

Меланома кожи: медикаментозное лечение в адъювантном режиме

На протяжении последних нескольких лет отмечается устойчивый рост распространенности онкологических заболеваний, в том числе опухолевого поражения кожных покровов. Одним из самых агрессивных и злокачественных новообразований кожи, плохо поддающихся лечению, считается меланома. Высокий потенциал к прогрессивному инвазивному росту, регионарному и системному метастазированию выделяет эту опухоль среди многих других новообразований кожи.

Несмотря на увеличение заболеваемости меланомой, отмечается повышение выживаемости таких больных. Данную тенденцию связывают с проведением множества научных исследований, публикацией серии практических руководств, формирующих онкологическую настороженность и регламентирующих действия врача при подозрении на меланому, а также с появлением на фармацевтическом рынке новых эффективных противоопухолевых средств.

Генетические мутации: определять или нет?

Благодаря научным изысканиям стало известно, что к возникновению меланомы предрасположены лица, имеющие онкогенную мутацию гена BRAF. Этот факт подчеркивается в Национальном практическом руководстве «Меланома головы и шеи» (2016), подготовленном ведущими специалистами Великобритании (табл.).

Таблица. Суммарные положения британского практического руководства «Меланома головы и шеи» (2016)

- Пациентов из группы высокого риска следует предупредить о наличии взаимосвязи между воздействием ультрафиолетового излучения (УФ) и развитием рака кожи, им необходимо дать рекомендации по защите от УФ-излучения.
- Дерматоскопия может облегчить диагностику меланомы кожи.
- Гистологическое исследование биоптатов необходимо для подтверждения диагноза и определения инвазивности опухоли.
- Эксцизионная биопсия является методом выбора.
- Как при локальном, так и при диссеминированном поражении необходимо проводить инструментальные исследования для определения стадии неопластического процесса.
- Скрининг (компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография) рекомендован пациентам с высоким риском меланомы.
- Пациентам с симптомами или признаками рецидива заболевания необходимо выполнить визуализирующие исследования.
- Визуализирующие исследования головного мозга следует рекомендовать пациентам с IV стадией заболевания.
- Больных меланомой с неуточненным первичным очагом следует тщательно осмотреть и выполнить инструментальные исследования для обнаружения такового.
- Первичная инвазивная меланома кожи должна быть удалена оперативно с хирургическим краем не менее 1 см.
- Максимальная рекомендуемая граница резекции составляет 3 см.
- Фактическая граница резекции зависит от глубины инвазии меланомы и ее анатомического расположения.
- Ультразвуковая аспирация с использованием тонкой иглы или биопсия из центра пораженного лимфатического узла превосходит по точности так называемую слепую биопсию.
- Открытую биопсию следует выполнять только в случае недостаточных/сомнительных результатов тонкоигольной или центральной биопсии.
- Перед проведением диссекции лимфатических узлов следует выполнить компьютерную томографию для уточнения стадии заболевания.
- Целесообразность выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла следует рассмотреть на IV стадии заболевания; выполнять ее должны представители мультидисциплинарной команды, специализирующейся на лечении рака кожи.
- **Всем пациентам необходимо выполнить скрининг опухоли на наличие мутантного гена BRAF и планировать последующий курс лечения целевыми биологическими препаратами, основываясь на полученных результатах.**
- При появлении метастазов в головном мозге следует рассмотреть целесообразность проведения стереотаксической радиохирургии.

В рассматриваемом руководстве отмечается важность определения мутантного гена BRAF, поскольку более чем в 50% случаев меланомы происходит замена валина на глутамат в 600 кодоне (эта мутация известна также как V600E или V600K). Эксперты подчеркивают, что обнаружение данной мутации дает таким пациентам высокий шанс на выживание при применении препаратов, ингибирующих BRAF: 60-70% больных, получающих вемурафениб или дабрафениб, преодолевают 3-летний рубеж после диагностики заболевания.

Результаты исследования COBBI-AD

Целесообразность включения ингибиторов BRAF в схемы лечения меланомы кожи подтверждена результатами различных испытаний, в том числе продемонстрирована в серии исследований COBBI. В двух независимых исследованиях III фазы (COBBI-d и COBBI-v) назначение ингибитора BRAF дабрафениба (150 мг 2 р/сут) совместно с ингибитором MEK траметинибом (2 мг 1 р/сут) способствовало увеличению выживаемости пациентов – носителей мутации V600E или

V600K гена BRAF с нерезектабельной либо метастатической меланомой. В исследовании COBBI-AD доказана эффективность данной комбинации на более ранних стадиях заболевания: в этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы приняли участие 870 больных меланомой кожи III стадии, перенесших полное хирургическое удаление первичного опухолевого очага. Обязательным условием включения в исследования являлось носительство мутантного гена BRAF: у всех больных выявлена мутация V600E или V600K. Ни один из пациентов ранее не получал системного медикаментозного противоопухолевого лечения и не проходил курсов радиотерапии меланомы. Также все участники исследования перенесли тотальную лимфаденэктомию регионарных лимфатических узлов за 12 нед до проведения рандомизации и успели восстановиться после хирургического вмешательства.

Учитывая стадию опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов, пациентов рандомизировали для проведения комбинированной терапии (n=438) дабрафенибом (150 мг 2 р/сут) и траметинибом (2 мг 1 р/сут) или приема плацебо (n=432) на протяжении 12 мес. Впоследствии за состоянием участников исследования наблюдали до развития рецидива заболевания / летального исхода. Всем больным проводили компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию перед включением в исследование. Визуализирующие исследования повторяли каждые 3 мес на протяжении первого года наблюдения, затем – каждые 6 мес до возникновения рецидива заболевания или завершения исследования.

В качестве первичной конечной точки анализировали безрецидивную выживаемость больных. Вторичными конечными точками являлись общая выживаемость, выживаемость без формирования отдаленных метастазов (эту конечную точку определяли как время от рандомизации до даты появления первого отдаленного метастаза или летального исхода в зависимости от того, какое событие развилось первым), длительность безрецидивного периода, безопасность препарата.

Продолжение на стр. 58.

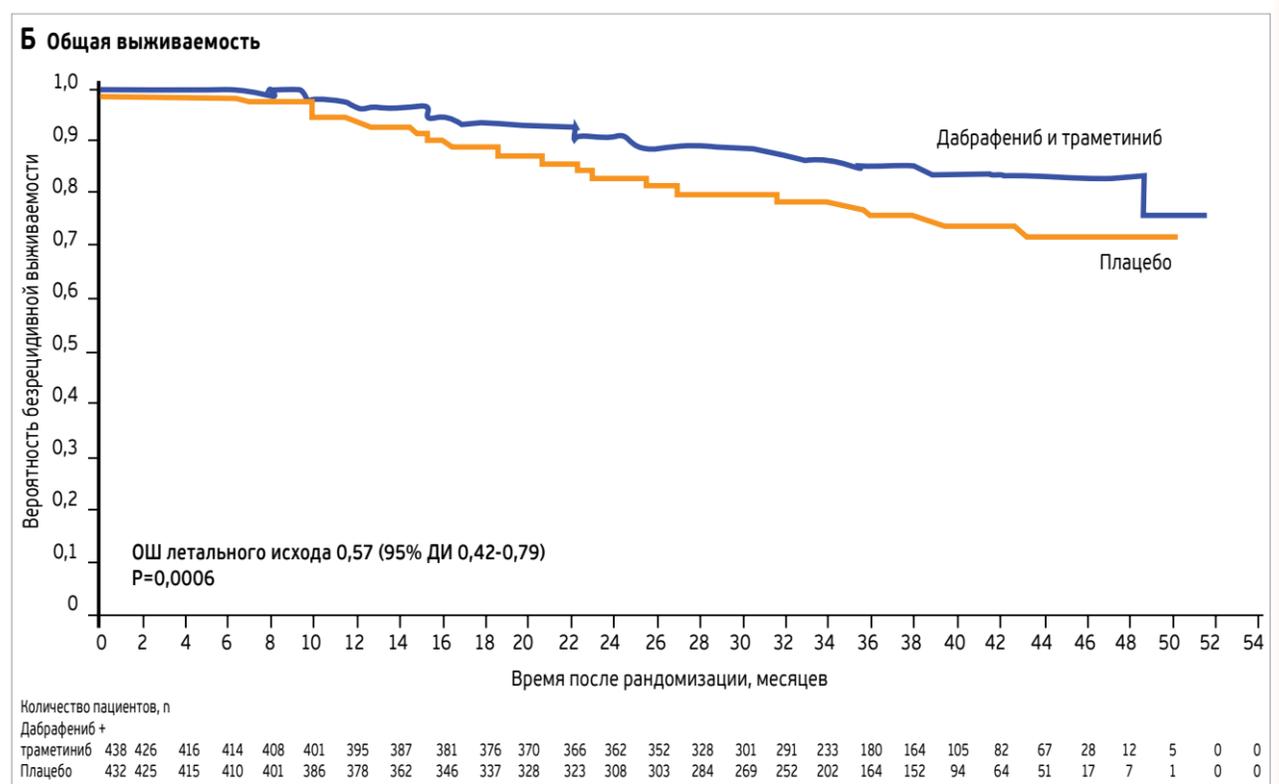
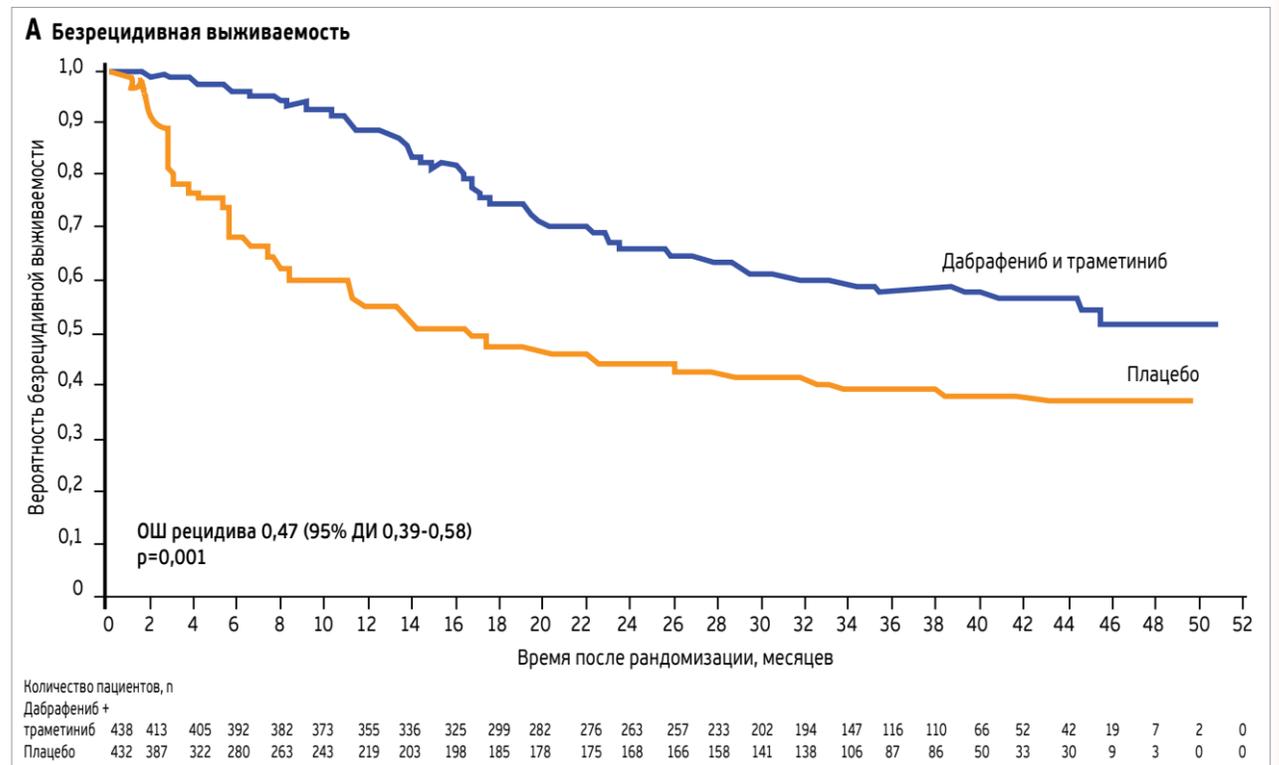


Рис. Эффективность комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом в лечении меланомы кожи III стадии: показатели безрецидивной (А) и общей (Б) выживаемости (Long G., 2017)

Меланома кожи: медикаментозное лечение в адъювантном режиме

Продолжение. Начало на стр. 57.

После прохождения завершения курса химиотерапии под диспансерным наблюдением находился 331 (76%) пациент, получавший комбинацию дабрафениба и траметиниба, и 277 (64%) больных, принимавших плацебо; остальные участники исследования – 47 (11%) и 62 (14%) соответственно – скончались и не принимали участие в этой фазе исследования.

Анализируя эффективность терапии, специалисты отметили, что рецидив заболевания развился у 37% больных, получавших комбинированную терапию, и у 57% пациентов, принимавших плацебо. Время до достижения первичной конечной точки в основной группе достоверно превосходило таковое в группе плацебо, свидетельствуя о снижении риска рецидива меланомы на 53% (отношение шансов (ОШ) рецидива или летального исхода 0,47; 95% ДИ 0,39-0,58%; $p < 0,001$) (рис.).

За время наблюдения зафиксировано 153 летальных исхода, из них 14% – в группе комбинированной терапии и 22% – в группе плацебо. Наиболее распространенной причиной смерти являлась меланома (12 vs 18% случаев соответственно). В отношении других случаев причина смерти трактовалась как «другая» или была не установлена. Сред скончавшихся от других причин рецидив меланомы перед летальным исходом диагностировали у 5 больных из группы комбинированной терапии и 15 пациентов из группы плацебо. Ориентировочная длительность общей выживаемости при применении комбинированной терапии в 97% случаев составила 1 год, в 91% случаев – 2 года, в 86% случаев – 3 года, тогда как в группе сравнения эти показатели оказались равны соответственно 94%, 83%, 77% (ОШ летального исхода 0,57; 95% ДИ 0,42-0,79;

$p=0,0006$). Безрецидивная выживаемость в группе комбинированной терапии в 88% случаев составила 1 год, у 67% больных – 2 года, в 58% случаев – 3 года; в группе плацебо эти показатели составили соответственно 56%, 44%, 39%. Высокая противорецидивная активность препаратов сохранялась в различных подгруппах пациентов: указанные лекарственные средства эффективно предупреждали возникновение рецидивов как у мужчин, так и у женщин, у пациентов молодого и пожилого возраста, носителей мутации V600K или V600E, больных с IIIA, IIIB и IIIC стадией заболевания, наличием/отсутствием метастазов и вне зависимости от количества пораженных лимфатических узлов.

При возникновении первого рецидива меланомы у 12% пациентов основной группы диагностировали местный рецидив, в 2% случаев – местный и отдаленный рецидив, у 22% больных выявляли отдаленные рецидивы. В группе плацебо с одинаковой частотой фиксировали возникновение местных (25%) и отдаленных (29%) метастазов, сочетанное появление регионарных и отдаленных метастазов отмечали только в 2% случаев. У пациентов из группы комбинированной терапии реже формировались отдаленные метастазы; в основной группе реже констатировали летальные исходы по сравнению с группой плацебо (25 vs 35%; ОШ 0,51; 95% ДИ 0,40-0,65; $p < 0,001$).

В рамках исследования анализировалась также безопасность комбинированной терапии. В основной группе одной из самых распространенных причин преждевременного завершения участия в исследовании являлось возникновение побочных действий (25% для дабрафениба,

24% для траметиниба), в группе сравнения – рецидив заболевания. Нежелательные явления возникали с примерно одинаковой частотой в основной (97%) и контрольной (88%) группах. Наиболее распространенными побочными действиями при применении комбинации препаратов оказались гипертермия, усталость, тошнота. В группе комбинированной терапии в 26% случаев врачи вынуждены были отменить прием препарата по причине появления побочных действий, в 38% случаев пришлось снизить дозу препарата, в 66% случаев – временно прекратить прием медикаментов; в группе плацебо к таким мерам прибегли в 3%, 3% и 15% случаев соответственно.

Таким образом, 12-месячная адъювантная комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом позволила сократить риск рецидива заболевания на 53%. Спустя 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах составила 58% и 39% соответственно. Комбинированная терапия позволила увеличить общую выживаемость, выживаемость без формирования отдаленных метастазов и возникновения рецидива по сравнению с плацебо на 43%, 49%, 53% соответственно. Общая выживаемость спустя 3 года в группе комбинированной терапии составила 86% по сравнению с 77% в группе плацебо. Основываясь на полученных данных, эксперты рекомендуют использовать комбинированную терапию ингибиторами BRAF и MEK (дабрафенибом и траметинибом) для увеличения выживаемости больных меланомой кожи III стадии с мутацией гена BRAF.

В настоящее время таргетная терапия BRAF-МЕК ингибиторами используется для лечения метастатической меланомы, а также в адъювантном режиме. Безусловно, прогноз при меланоме наиболее благоприятен при ранней диагностике заболевания и радикальном удалении опухоли, но и у больных с III стадией заболевания высоки шансы справиться с болезнью при помощи комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом.

Подготовила Лада Матвеева



ДАЙДЖЕСТ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Может ли свет, излучаемый экранами смартфонов и съемками селфи, вызывать преждевременное старение и морщины?

С первых дней человеческой жизни на Земле кожа была подвержена различным воздействиям видимого спектра света. В последнее время из-за неизбежных последствий современной жизни люди не получают достаточного уровня воздействия естественного света в течение дня, но подвергаются чрезмерному влиянию относительно высоких уровней искусственного освещения ночью. Кожа больше всего подвержена оксидативному стрессу, и связь между старением и оксидативным стрессом хорошо изучена. В частности, внешнее старение кожи может быть вызвано оксидативным стрессом. Широкое использование светодиодов (LED), смартфонов, планшетов, ноутбуков и настольных компьютеров привело к значительному увеличению воздействия на человеческий глаз коротковолнового видимого света. Недавние исследования показывают, что воздействие на клетки кожи человека света, излучаемого электронными устройствами, даже в течение всего лишь 1 часа может вызвать образование активных форм кислорода (АФК), апоптоз и некроз. Биологические эффекты влияния коротковолнового видимого света в синей области спектра на людей и другие живые организмы были в числе приоритетных исследований в Исследовательском центре по защите от ионизирующей и неионизирующей радиации (INIRPRC). В настоящее время растет озабоченность по поводу безопасности источников света, таких как светодиоды с пиковым излучением в диапазоне синего света (400-490 нм). Недавние исследования, направленные на изучение воздействия света, испускаемого электронным устройством, на клетки кожи человека, показывают, что даже кратковременное влияние может увеличить образование АФК. Тем не менее биологические эффекты длительного или многократного воздействия пока полностью не известны. Кроме того, есть сообщения, указывающие, что частое влияние видимого светового спектра вспышек селфи может вызвать повреждение кожи и ускоренное ее старение. Различные аспекты потенциального воздействия света, излучаемого цифровыми экранами смартфонов, а также их вспышек на преждевременное старение кожи человека требуют тщательного изучения. В частности, обсуждается влияние синего света на глаза и кожу. Основываясь на современных знаниях, можно предположить, что изменение спектральной мощности вспышек смартфонов на основе светодиодов может быть эффективным методом снижения вредного воздействия синего света на здоровье.

Arjmandi N. et al. Can Light Emitted from Smartphone Screens and Taking Selfies Cause Premature Aging and Wrinkles? J Biomed Phys Eng. 2018.

Локальная гипопигментация, выпадение волос и фолликулярный спонгиоз: клинико-патологическая суть

Гипопигментные пятна наблюдаются при различных расстройствах, и диагноз основывается на клинико-патологической корреляции. Однако некоторые случаи трудно классифицировать и установить диагностическую задачу.

Целью данного исследования было описать клинические и гистопатологические особенности пациентов с гипопигментными пятнами и фолликулярным спонгиозом на основании гистопатологии.

Методы. Был проведен ретроспективный анализ клинических и гистопатологических данных 12 пациентов с клинически недиагностируемыми участками гипопигментации кожи с фолликулярным спонгиозом, обнаруженным при помощи биопсии кожи с января 2015 по октябрь 2016 года. Полученные результаты сравнивались у 12 пациентов с «неклассифицированными» гипопигментными пятнами, у которых при биопсии кожи не наблюдался фолликулярный спонгиоз.

Результаты. В общей сложности у 12 пациентов с гипопигментными пятнами отмечался спонгиоз, влияющий на фолликулярный эпителий, обнаруженный при гистопатологическом анализе. В исследовании принимали участие 9 мужчин и 4 женщины (средний возраст $19,1 \pm 8,05$ года) с гипопигментированными пятнами преимущественно на верхних конечностях (в среднем в течение $6,33 \pm 5,10$ мес). Клинически выраженная потеря волос при поражении была отмечена у всех пациентов, а выпуклости фолликулов – у 7 (58%) участников. Гистологические признаки, свидетельствующие о другом диагнозе, а именно проказа, грибовидный микоз или саркоидоз, не наблюдались ни в одной биопсии. При окраске алцианом выявлено минимальное количество муцина в одной биопсии. Было обнаружено, что клинически выраженное выпадение волос и выпуклости фолликулов статистически значимо связаны с гистологическими признаками фолликулярного спонгиоза ($p < 0,001$ и $0,003$ соответственно). Данное исследование ограничено ретроспективным дизайном и небольшим размером выборки.

Выводы. Пациенты с гипопигментными пятнами и фолликулярным спонгиозом гистопатологически могут представлять собой отдельную клинико-патологическую единицу, связанную с выпадением волос и выпуклостями фолликулов. Вероятно, это вариант эндогенного дерматита, сходный с pityriasis alba.

Bhatia R. et al. Macular hypopigmentation, hair loss and follicular spongiosis: A distinct clinicopathological entity. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019.

Подготовила Дарья Мазепина

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



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 мг або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Показання.** Меланома. Дабрафеніб як монотерапію або в комбінації з траметиніб 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. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнودیючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Дозування.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно, дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу 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 дабрафенібом 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; астенія; Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себореїний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базально-клітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожен флакон містить поглинач волги з силікагелею. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено в Україні Наказ № 323 МОЗ України від 05.06.2015. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, № UA/14420/01/02.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: траметиніб; 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. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом 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. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб — це оборотний, високоселективний, алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом 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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, 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; висипи; 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 °C до 8 °C). 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. Затверджено в Україні Наказ № 1309 МОЗ України від 13.07.2018. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, № UA/16836/01/02.

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 компанії Новартіс.

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