



Возможности персонализированной терапии пациентов с меланомой кожи и мутацией с-KIT

К.В. Орлова, В.В. Назарова, Н.Н. Петенко, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Кристина Вячеславовна Орлова, krisman03@gmail.com

Метастатическая меланома характеризуется неблагоприятным прогнозом. Стандартная химиотерапия принципиально не влияет на общую продолжительность жизни пациентов. Эффективность однокомпонентных режимов (монокимиотерапии) не превышает 10–15%. Увеличить эффективность терапии и общую продолжительность жизни больных метастатической меланомой можно за счет индивидуализации лекарственного лечения – определения молекулярно-генетических изменений в опухоли и назначения терапии на основании полученных результатов. В статье проанализированы подходы к персонализированной лекарственной терапии пациентов с метастатической меланомой и мутацией с-KIT. В рамках статьи вопросы эффективности иммуноонкологической терапии у данной категории пациентов не рассматриваются.

Ключевые слова: меланома кожи, акральная меланома, мутация с-KIT, иматиниб

Введение

Меланома кожи – опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Однако встречаются и более редкие локализации – слизистые оболочки и увеальный тракт. В большинстве стран Евросоюза, а также

в США и Австралии отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи. Аналогичная тенденция наблюдается и в России. Так, по данным В.В. Старинского и соавт., в 2013 г. в нашей стране было зарегистрировано 8974 новых случая меланомы кожи, в 2015 г. – 9384. Причем доля больных, у которых заболевание выявлено на III–IV стадии,

составляет около 20–25% [1–2]. Таким образом, у каждого четвертого пациента с вновь выявленной меланомой кожи имеют место метастатическая или местнораспространенная неоперабельная форма и неблагоприятный прогноз течения заболевания.

Достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили охарактеризовать молекулярные механизмы, лежащие в основе многих злокачественных новообразований, и найти новые подходы к терапии и диагностике.

Меланома – молекулярно-гетерогенное заболевание с различными молекулярно-генетическими изменениями, зависящими от клинических и биологических факторов. Так, для меланомы, расположенной на участках кожи, не подверженных воздействию солнечных лучей, характерно наличие мутации в гене BRAF. Наиболее распространенной мутацией в гене BRAF (около 90%) при меланоме кожи считается мутация V600E – замена аминокислоты валина глутамином в 600-м кодоне. Как следствие – увеличение киназной активности фермента



Таблица 1. Результаты исследований II фазы иматиниба при метастатической меланоме с мутацией KIT

Авторы исследования	Количество пациентов, абс.	Подтип меланомы	Количество пациентов, абс. (%)	Доза иматиниба	ЧОО, абс. (%)	ЧКБ, абс. (%)	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Guo J., Si L., Kong Y. et al. [8]	43	Слизистая	11 (26)	400 мг 1 раз в сутки (с увеличением до 400 мг 2 раза в сутки при прогрессировании заболевания)	10 (23)	23 (55)	3,5	14
		Акральная	21 (49)		–	–	–	–
		Кожа с ХПВСЛ	5 (12)		–	–	–	–
		Кожа без ХПВСЛ	4 (9)		–	–	–	–
		Без ВПО	2 (5)		–	–	–	–
Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D. et al. [9]	25	Слизистая	13 (46)	400 мг 2 раза в сутки	4 (16)	–	2,8	10,6
		Акральная	10 (36)		–	–	–	–
		Кожа с ХПВСЛ	5 (18)		–	–	–	–
Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A. et al. [10]	24	Слизистая	17 (71)	400 мг 1 раз в сутки (с увеличением до 400 мг 2 раза в сутки при прогрессировании заболевания)	7 (29)	12 (50)	3,7	12,5
		Акральная	6 (25)					
		Кожа с ХПВСЛ	1 (4)					

ХПВСЛ – хроническое повреждение от воздействия солнечных лучей, ЧОО – частота объективного ответа, ЧКБ – частота контроля болезни, ВВП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ВПО – выявленный первичный очаг.

BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала [3]. Помимо V600E в гене BRAF встречаются и другие виды мутаций (V600K, V600R, V600D), которые также повышают киназную активность фермента. Существует ряд препаратов, блокирующих данный путь и значительно увеличивающих общую продолжительность жизни пациентов с метастатической BRAF V600-позитивной меланомой. Речь идет об ингибиторах BRAF вемурафенибе и дабрафенибе, ингибиторах MEK траметинибе и кобиметинибе, а также их комбинации (вемурафениб + кобиметиниб, дабрафениб + траметиниб).

При меланоме, локализованной на слизистой оболочке, а также при акральных формах и меланоме кожи, возникшей на фоне хронического повреждения от воздействия солнечных лучей, J.A. Curtin и соавт. впервые описали активирующие мутации в тирозинкиназном рецепторе KIT [4–6]. Авторы исследовали 102 первичные меланомы. В 38 случаях имела место меланома слизистой локализации, в 28 –

Таблица 2. Перечень клинических исследований*

Исследуемый препарат/режим	Номер исследования	Статус
Нилотиниб vs DTIC (только пациенты с мутацией KIT, стадия IV)	NCT01028222	Набор закрыт, ожидаются результаты
Иматиниб (мутация/амплификация KIT, стадия IV)	NCT00470470	Набор закрыт, ожидаются результаты
Иматиниб (мутация/амплификация KIT, стадия IV)	NCT00424515	Исследование продолжается, набор закрыт
Нилотиниб (мутация/амплификация KIT, стадия IV)	NCT01168050	Нет информации
Дазатиниб (стадия IV)	NCT01092728	Набор закрыт, ожидаются результаты
Сунитиниб (только пациенты с мутацией KIT, стадия IV)	NCT00631618	Набор закрыт, результаты опубликованы в 2012 г. [11]

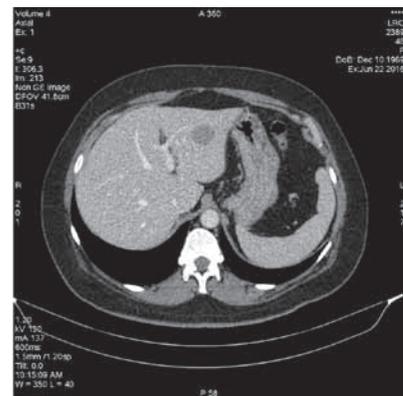
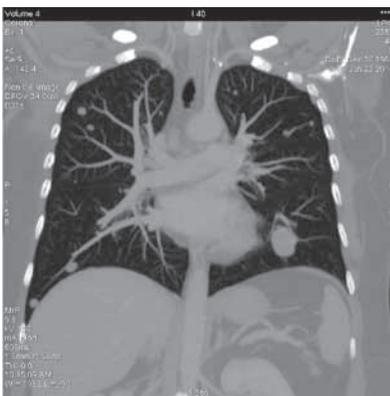
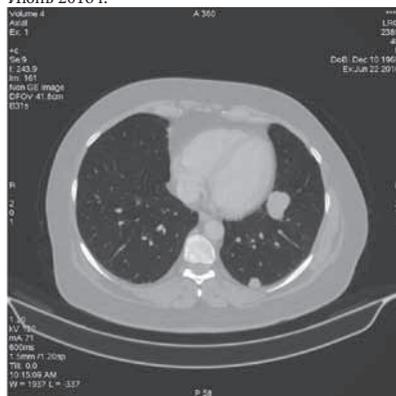
* Данные базы ClinicalTrials (clinicaltrials.gov).

акральной, в 18 – меланома кожи с хроническим повреждением от воздействия солнечных лучей, в 18 – без такового [4]. Мутации и/или увеличение числа копий в гене KIT были выявлены в 39% случаев при меланоме слизистой локализации, в 36% – при акральной меланоме и в 28% – при меланоме кожи с хроническим повреждением от воздействия солнечных лучей. Вместе с тем при меланоме кожи без такого повреждения подобных изменений не зарегистрировано.

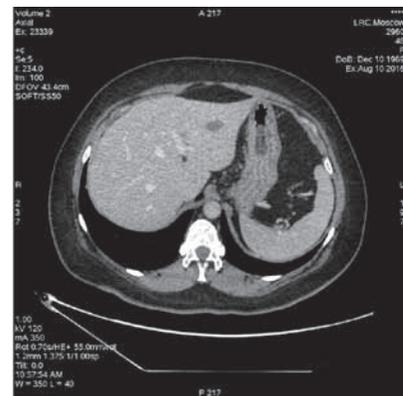
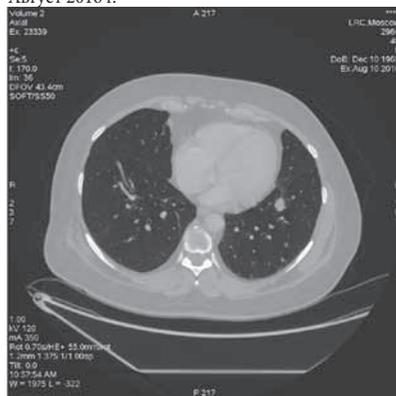
Рецептор KIT представляет собой трансмембранный белок, состоящий из внеклеточных и внутриклеточных доменов. Большинство мутаций гена KIT расположены в 11-м экзоне, кодирующем домен, находящийся рядом с мембраной, и в 13-м экзоне, кодирующем киназный домен



Июнь 2016 г.



Август 2016 г.



Динамика уменьшения метастатических очагов, по данным компьютерной томографии

Исследование эффективности ингибиторов КИТ при меланоме

Одним из основных исследуемых препаратов был иматиниб. Обобщенные результаты исследований II фазы представлены в табл. 1 [7–10]. Так, в исследовании II фазы с участием 43 пациентов с мутацией или амплификацией КИТ в 23% случаев зарегистрирован объективный ответ (полный или частичный) [8]. В другом исследовании длительный ответ имел место у 16% пациентов (когорта из 51 пациента с мутацией или амплификацией гена КИТ) [9]. Причем в указанных исследованиях мутации в 11-м и 13-м экзонах гена КИТ (особенно мутация L576P в 11-м экзоне) были связаны с наилучшей частотой ответа. В данной популяции пациентов изучали также сунитиниб и нилотиниб. В таблице 2 указаны исследования и препараты, эффективность которых изучали у пациентов с метастатической

меланомой с мутацией/амплификацией гена КИТ.

Нилотиниб, ингибитор тирозинкиназы, применяемый при рефрактерном к иматинибу хроническом миелолейкозе, является еще одним перспективным препаратом у больных метастатической меланомой с мутацией КИТ. Результаты исследования с участием 90 пациентов, посвященного оценке эффективности сунитиниба, были опубликованы в 2012 г. Мутации в гене КИТ отмечались в 11% случаев. У десяти пациентов можно было оценить эффективность терапии. Был зарегистрирован один полный ответ длительностью 15 месяцев, два частичных ответа длительностью один и семь месяцев соответственно. Только у одного пациента зафиксировано прогрессирование заболевания. Из шести пациентов с амплификацией и гиперэкспрессией гена КИТ лишь у одного зарегистрирован частичный ответ [11].

На конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) в 2016 г. K. Kalinsky представил результаты II фазы исследования дазатиниба у пациентов с метастатической меланомой слизистой и акральной локализации (ECOG-ACRIN Cancer Research Group). Это исследование проводилось в два этапа. Первый предполагал участие пациентов с мутацией и без мутации гена КИТ с меланомой слизистой и акральной локализации, а также меланомой кожи с хроническим повреждением от воздействия солнечных лучей (n = 57). На этом этапе перед исследователями стояла основная задача – оценить частоту объективного ответа среди всех пациентов.

В ходе исследования все пациенты получали дазатиниб 70 мг перорально два раза в сутки. Частота объективного ответа у пациентов без мутации в гене



Согласно результатам исследований, дазатиниб может быть использован у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене KIT. Тем не менее препаратом первого выбора остается иматиниб

зации меланомы данной пациентке было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования на наличие мутации в гене KIT. Результаты исследования показали наличие активирующей мутации в 9-м экзоне гена KIT (NM_001093772) типа c.1427 G>T p.Ser476Ile. В июле 2016 г. была начата терапия иматинибом 400 мг перорально два раза в сутки. В августе 2016 г. зарегистрирован частичный ответ в виде уменьшения метастазов в легких и печени более чем на 30% (рисунок). При очередном обследовании в октябре 2016 г. частичный ответ был подтвержден: одни метастатические образования уменьшались, другие оставались стабильными. Переносимость терапии была удовлетворительной: отеки 1-й степени (СТС v4.0). В январе 2017 г. при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения имевшихся очагов, а также появления нового очага в мягких тканях правой верхней конечности. В настоящее время пациентка получает химиотерапию по схеме «паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5». Благодаря персонализированному подходу и молекулярному тестированию, несмотря на исходно неблагоприятный прогноз течения заболевания, у данной пациентки период от выявления метастатической формы меланомы до июня 2017 г. превысил 17 месяцев. Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает, получает противоопухолевую терапию.

KIT составила 5,9%. По завершении первого этапа исследования стало очевидно, что во втором этапе должны участвовать только пациенты с мутацией в гене KIT (n = 30). Набор пациентов в исследование продолжался с 2011 по 2015 г. В январе 2016 г. у 16/24 пациентов отмечалось прогрессирование заболевания (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 4,0 месяца, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,3–25,0), 14/24 больных умерли (медиана общей выживаемости (ОВ) – 12,3 месяца, 95% ДИ 4,5–29,7). У десяти пациентов, которые были живы на момент проведения анализа, медиана ОВ составила 15,2 месяца (0,5–36,1). Из 17 участников второго этапа, информация о которых была доступна на момент анализа (январь 2016 г.), у четырех (23,5%) зарегистрирован частичный ответ, у шести (35%) – стабилизация болезни, у пяти (29,5%) – прогрессирование. Информация о двух пациентах оказалась недоступной.

На конгрессе в июне 2016 г. были представлены обновленные данные о том, что частота развития частичного ответа на лечение у пациентов с мутацией в гене KIT (18,0%) была выше, чем у пациентов без мутации (5,9%). При этом 20% частичных ответов наблюдалось среди пациентов с мутацией в 11-м или 13-м экзоне. К. Kalinsky сделал вывод, что дазатиниб может быть использован у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене KIT. Однако препаратом первого выбора остается иматиниб [12].

Клинический случай

В отделение биотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратилась пациентка 1969 г.р. Из анамнеза известно, что в сентябре 2015 г. ей было выполнено хирургическое лечение в объеме подмышечной лимфаденэктомии, экзартикуляции большого пальца правой кисти по поводу меланомы кожи большого пальца правой кисти, транзиторных метастазов в области основания пальца, метастатического поражения лимфатических узлов подмышечной области, стадия IIIС. С октября по декабрь 2015 г. пациентка получала адъювантную иммунотерапию препаратами интерферона альфа-2b 3 млн МЕ подкожно три раза в неделю. Прогрессирование заболевания выявлено в декабре 2015 г. (метастазы в легких и печени). С декабря 2015 г. по июнь 2016 г. проведено шесть курсов химиотерапии дакарбазином. Максимальный эффект – стабилизация болезни. После шести курсов зафиксировано прогрессирование заболевания: рост имевшихся и появление новых метастатических образований.

С учетом результатов исследований и акральной локали-

Пациентам с местнораспространенной неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене KIT может быть назначен иматиниб 800 мг в сутки (400 мг два раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии

ОНКОЛОГИЯ



Заключение

При метастатической меланоме кожи с мутацией в гене BRAF широко применяются ингибиторы BRAF и MEK. Однако в отсутствие мутации в гене BRAF, а также при меланоме слизистой и акральной локализации следует рекомендовать молекулярное тестирование для выявления мутаций KIT. Это поможет решить вопрос о назначении лекарственной терапии иматинибом или другими препаратами, блокирующими KIT. Результаты исследований подтверждают наличие определен-

ной чувствительности к ингибированию гена KIT (наиболее чувствительны к терапии иматинибом пациенты с мутацией в 11-м и 13-м экзонах) в небольшой субпопуляции пациентов. Наличие только гиперэкспрессии или амплификации c-KIT не связано с ответом на терапию.

В отсутствие мутации в гене BRAF важно определение мутации в гене KIT для планирования лекарственной терапии в случае метастатической меланомы. Наличие мутации

в свою очередь позволяет индивидуализировать лечение. Сказанное нашло отражение в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии. Так, пациентам с местнораспространенной неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене KIT может быть назначен иматиниб 800 мг/сут (400 мг два раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии [13]. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016.
3. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. 2002. Vol. 417. № 6892. P. 949–954.
4. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 26. P. 4340–4346.
5. Smalley K.S., Sondak V.K., Weber J.S. c-KIT signaling as the driving oncogenic event in sub-groups of melanomas // Histol. Histopathol. 2009. Vol. 24. № 5. P. 643–650.
6. Garrido M.C., Bastian B.C. KIT as a therapeutic target in melanoma // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130. № 1. P. 20–27.
7. Lyle M., Long G.V. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 26. P. 3176–3181.
8. Guo J., Si L., Kong Y. et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 21. P. 2904–2909.
9. Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D. et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma // JAMA. 2011. Vol. 305. № 22. P. 2327–2334.
10. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 26. P. 3182–3190.
11. Minor D.R., Kashani-Sabet M., Garrido M. et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 5. P. 1457–1463.
12. Kalinsky K., Lee S., Rubin K.M. et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607) // Cancer. 2017. Vol. 123. № 14. P. 2688–2697.
13. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 176–185.

Possibilities of Personalized Therapy for Patients with Skin Melanoma and c-KIT Mutation

K.V. Orlova, V.V. Nazarova, N.N. Petenko, L.V. Demidov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Kristina Vyacheslavovna Orlova, krisman03@gmail.com

Metastatic melanoma is characterized by a poor prognosis of the disease. Standard chemotherapy had no fundamentally effect on overall survival of patients. Efficiency of one-component regimens (monochemotherapy) does not exceed 10–15%. A promising direction of increasing the effectiveness of therapy and overall survival of patients with metastatic melanoma includes the individualization of drug treatment, with the determination of the molecular-genetic changes in the tumor and the treatment based on these results. This article discusses the questions of personalized drug therapy for patients with metastatic melanoma and c-KIT mutation. This article does not address the effectiveness of immuno-oncology therapy in these patients.

Key words: cutaneous melanoma, acral melanoma, c-KIT mutation, imatinib