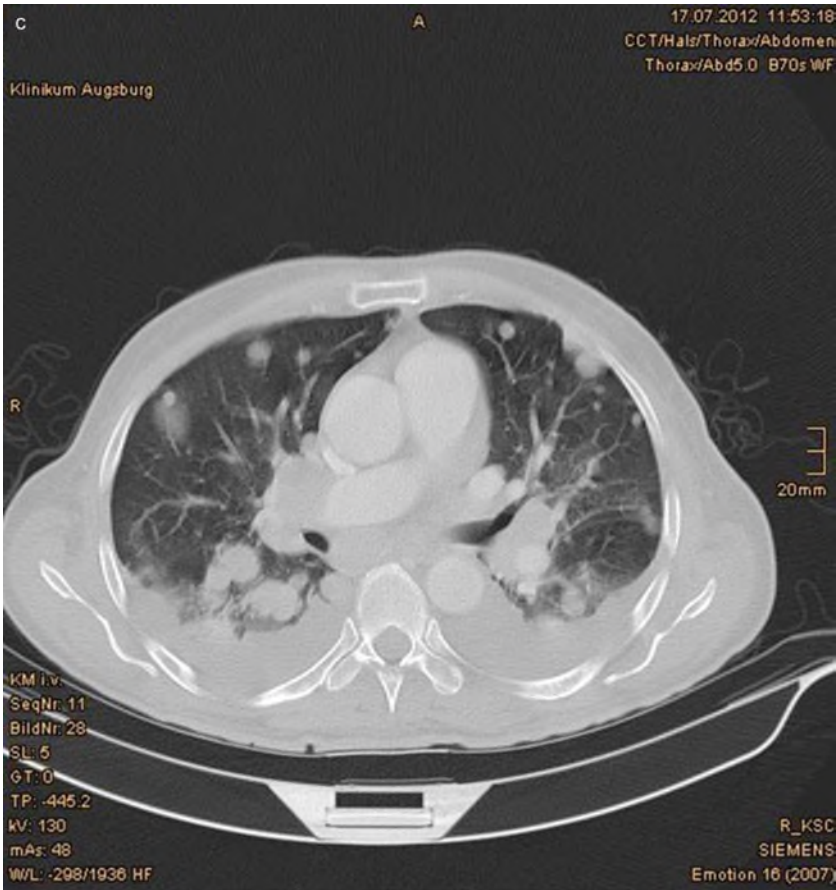
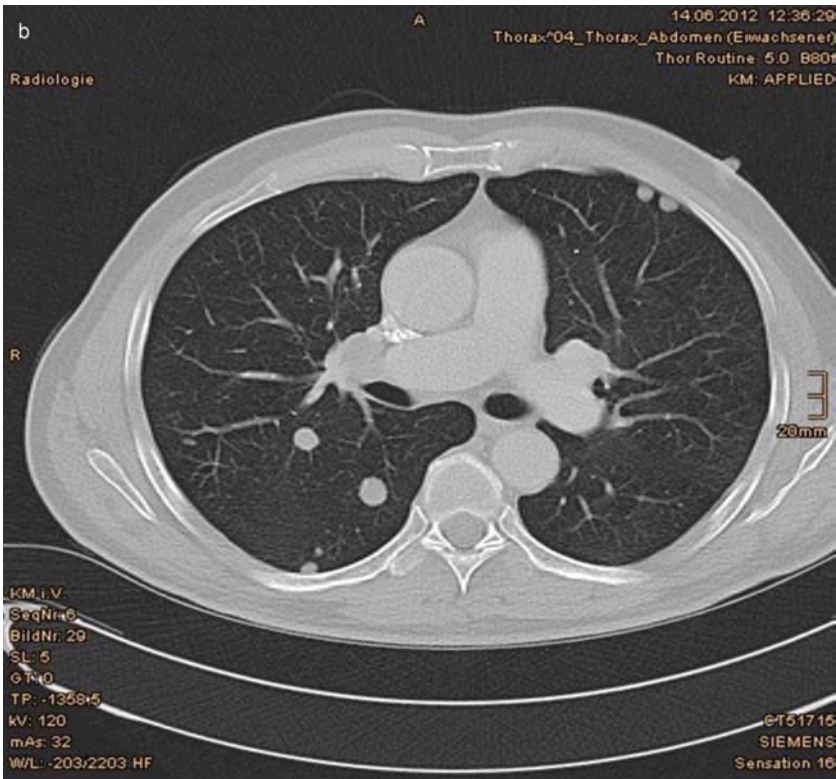


Abbildung 2 Fortsetzung.

wäre [7]. Auch dieser Patient verstarb nur zwei Monate nach der Mutationsanalyse, obwohl neben Operationen und Radiotherapien mehrere Chemotherapien und sogar der Multikinaseinhibitor Sorafenib versucht worden waren. Ferner sind in der Literatur noch ein Melanompatient ohne Angaben zum Krankheitsverlauf, zwei Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen und ein Patient mit einer familiären adenomatösen Polyposis bekannt, die dieselbe BRAF-Alteration aufgewiesen hatten [8, 9].

In einer nachträglich durchgeführten Mutationsanalyse des Primärtumors unseres Patienten konnte die gleiche 3-Basenpaar-Deletion wie in der Leistenmetastase nachgewiesen werden. Nach heutigem Kenntnisstand würden wir in einem solchen Fall selbst bei geringer Tumordicke zu einer Nachexzision mit 2 cm Sicherheitsabstand, zu einer Sentinel-Lymphonodektomie und zu einer engermaschigen Nachsorge raten. Da jedoch auch in näherer Zukunft die Mutationsanalysen an Primärmelanomen wohl die Ausnahmen bleiben, dürften analoge BRAF-Konstellationen weiterhin vorwiegend im Metastasenstadium auffallen. Bei Inoperabilität ist unseres Erachtens dann der Einsatz eines weiter „downstream“ ansetzenden MEK-Inhibitors zur Blockade der dauerhaft aktivierten Signalkaskade vielleicht eine bessere Option als BRAF-Inhibitoren, wie sich für andere seltene BRAF-Mutationen gezeigt hat [10].

Anmerkungen und Danksagung

Die Kasuistik wurde bereits im Rahmen der Diaklinik der 14. Jahrestagung der südostdeutschen Dermatologen am 1.12.2012 in Aue/Erzgebirge vorgetragen. Für die Überlassung des radiologischen Bildmaterials danken die Autoren den Kollegen der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Klinikum Augsburg (Abbildungen 2a, c) sowie der Röntgenpraxis Dr. Würstle und Kollegen in Augsburg (Abbildung 2b).

Interessenkonflikt

Keiner.

**Hans Starz¹, Manuela Gutsch¹, Julia Welzel¹,
Christian Haas²**

(1) Klinik für Dermatologie und Allergologie Augsburg, Hauttumorzentrum Augsburg

(2) Molekularpathologisches Labor, Pathologisches Institut am Zentralklinikum Augsburg

Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. med. Hans Starz
Klinikum Augsburg-Süd

Sauerbruchstraße 6
86179 Augsburg

E-Mail: hstarz@web.de

Literatur

- 1 Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16.
- 2 Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–65.
- 3 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–206.
- 4 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al. Short German guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 Suppl 1: 9–14.
- 5 Sanger F. Determination of nucleotide sequences in DNA. *Biosci Rep* 2004; 24: 237–53.
- 6 Capper D, Preusser M, Habel A et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 11–9.
- 7 Schneider-Stock R, Heinzerling L, Kämpgen E et al. A novel BRAF mutation in a patient with metastatic melanoma. *Der Pathologe* 2012; Suppl 1: 49.
- 8 Reifemberger J, Knobbe CB, Sterzinger AA et al. Frequent alterations of Ras signaling pathway genes in sporadic malignant melanomas. *Int J Cancer* 2004; 109: 377–84.
- 9 Jang M-A, Lee S-T, Oh YL et al. Identification of a rare 3 bp BRAF gene deletion in a thyroid nodule by mutant enrichment with 3'-modified oligonucleotides polymerase chain reaction. *Ann Lab Med* 2012; 32: 238–41.
- 10 Dahlmann KB, Xia J, Hutchinson K et al. BRAFL597 mutations in melanoma are associated with sensitivity to MEK inhibitors. *Cancer Discov* 2012; 2: 791–7.