



¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

² Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

Перспективы лекарственного лечения меланомы кожи

С.В. Шаров¹, М.Г. Леонов²

Адрес для переписки: Сергей Викторович Шаров, dr_sch@mail.ru

Представлены результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований, подтверждающие сравнительную эффективность различных лекарственных средств для лечения пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Проанализирована роль ряда препаратов, применяемых как в монорежиме, так и в схемах комбинированной терапии.

Ключевые слова: меланома кожи, диагностика, лекарственное лечение, химиотерапия, таргетные препараты, иммунотерапия

Исходя из современных рекомендаций, приоритетным направлением лечения при локализованных стадиях меланомы является хирургический метод, при распространенных – лекарственная терапия [1].

К сожалению, возможности самостоятельного хирургического лечения меланомы, особенно у больных с повышенным риском метастазирования, весьма ограничены. При планировании адекватной лечебной тактики необходимо учитывать, что скрытая диссеминация может иметь место на любой стадии развития меланомы.

По данным А.С. Барчука, у 10–15% больных меланомой кожи I–II стадий в течение пяти лет после радикальной операции отмечается генерализация процесса. Способность этой злокачественной опухоли к быстрому и неуловимому распространению позволяет рассматривать ее как системное заболевание,

требующее не только местного, но и системного контроля. Следовательно, радикальность вмешательства при меланоме, особенно II–III стадий, условна, причем не столько в хирургическом, сколько в биологическом отношении из-за наличия субклинических метастазов. Поэтому для повышения эффективности лечения меланомы оправданны комбинированные подходы, сочетающие в себе радикальную операцию и лекарственное воздействие [2].

В отношении лечения метастатической меланомы кожи следует признать, что возможности лекарственной терапии до недавнего времени были ограничены и не могли удовлетворить клиницистов. Несмотря на появление новых противоопухолевых препаратов и их многочисленных комбинаций, в том числе с различными биологически активными веществами, до 2011 г. значительного улучше-

ния выживаемости больных с отдаленными метастазами достичь не удалось. Медиана выживаемости пациентов с IV стадией заболевания составляла всего около 6–8 месяцев, пятилетняя выживаемость не превышала 5%. Основной причиной неудач исследователи считали высокую устойчивость опухоли к химиотерапевтическим препаратам основных групп, применяемых в онкологии. Так, частота объективных ответов, зарегистрированных при использовании монотерапии дакарбазином, составила 15–20%, полная регрессия наблюдалась у 5% больных с диссеминированными формами заболевания. Наиболее чувствительными к препарату оказались метастазы меланомы кожи в мягких тканях, коже, подкожно-жировой клетчатке, лимфоузлах, легких. Средняя продолжительность ремиссии не превышала 3–6 месяцев.

Производные нитрозометилмочевин также широко используются в лечении диссеминированной меланомы кожи. Объективный ответ отмечается в 13–18% случаев. Применение производных нитрозометилмочевин сопровождается длительной кумулятивной миелосупрессией с максимальной выраженностью на четвертой-пятой неделе после завершения курса [3]. Не до конца изученным остается вопрос комбинирования полихимиотерапии и биопрепаратов, прежде всего рекомбинантного интерферона альфа и интерлей-



кина 2. Эффективность обоих препаратов в режиме монотерапии составляет 5–20% при средней продолжительности ответа 4–8 месяцев. В основе идеи комбинации химио- и иммунотерапии (био/иммунохимиотерапии) лежит концепция о потенциальном синергизме цитотоксических и биологически активных агентов. Несмотря на то что первые данные о биохимиотерапии появились в 1991 г., рандомизированных исследований насчитывалось немного, причем полученные результаты были весьма противоречивы. Для подтверждения преимущества биохимиотерапии перед химиотерапией необходимо проведение хорошо спланированных крупных рандомизированных исследований. Производные имидазолкарбоксамидов, мочевины, платины, винкаалкалоиды и таксаны, оказывающие клинический эффект на рост метастазов в 10–20% случаев, продолжают оставаться препаратами выбора при лечении диссеминированных форм заболевания.

Таким образом, несмотря на многообразие предлагаемых химиопрепаратов, продолжительность жизни пациентов с метастатическими формами не превышает 3–11 месяцев [4]. Актуальность проблемы лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи стала для современного ученого мира своеобразным толчком к поиску принципиально новых подходов к лечению, основанных на понимании молекулярно-биологических особенностей меланомы. В результате были открыты диагностические и прогностические маркеры генетической гетерогенности трансформации опухолевых клеток [5]. Понимание этих механизмов способствовало появлению целой группы принципиально новых биологических препаратов с разнообразным механизмом действия.

Начиная с 2011 г. FDA (Food and Drug Administration, USA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) поочеред-

но утверждает новые препараты для лечения меланомы: ингибиторы BRAF-киназы при мутации BRAF (вемурафениб, дабрафениб), а затем и MEK-ингибиторы (траметиниб, кобиметиниб). Эти препараты демонстрируют высокую эффективность с приемлемым профилем токсичности, но их эффект в режиме монотерапии, как правило, достаточно кратковременный [6]. Не случайно стали появляться исследовательские работы по применению комбинаций названных препаратов.

Как показали результаты исследования III фазы соBRIM, на фоне применения комбинации препаратов кобиметиниб и вемурафениб почти вдвое снизился временной риск прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получавших данную терапию (относительный риск (ОР) 0,56; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,70; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии составила 12,3 месяца, в группе монотерапии препаратом вемурафениб – 7,2 месяца. Промежуточный анализ также показал, что комбинация препаратов кобиметиниб и вемурафениб продлевает жизнь пациентов по сравнению с монотерапией вемурафенибом (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,85; $p = 0,0019$). Частота объективного ответа (70 и 50%; $p < 0,001$), равно как и частота полного ответа (16 и 11%), выше при использовании комбинации (по сравнению с монотерапией) [7]. Итоговые результаты данного исследования, представленные в ноябре 2015 г. на международном конгрессе исследовательского общества по изучению меланомы, оказались более впечатляющими. Так, медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 22,3 месяца по сравнению с 17,4 месяца в группе монотерапии вемурафенибом. При этом риск смерти снизился на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,55–0,90; $p = 0,005$) [8].

Была разработана еще одна достаточно успешная комбинация

«дабрафениб + траметиниб». Доказано, что сочетанное применение этих препаратов улучшает результаты лечения больных метастатической меланомой по сравнению с монотерапией дабрафенибом. На фоне применения дабрафениба и траметиниба общая выживаемость превышает два года, в 20% случаев выживаемость без прогрессирования достигает трех лет [9].

В другом рандомизированном исследовании III фазы сравнивали эффективность комбинации «дабрафениб + траметиниб» и монотерапии вемурафенибом. Общая выживаемость за 12-месячный период наблюдения составила 72% в группе траметиниба и дабрафениба (95% ДИ 67–77) и 65% (95% ДИ 59–70) в группе монотерапии вемурафенибом (в группе комбинированной терапии ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,89; $p = 0,005$). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии достигла 11,4 месяца, в группе вемурафениба – 7,3 месяца (ОР 0,56; 95% ДИ 0,46–0,69; $p < 0,001$). Частота объективных ответов в группе комбинированной терапии составила 64%, в группе монотерапии – 51% ($p < 0,001$). Доказано, что комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом улучшает результаты лечения больных неоперабельной или метастатической меланомой кожи [10]. Отдельно стоит выделить современные инновационные лекарственные препараты для иммунотерапии. Высокая частота мутаций при меланоме предполагает высокий потенциал экспрессии антигенов, включая уникальные неоантигены, которые служат отличной мишенью для иммунной системы. Например, ипилимумаб (анти-CTLA-антитело), который считается первоочередным в блокировании иммунных контрольных точек, хорошо зарекомендовал себя как во второй, так и первой линии терапии меланомы. Однако его терапевтическая эффективность сочеталась с множеством выраженных побочных и нежелательных явлений [11].

ОНКОЛОГИЯ



Следующее перспективное направление в иммунотерапии меланомы кожи – использование антител, блокирующих каскад PD-1–PD-L1 (точки иммунного контроля). Активация этого механизма приводит к расторможению Т-клеточного цитотоксического иммунного ответа [12]. К представителям данной группы препаратов относятся пембролизумаб и ниволумаб, которые в настоящее время проходят клинические испытания. Для лечения метастатической меланомы кожи пембролизумаб и ниволумаб одобрены FDA в 2015 г. (сегодня эти препараты зарегистрированы и в Российской Федерации).

В данном аспекте знаковым оказалось международное рандомизированное исследование KEYNOTE-006, в котором сравнивали эффективность пембролизумаба в различных режимах дозирования и ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи. 834 пациента, включенных в исследование, были разделены на группы: двух- и трехнедельный интервал между применением пембролизумаба или четыре дозы ипилимумаба в трехнедельном режиме. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или до непереносимой токсичности. За шестимесячный период наблюдения прогрессирования не имели 47,3% пациентов в группе двухнедельного применения пембролизумаба, 46,4% пациентов в группе трехнедельного интервала применения пембролизумаба и 26,5% в группе ипилимумаба. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 (95% ДИ 3,4–6,9), 4,1 (95% ДИ 2,9–6,9) и 2,8 месяца (95% ДИ 2,8–2,9) соответственно, годовая выживаемость по сравнению с ипилимумабом – 74,1 ($p < 0,0005$), 68,4 ($p < 0,0036$) и 58,2% соответственно. Интересно, что значительно выше оказалась общая эффективность в группе пембролизумаба: 33,7% в группе двухнедельного режима, 32,9% в группе трехнедельного режима и 11,9% в группе ипилимумаба. Частота полных эффектов составила 5,0,

6,1 и 1,4% соответственно, длительность эффекта при медиане наблюдения 7,9 месяца – 89,4, 96,7 и 87,9%. Спектр токсичности препарата был приемлемым. Таким образом, пембролизумаб был одобрен к применению в первой линии терапии диссеминированной меланомы кожи [13].

Что касается ниволумаба, его комбинацию с ипилимумабом первоначально изучали в рандомизированном исследовании II фазы CheckMate 069. В исследовании участвовали 142 пациента, ранее не получавших лечения, с неоперабельной стадией меланомы. Пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 33 пациента с BRAF-мутацией, во вторую – 109 пациентов с BRAF дикого типа. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1. 65% пациентов получали ипилимумаб в комбинации с ниволумабом с последующим приемом ниволумаба в монорежиме, 35% – только ипилимумаб с последующим приемом плацебо. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой наблюдения служила частота объективного ответа, конечной – общая выживаемость. Ее планировалось оценивать как минимум в течение двух лет наблюдения. Исходно все пациенты были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и характеристикам заболевания. Большинство пациентов имели IV стадию заболевания. У 25% больных отмечался повышенный уровень лактатдегидрогеназы, около 24% были PD-положительными и около 22% имели мутацию BRAF V600. Первичная конечная точка – частота объективного ответа оценивалась в течение 11 месяцев. В группе комбинированной терапии она составила 61%, в группе монотерапии ипилимумабом – 11%. Полный эффект наблюдался у 22% пациентов в группе комбинированной терапии, в группе ипилимумаба таковой отсутствовал. Частичный ответ отмечался в 39 и 11% случаев соответственно. Что касалось выживаемости без

прогрессирования у пациентов с диким типом BRAF, медиана не была достигнута в группе комбинированной терапии. В группе монотерапии ипилимумабом этот показатель составил 4,4 месяца ($p < 0,0001$). Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с диким типом BRAF в группе терапии ниволумабом и ипилимумабом достигла 55 и 54% соответственно, в группе ипилимумаба в монорежиме – 17 и 11%. Медиана общей выживаемости у больных с диким типом BRAF не была достигнута в группе комбинированной терапии, в то время как в группе монотерапии она составила 24,8 месяца. Одно- и двухлетняя общая выживаемость в группе комбинированного лечения достигла 79 и 69% соответственно, в группе монотерапии ипилимумабом – 62 и 53%. Результаты были одинаковыми для всех рандомизированных пациентов. Из побочных явлений чаще регистрировались поражения желудочно-кишечного тракта. Более 85% побочных эффектов разрешились без последствий [14].

Наконец, в июле 2016 г. был представлен анализ пятилетней выживаемости пациентов, ранее получавших терапию ниволумабом (3 мг/кг). Медиана общей выживаемости в этой группе составила 20,3 месяца, в контрольной – 17,3 (12,5–37,8). После 60 месяцев контроля за пациентами частота общей выживаемости достигла 35,3% (14,5–57,0), в то время как в контрольной группе она составила 33,6% (24,6–42,9). В данном исследовании зафиксирована самая длительная общая выживаемость у пациентов, ранее получавших в клиническом исследовании анти-PD-1-терапию. Эти выводы позволяют предположить безрецидивную длительную выживаемость после терапии ниволумабом – 34% пациентов живы в течение пяти лет [15].

Результаты проведенного исследования выглядят обнадеживающими. Тем не менее необходимо рассматривать спектр токсичности и, как следствие, качество жизни



пациентов, получающих лекарственную терапию. Для ниволумаба качество жизни пациентов оценивалось в исследовании CheckMate 066. Выяснилось, что исходный уровень качества жизни на фоне применения ниволумаба сохранялся длительный период. При этом качество жизни пациентов, получавших дакарбазин, ухудшалось намного раньше [16].

Резюмируя сказанное, можно предположить, что будущее лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи за применением комбинации биологически активных препаратов, механизм действия которых основан на понимании генеза опухолевых клеток меланомы и управлении собственными иммунокомпетентными механизмами.

Таким образом, только совершенствование мероприятий по ранней диагностике меланомы кожи с активным выявлением заболевания на I стадии и применение современных лекарственных препаратов у пациентов с поздними стадиями опухолевого процесса позволяют надеяться на получение наилучшего результата в снижении смертности от меланомы. ☺

Литература

1. Демидов Л.В., Булавина И.С., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 162–170.
2. Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С. и др. Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 2 (38). С. 55–58.
3. Закурдяева И.Г., Цыб А.Ф. Диссеминированная меланомы кожи (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 70–76.
4. Garbe C., Leiter U. Melanoma epidemiology and trends // Clin. Dermatol. 2009. Vol. 27. № 1. P. 3–9.
5. Curtin J.A., Fridland J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 20. P. 2135–2147.
6. Wright C.J., McCormack P.L. Trametinib: first global approval // Drugs. 2013. Vol. 73. № 11. P. 1245–1254.
7. Larkin J.M.G., Yan Y., McArthur G.A. et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma // J. Clin. Oncol. 2015.
8. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B. et al. coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519) // J. Transl. Med. 2015. Vol. 13. Suppl. 1.
9. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib // J. Clin. Oncol. Vol. 34. P. 871–878.
10. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 1. P. 30–39.
11. Sznol M. Advances in the treatment of metastatic melanoma: new immunomodulatory agents // Semin. Oncol. 2012. Vol. 39. № 2. P. 192–203.
12. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // Annu. Rev. Immunol. 2008. Vol. 26. P. 677–704.
13. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006) // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 26. P. 2521–2532.
14. Postov M., Chesney J., Pavlick A. et al. Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma. AACR Annual Meeting. 2016. Abstr. CT 002.
15. Hodi F.S., Kluger H., Sznol M. et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, New Orleans, 2016. Abstr. CT001.
16. Long G.V., Atkinson V., Ascierto P.A. et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. № 10. P. 1940–1976.

Prospects for Melanoma of the Skin Drug Treatment

S.V. Sharov¹, M.G. Leonov²

¹ Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

² Oncology Center № 3, Novorossiysk

Contact person: Sergey Viktorovich Sharov, dr_sch@mail.ru

Provided the results of randomized and non-randomized studies confirming the comparative effectiveness of various drugs for the treatment of patients with disseminated melanoma of the skin. Analyzed the role of a number of drugs, used both in mono and in combined therapy schemes.

Key words: skin melanoma, diagnosis, drug treatment, chemotherapy, targeted drugs, immunotherapy