

# Сучасні напрями терапії злоякісних пухлин шкіри

12-14 березня у режимі онлайн на міжнародній медичній науково-освітній платформі Medical Knowledge Hub пройшла Друга школа дерматоонкології. Захід був призначений для лікарів, які займаються діагностикою та лікуванням пухлин шкіри, зокрема дерматологів, онкологів, онкохірургів, патоморфологів, інтернів і суміжних спеціалістів.



У рамках школи про сучасні напрями терапії злоякісних пухлин шкіри розповів експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук.

— Меланома відома людству ще з часів Гіппократа, який називав її «чорним раком», «смертельною пухлиною з чорною рідиною в організмі». Про тривалу історію цього захворювання свідчить і виявлення дифузних метастазів меланоми у кістках перуанських мумій доколумбового періоду. Власне термін «меланоз» вперше було застосовано Рене Теофілем Лаеннеком у 1804 р., проте розуміння механізмів меланогенезу з'явилося лише на початку XXI століття.

Негативні зміни в способі життя людей стали причиною різкого приросту рівня захворюваності на меланому шкіри у XX столітті (O. Hallberg, O. Johansson, 2013). Безпосередній зв'язок між меланою та ультрафіолетовим опроміненням вперше встановив у 1956 р. австралійський лікар і математик Генрі Ланкастер.

Варто звернути увагу і на існування ще однієї проблеми у проблемі — спадкової меланоми шкіри. Зв'язок раку підшлункової залози із множинними невусами та меланою вперше описав відомий онколог Генрі Лінч (H.T. Lynch, 1968). Наразі існує можливість проведення молекулярного профілювання з метою встановлення спорадичного чи спадкового виду меланоми.

Особливе місце у лікуванні меланоми займає хірургічне лікування, початок якого було покладено у 1787 р., коли англійський хірург Джон Хантер вперше видалив «раковий грибоподібний нарост», який і був меланою. Сьогодні відомо, що локальні рецидиви після хірургічного видалення меланоми трапляються вкрай рідко, не частіше ніж у 5% випадків (винятками є десмопластична та нейротропна меланоми). Проте майже у всіх хворих спостерігаються віддалені та регіонарні метастази. У цьому аспекті важливо правильно встановити стадію онкологічного процесу та відповідно вибрати безпечний край резекції. Особливої уваги потребують випадки специфічних локалізацій меланоми, коли загальні принципи хірургічного лікування застосувати складно. Це стосується меланоми обличчя, пальців, нігтьового ложа та стопи.

Незважаючи на використання сучасних методів лікування, проблемою залишається неухильне прогресування захворювання приблизно у 20% пацієнтів із первинною меланою. При цьому ризик метастазування залежить від товщини пухлини, наявності виразок, мітотичного індексу, ступеня лімфоцитарної інфільтрації, віку, статі, анатомічної локалізації та біологічних особливостей меланоми, а виживаність — від стадії захворювання. Проте було продемонстровано, що циркулюючі клітини злоякісної меланоми, які є відповідальними за метастатичне прогресування (мінімальна залишкова хвороба), виявляються у крові хворих навіть із I стадією меланоми (A.A. Kovalev, T.V. Grudinskaya, 2012). Іншими формами мінімальної залишкової хвороби є преципітовані клітини у кістковому мозку та особливо мікрометастази у сигнальному лімфатичному вузлі (J.E. Gershenwald et al., 1999).

Нині рутинна резекція лімфатичних вузлів виключена зі стандартів лікування меланоми, тому за відсутності клінічних проявів ураження регіонарних лімфатичних вузлів прийнято видалити лише сторожовий вузол. D.L. Morton та співавт. (1989) описали процедуру виявлення та резекції сторожового лімфатичного вузла для визначення метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Обов'язково виявляти сторожовий лімфатичний вузол у хворих із III стадією меланоми, оскільки лімфатичні вузли уражаються саме на цій стадії онкологічного процесу. Так, категорія N1 передбачає залучення у процес I лімфатичного вузла (N1a — мікрометастази, N1b — макрометастази). Категорія N2, при якій уражаються 2-3 вузли, окрім N2a (мікрометастази) та N2b (макрометастази) додатково включає N2c — транзиторні метастази, а категорія N3 свідчить про залучення 4 і більше лімфатичних вузлів. Такий розподіл надзвичайно важливий, адже доведено є залежність виживаності при III стадії меланоми шкіри від кількості та характеру ураження лімфатичних вузлів.

За 8-ю версією класифікації Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), виділяють IIIA, IIIB, IIIC та IIID стадії меланоми, виживаність при кожній із яких

значно різниться. Гетерогенність III стадії меланоми шкіри зумовлює актуальність пошуку найкращих варіантів її лікування. Не дарма меланому називають «вбивцею ліків», адже при дисемінації процесу наявні сьогодні можливості лікування хворих обмежені.

Раніше при дисемінованій формі меланоми проводили хіміотерапію із застосуванням дакарбазину, темозоломіду, комбінації цитотоксичних агентів з імуноцитокінами, зокрема системне введення дарлейкіну (імунокон'югат, що складається з рекомбінантної форми інтерлейкіну-2 та фібронектину) з дакарбазином або інтратуморальне використання дарлейкіну. Проте ці схеми лікування не були ефективними, а виживаність не перевищувала кількох тижнів.

Із появою доступу до сучасних методів діагностики меланоми, зокрема молекулярно-генетичного, було встановлено, що найгірша відповідь на хіміотерапію спостерігається у хворих із мутаціями у гені *BRAF*. На сьогодні з'ясовано, що частота мутацій у кодоні V600 гена *BRAF* у пацієнтів із меланою шкіри сягає близько 50% (Cancer Genome Atlas Program Office, 2015). Онкоген *BRAF* разом із генами *ARAF* та *CRAF* належить до сімейства протеїнкіназ RAF, що було продемонстровано Робертом Вайнбергом. Також вчені показали, що майже у 90% випадків меланоми в результаті онкогенних мутацій відбувається активація та фосфорилування сигнального шляху MAPK-ERK (Т.М. Grzywa, 2017). Особливостями мутацій *BRAF* V600E є те, що вони виявляються при меланомах шкіри тулуба, проте не голови та шиї; зазвичай виникають у молодому віці й асоціюються із сонячними опіками у дитинстві; спостерігаються при переривчастому ушкодженні шкіри ультрафіолетом, але не при сонячному еластозі; частіше зустрічаються при поверхневій меланомі, ніж при її вузловій формі, а також частіше при пігментних та рідше — при амеланотичних меланомах. Мутація *BRAF* корелює із мітотичним індексом і товщиною пухлини за Бреслоу та є предиктивним, але не прогностичним маркером. Варто зауважити, що вторинні мутації у гені *BRAF* не виявляються (I. Vanni et al., 2020).

Висока ефективність лікування меланоми шкіри із застосуванням інгібіторів *BRAF* (анти-*BRAF* терапії) була продемонстрована N. Wagle та співавторами. При цьому вираженої клінічної відповіді, яка проявлялася майже повним регресуванням усіх підшкірних пухлинних вузлів, вдалося досягти вже через 15 тижнів лікування. Проте зворотною стороною анти-*BRAF* терапії є розвиток таких побічних проявів: фотосенсибілізація, висип, втомлюваність, аталгії, гіперкератоз, бородавчастий кератоз, папілярні ураження, кератоакантома та плоскоклітинна карцинома, а іноді — гострий моноцитарний лейкоз, мегакаріоцитоз, *NRAS*-мутагенний лейкоз, поліпи шлунково-кишкового тракту, меланома *de novo*, не пов'язана з мутацією *BRAF* V600, та рецидиви меланоми. Вагомим недоліком анти-*BRAF* терапії є розвиток резистентності до лікування із виникненням рецидивів. Так, у цьому ж дослідженні, через 6 місяців (23 тижні) після повного регресування спостерігали виражене прогресування хвороби (рис. 1; N. Wagle et al., 2011). Таким чином, це лікування слід обережно застосовувати у пацієнтів з *BRAF*-залежною пухлиною в анамнезі.



Рис. 1. Динаміка ефективності анти-*BRAF* терапії: А — початок лікування; Б — через 15 тижнів; В — через 6 місяців

Резистентність до анти-*BRAF* терапії насамперед зумовлена наявністю мутацій сигнального шляху MEK, що розташований нижче *BRAF*, та відновлює активність сигнального шляху MAPK, навіть при пригніченні *BRAF* (Т.М. Grzywa, 2017). *BRAF*-інгібітори пов'язані з парадоксальною активацією шляху MAPK, що може спричинити розвиток вторинних злоякісних пухлин *de novo* та рецидиву меланоми. Таким чином, подвійне *BRAF*-MEK інгібування *up front* є більш ефективним та безпечним, ніж монотерапія інгібіторами *BRAF*.

Результати нещодавніх досліджень COMBI-D, COMBI-V та CO-BRIM продемонстрували, що подвійне пригнічення сигнального шляху MAPK, яке проводиться

із застосуванням комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK, а саме дабрафенібу та траметинібу (**Тафінлар**® та **Мекініст**®), сприяє збільшенню загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП), часу до прогресування та об'єктивної відповіді на лікування. Окрім цього, застосування комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK супроводжувалося більш вираженим зменшенням розміру пухлини порівняно з монотерапією будь-яким із двох препаратів (рис. 2; C. Robert et al., 2019; P.D. Nathan et al., 2019).

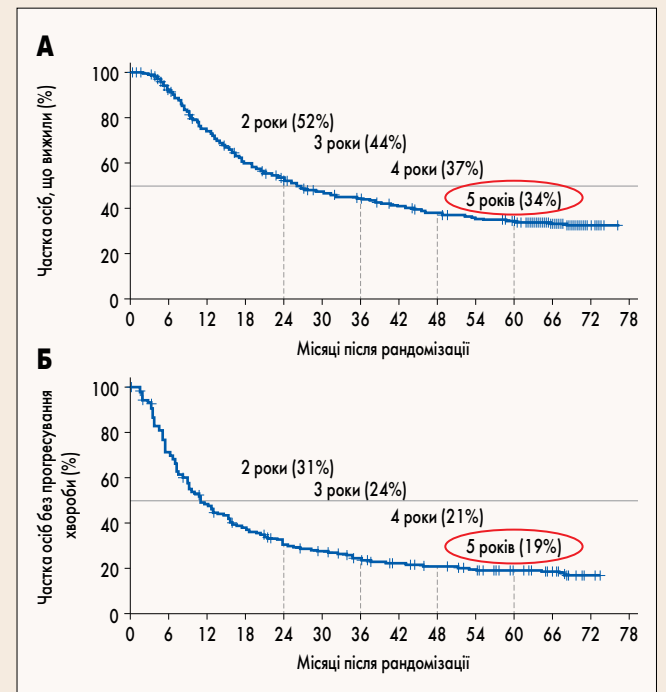


Рис. 2. П'ятирічна ЗВ (А) та ВБП (Б) у пацієнтів із несприятливим прогнозом на фоні застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу

Застосування комбінації дабрафенібу + траметинібу (**Тафінлар**® + **Мекініст**®) продемонструвало високу клінічну ефективність у пацієнтів з інтракраніальними метастазами меланоми, в тому числі й симптомними (M.A. Davies et al., 2010).

Незважаючи на ефективність комбінованої анти-*BRAF* терапії, основною проблемою її використання все ж залишається токсичність препаратів. Так, небажані явища 3-4 ступеня розвиваються майже у половини хворих, а у 54% пацієнтів виникає гіпертермія, механізм розвитку якої на сьогодні залишається незрозумілим. Відомо, що виникнення гіпертермії не асоціюється із сепсисом, при відсутності локальних проявів не потребує подальшого обстеження на наявність інфекційних хвороб, а також не корелює із відповіддю на лікування та клінічними наслідками. Предиктори розвитку гіпертермії до лікування відсутні, а сама гіпертермія не вважається предиктором відповіді на лікування та часто супроводжується ознобом, нічною пітливістю, висипом, дегідратацією, порушенням водно-сольового обміну та гіпотензією. У 13-14% пацієнтів розвиток гіпертермії потребує редукації дози препаратів, проте повна відміна лікування необхідна лише у 2-3% випадків. Відомо, що медіана часу до розвитку першого епізоду гіпертермії становить приблизно 4 тижні, а медіана її тривалості — 3 тижні. У 97% випадків для купірування гіпертермії достатньо тимчасово припинити лікування дабрафенібом і траметинібом або зменшити їх дозу.

Хоча комбінована анти-*BRAF* терапія і має свої недоліки, ще Вільям Шекспір говорив, що хвороби відчайдушні виліковують тільки засоби відчайдушні. Це твердження є справедливим і для дабрафенібу та траметинібу (**Тафінлар**® та **Мекініст**®), які сьогодні впевнено займають свою нішу у лікуванні злоякісних пухлин шкіри.

Таким чином, комбінована анти-*BRAF* терапія препаратами **Тафінлар**® та **Мекініст**® рекомендована для лікування хворих із неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена *BRAF* V600.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

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; нашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; alopecija; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які 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 ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №347 від 24.02.2021.

## 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 високоселективний 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; alopecija; 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 ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Р.П. № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №1128 від 13.05.2020.

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 невизначеного кола 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