

Alvaro Moreira, Lucie Heinzerling, Nina Bhardwaj, Philip Friedlander

Сучасне лікування меланоми: де ми перебуваємо?

Від 2010 р. у лікуванні пацієнтів з меланою були досягнуті значні успіхи. Вони сприяли схваленню регуляторними органами принципово нових методів лікування, таких як імунотерапія антитілами до рецепторів програмованої смерті клітин (PD-1, пембролізумаб і ніволумаб) та антитілами до антигену 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4, іпіліумаб). Також було встановлено, що приблизно 40% пацієнтів з меланою мають мутацію V600 у гені *BRAF*, яка призводить до конститутивної активації сигнального шляху MAPK. Подвійне інгібування цього шляху, яке досягається завдяки комбінованій терапії інгібіторами *BRAF* та інгібіторами мітогенактивованих кіназ (МЕК), забезпечує високу частоту відповіді на лікування та покращення виживаності у пацієнтів з неоперабельною меланою та з наявністю вказаної мутації гена *BRAF*.

Наразі схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США для застосування при неоперабельній меланомі отримали 3 комбінації таргетних препаратів (інгібітори *BRAF*/МЕК): дабрафеніб і траметиніб; вемурафеніб та кобіметиніб; енкарафеніб і бініметиніб. При цьому дабрафеніб і траметиніб також схвалені для застосування з метою ад'ювантної терапії після резекції меланоми III/IV стадії. Для місцевого лікування неоперабельних шкірних, підшкірних і вузлових уражень у пацієнтів з рецидивом меланоми після початкового оперативного втручання FDA також схвалений онкологічний герпес-вірус талімоген лагер-парепекс (T-VEC).

Таргетна терапія та інгібітори контрольних точок імунної відповіді залишаються домінуючими методами лікування меланоми за наявності метастазів та в умовах ад'ювантної терапії. Нові дані клінічних досліджень, котрі зумовили схвалення інгібіторів контрольних точок імунної відповіді та таргетної терапії у пацієнтів з метастатичною меланою, демонструють очікуваний ефект плато у показнику загальної виживаності (ЗВ) – при цьому більшість хворих, у яких досягнута відповідь на лікування, залишаються у фазі ремісії після його завершення. У 2020 р. для застосування при неоперабельній або метастатичній меланомі з наявністю мутації V600 у гені *BRAF* була схвалена перша потрійна терапія, що включає комбінацію таргетних препаратів (інгібіторів *BRAF*/МЕК) та імунотерапію інгібітором PD-1 (атезолізумаб, вемурафеніб і кобіметиніб). Оновлені дані продовжують підтримувати застосування в умовах ад'ювантної терапії або інгібіторів PD-1, або інгібіторів *BRAF*/МЕК.

Однак клінічне рішення про те, коли і в яких умовах починати лікування, ймовірно, буде утруднено у найближчому майбутньому, оскільки з'являється все більше доказів того, що неоад'ювантна терапія також асоціюється з високою безрецидивною виживаністю (БРВ). Вирішальне значення для відповіді на це питання матимуть клінічні дослідження з порівняння ад'ювантного та неоад'ювантного підходів.

Метастатична меланома

Оновлені дані щодо ефективності інгібіторів контрольних точок імунної відповіді

Оновлені дані тривалих клінічних досліджень, у ході яких оцінювали ефективність монотерапії інгібіторами PD-1 чи інгібіторами CTLA-4 або ж їх комбінації при неоперабельній метастатичній меланомі, були представлені у рамках наукової програми проведеного у 2020 р. конгресу Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Отримані докази надали додаткове підтвердження сприятливого впливу та безпеки цих препаратів. Так, результати дослідження III фази KEYNOTE-006, в якому оцінювали 2 різні режими дозування пембролізумабу (10 мг/кг маси тіла в/в 1 раз на 2 тижні або 1 раз на 3 тижні) порівняно з іпіліумабом (3 мг/кг), підкреслили, що обидва режими застосування пембролізумабу характеризувалися вищою ЗВ порівняно з монотерапією іпіліумабом (3-річне подальше спостереження після 2 років лікування). При цьому всі пацієнти, які досягли повної відповіді (ПВ), залишалися живими через 5 років [1]. Медіана ЗВ

склала 38,7 міс у пацієнтів, які отримували пембролізумаб як першу лінію терапії, 23,5 міс – як другу лінію. На тлі лікування іпіліумабом медіана ЗВ дорівнювала 17,1 міс при його застосуванні як препарату першої лінії та 13,6 міс – як препарату другої лінії [1].

Значний інтерес становить раннє виявлення пацієнтів, у яких не досягається відповідь на терапію інгібіторами контрольних точок імунної відповіді, зокрема, за допомогою серологічних маркерів [6]. Це може уможливити раніший перехід до застосування інших видів терапії та обмежити ризики, пов'язані з токсичністю лікування. Реальні дані з оцінювання виживаності у пацієнтів з меланою для порівняння першої та другої лінії терапії свідчать про те, що при застосуванні як другої та подальших ліній терапії подвійне інгібування *BRAF* та МЕК має перевагу над монотерапією PD-1 протягом перших 3 років [7].

Таргетна терапія

Що стосується терапії, мішенню для якої є мутація гена *BRAF*, то оновлення даних дослідження COLUMBUS (медіана періоду подальшого спостереження за пацієнтами усіх груп – 5 років) дало змогу виявити: у групі застосування комбінації енкарафенібу та бініметинібу медіана ЗВ складала 33,6 міс порівняно лише з 23,5 та 16,9 міс у групах монотерапії енкарафенібом та вемурафенібом відповідно. Ці дані підтверджують доцільність подвійної блокади сигнального шляху MAPK на відміну від інгібування лише *BRAF* [8].

Враховуючи відсутність даних рандомізованих досліджень, у яких би систематично порівнювався порядок призначення таргетної терапії інгібіторами PD-1 та *BRAF*, оптимальна послідовність лікування пацієнтів з меланою з наявністю мутації V600 у гені *BRAF* залишається невідомою. Дослідження потрійної терапії з одночасним застосуванням інгібіторів PD-1/PD-L1 і *BRAF* та інгібіторів МЕК продемонстрували змішані результати. У ході дослідження IMspire 150 було рандомізовано 514 пацієнтів із мутацією V600 у гені *BRAF*, які раніше не отримували лікування та мали неоперабельну меланому III/IV стадії. Їм проводили лікування вемурафенібом та кобіметинібом (V/C) у поєднанні з інгібітором PD-L1 атезоліумабом або ж без нього. Оцінювання первинної кінцевої точки – виживаності без прогресування (ВБП) – продемонструвало достовірне покращення: при включенні до схеми лікування атезоліумабу різниця складала 4,5 міс (15,1 порівняно з 10,6 міс) [9]. Це сприяло схваленню FDA цієї схеми потрійної терапії для лікування вказаної популяції пацієнтів.

У рамках дослідження II фази IMPemBra через 6 тижнів лікування пембролізумабом пацієнти з поширеною меланою та експресією *BRAF* V600E/К були рандомізовані для продовження монотерапії пембролізумабом або ж для його застосування у поєднанні з дабрафенібом і траметинібом (дві когорті переривчастого дозування та когорта безперервного дозування протягом 6 тижнів). На тлі безперервної таргетної терапії частота пов'язаних із лікуванням небажаних явищ (НЯ) 3 ступеня та вище становила 62%, при цьому більшість пацієнтів потребували переривання дозування або припинення терапії (особливо через

лихоманку та гепатит). Лише 38% пацієнтів, що отримували комбінацію дабрафенібу та траметинібу (D/T) у режимі безперервного дозування, пройшли все заплановане лікування порівняно із 88% пацієнтів, які приймали D/T у режимі переривчастого дозування 2x1 тиждень, та 63% пацієнтів – переривчастого дозування 2x2 тижні. Медіана ВБП у пацієнтів, які отримували монотерапію пембролізумабом, становила 10,6 міс; цей показник недостовірно збільшився до 16,4 та 27,0 міс у пацієнтів, які приймали пембролізумаб у комбінації з короткочасним застосуванням дабрафенібу та траметинібу у режимі переривчастого дозування (p=0,13) [11]. Для підтвердження цих результатів, а також для визначення наявності переваг комбінованого лікування з позиції ЗВ необхідне тривале подальше спостереження за пацієнтами та більш масштабні дослідження.

Рандомізоване дослідження III фази COMBI-1 (дабрафеніб + траметиніб ± інгібітор PD-1 спарталізумаб) продемонструвало високу частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) та ПВ (78 та 44% відповідно) при проведенні потрійної терапії, а також високу частоту стійкої відповіді (2-річна ЗВ – 74%), у тому числі у пацієнтів з несприятливими прогностичними факторами (ЧОВ у пацієнтів з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази – 67%) [12].

Нові методи лікування, ефективність яких оцінюється на пізніх стадіях досліджень

Попри численні досягнення у фундаментальних дослідженнях, лише незначна кількість нових терапевтичних стратегій наразі демонструє свою успішність у клінічних дослідженнях пізніх стадій. Зокрема, перспективним підходом є застосування ліфліуцелу – терапії метастатичної меланоми аутологічними лімфоцитами, що інфільтрують пухлину, у комбінації з високими дозами інтерлейкіну-2. Розпочалося вивчення у клінічних дослідженнях ефективності застосування у пацієнтів з меланою 9-ING-41 – інгібітору серин-треонінової кінази GSK-3β (у монотерапії або у комбінації з хіміотерапією), CX-2029 – кон'югату антитіл до CD71 з лікарським препаратом, а також ларотректинибу та ентректинібу, що є інгібіторами тропоміозинрецепторної кінази (TRK). У сфері розроблення протиракових вакцин обнадійливі результати були отримані у дослідженні II фази з оцінювання ефективності застосування у пацієнтів з прогресуванням меланоми на тлі терапії інгібіторами контрольних точок ліпосомальної РНК-вакцини. Мішенню останньої є 4 немутантні спільні антигени, асоційовані з пухлиною: *MAGE-A3*, *NY-ESO-1*, тирозиназа, *TPTE*.

Ад'ювантна терапія

Трирічне спостереження за учасниками дослідження KEYNOTE-054 з оцінювання ефективності пембролізумабу продемонструвало покращення БРВ в усіх підгрупах (стадії IIIA, IIIB та IIIC; PD-L1-позитивні та PD-L1-негативні; з мутацією у гені *BRAF* та його «диким» типом) [26]. Як засвідчив аналіз даних загальної популяції, 3-річна БРВ у групі лікування пембролізумабом складала 64%, у групі плацебо – 44%. При цьому у пацієнтів із захворюванням IIIA стадії цей показник дорівнював 81 та 66% відповідно.

П'ятирічний аналіз ад'ювантного лікування дабрафенібом і траметинібом у пацієнтів з резектованою меланою III стадії з наявністю мутації V600 у гені *BRAF* підтвердили віддалену перевагу цієї терапії: медіана БРВ у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу не була досягнута, у той час як у групі плацебо вона становила 16,1 міс [28]. П'ятирічна БРВ складала 52 та 36% відповідно.

Багатоцентровий аналіз даних 87 пацієнтів з рецидивом меланоми після ад'ювантної таргетної терапії продемонстрував високу частоту відповіді на лікування інгібіторами PD-1. Це свідчить, що відповідь на подальшу імунотерапію аналогічна такій у пацієнтів, які раніше її не отримували [18]. Однак з точки зору вибору методу ад'ювантної терапії рандомізовані дані, що дали б змогу порівняти застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу з інгібіторами PD-1, залишаються недостатніми. Таким чином, вибір терапії у цих умовах може визначитися профілями токсичності препаратів.

Неоад'ювантна терапія

Досі немає схваленого режиму неоад'ювантної терапії при меланомі. Однак з'являється все більше доказів того, що вона можлива. Існують великі надії щодо потенційного впливу неоад'ювантної терапії на ведення пацієнтів з меланою, причому не лише на прямі наслідки хірургічного втручання, а й на подальшу ад'ювантну терапію та на лікування пацієнтів після прогресування захворювання.

Меланома нешкірної локалізації

На жаль, меланома слизових оболонок та увеальна меланома характеризуються гіршими показниками відповіді на імунотерапію інгібіторами PD-1 та інгібіторами CTLA-4 порівняно з меланою шкіри.

Висновки

Таким чином, вагомі досягнення у дерматоонкології сприяли тому, що наразі 5-річна виживаність пацієнтів з метастатичною меланою шкіри складає близько 50%. Оптимальну послідовність використання наявних варіантів терапії у пацієнтів з мутацією гена *BRAF* ще слід визначити. Крім того, започаткована тенденція лікування пацієнтів на більш ранніх стадіях захворювання, і в цьому контексті ще більш важливого значення набуває аналіз потенційно небезпечних для життя НЯ. Пацієнти з первинною резистентністю до інгібіторів контрольних точок імунної відповіді та складні для лікування підгрупи хворих (такі як пацієнти з меланою слизових оболонок та увеальною меланою) все ще потребують інноваційних підходів до лікування для покращення прогнозу захворювання.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури, що включає 41 джерело, знаходиться в редакції.

Moreira A., Heinzerling L., Bhardwaj N., Friedlander P. Current Melanoma Treatments: Where Do We Stand? *Cancers*. 2021; 13: 221. <https://doi.org/10.3390/cancers13020221>.

Переклала з англ. Ірина Горобець

Більше матеріалів тут:



У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ ІV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* У середині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: dabrafenib; 1 капсула містить 50 або 75 мг dabrafenibu (у формі dabrafenibu мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування dabrafenibом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому dabrafenibu необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку dabrafenibu не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно dabrafenib не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза dabrafenibu як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з dabrafenibом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (міякі бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожен флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено наказом МОЗ України № 577 від 27.02.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: trametinib; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоелективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з dabrafenibом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з dabrafenibом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою ІІІ стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з dabrafenibом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з dabrafenibом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати dabrafenib в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та dabrafenibu в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою dabrafenibu. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу dabrafenib, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Затверджено наказом МОЗ України № 1309 від 13.07.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 1128 від 13.05.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мекініст.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389 39 33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33