

Сучасні підходи до лікування ранніх стадій меланому

У сучасну еру персоналізованої та доказової медицини важливим напрямом покращення результатів лікування та виживаності онкологічних хворих є стратифікація пацієнтів на клінічно значущі прогностичні групи. Ця стратегія є корисною не лише в аспекті прогнозування результатів лікування та прийняття клінічних рішень, а й у формуванні централізованих канцер-реєстрів, розробленні дизайну й аналізі результатів клінічних досліджень.

Протягом кількох останніх десятиліть здійснено багато проривів у лікуванні онкологічних захворювань, у тому числі меланому. Значним кроком у веденні пацієнтів з меланою стало впровадження техніки лімфатичного картування та біопсії сторожових лімфатичних вузлів (SLN), яку сьогодні використовують для стадіювання первинної меланоми шкіри T1b, T2-T4 з клінічно негативними регіонарними лімфатичними вузлами (D.L. Morton et al., 1992; J.E. Gershenwald et al., 1999; M.B. Amin, 2017). Прогресом у веденні пацієнтів з меланою також стало розроблення нових методів візуалізаційної діагностики, що дозволяють виявляти віддаленні метастази при безсимптомній меланомі. Нове розуміння молекулярної патофізіології та імунології пухлини сприяло появі нових можливостей лікування пацієнтів із запущеною меланою, зокрема імунотерапевтичних агентів (інгібіторів контрольних точок проти цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 – CTLA-4 – та/або білка програмованої клітинної смерті 1 – PD-1) і таргетних препаратів.

Тактика лікування меланоми залежить від її стадії та прогнозу. У 2017 р. у рамках оновлення системи стадіювання меланоми Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC) 8-ї версії на підставі даних понад 46 тис. пацієнтів з меланою шкіри були внесені значні зміни у TNM-класифікацію та, відповідно, у клінічні стадії (J.E. Gershenwald et al., 2017; E.Z. Keung et al., 2018; табл. 1). Окрім впровадження кількох важливих змін до стадіювання меланоми шкіри дослідники виявили, що виживаність пацієнтів з меланою ІВ-ІІС стадії збігається з такою ІІІВ стадії: 5-річна виживаність при ІІВ та ІІС стадії складає 87 та 82% відповідно, при ІІІВ стадії – 83%, 10-річна

виживаність при ІІВ та ІІС стадії складає 82 та 75% відповідно, при ІІІВ стадії – 77% (E.Z. Keung et al., 2018; рис. 1).

Меланома ІІ стадії може мати різний перебіг, що залежить від підгрупи. У дослідженні A.Y. Lee та співавт. (2017) аналіз даних 738 пацієнтів з меланою ІІ стадії показав, що протягом медіани спостереження 52 міс рецидив виник у 24% хворих з ІІА стадією, у 32% – з ІІВ стадією та у 46% – з ІІС стадією, при цьому при ІІА та ІІВ стадіях переважали локальні/транзитні рецидиви, а при ІІС – системні. Середній час до розвитку рецидиву становив 23 міс у пацієнтів з меланою ІІВ стадії та 15 міс – ІІС стадії (A.Y. Lee et al., 2017). В іншому дослідженні Р. Моґа та співавт. (2019) порівняли результати двох тактик лікування меланою ІІІ стадії: застосування ад'ювантної терапії або спостереження (watch-and-wait). При використанні ад'ювантної терапії (n=129) рецидив виник у 33,3% хворих (медіана спостереження – 4,1 року), при тактиці спостереження (n=251) рецидив розвинувся у 49,8% пацієнтів (медіана спостереження – 3,1 року). Середній час до розвитку рецидиву при меланомі ІІІА стадії склав 15,5 міс, ІІІВ стадії – 12,8 міс, ІІІС стадії – 5,2 міс. Перший рецидив у вигляді нерезектабельних або віддалених метастазів мав місце у 47% хворих групи ад'ювантної терапії та у 53% – групи спостереження (Р. Mohr et al., 2019; табл. 2).

У літературі також часто використовують терміни «рання меланома» (з англ. *early*) та «запущена меланома» (з англ. *advanced*), що залежить від деяких характеристик пухлини: локалізована/поширена, наявність/відсутність звиразкування, ступінь інвазії. До ранніх стадій меланоми належать клінічні стадії 0 та І; меланома ІІ та ІІІ стадій також належить до ранньої

Таблиця 1. Стадіювання меланоми шкіри за класифікацією AJCC 8-ї версії					
Клінічна стадія	Т			N	M
	Категорія	Товщина	Звиразкування		
0	Tis	N/3	N/3	N0	M0
IA	T1a	<0,8 мм		N0	M0
IB	T1b	<0,8 мм 0,8-1,0 мм	Немає ± Є	N0	M0
	T2a	>1,0-2,0 мм	Немає	N0	M0
IIA	T2b	>1,0-2,0 мм	Є	N0	M0
	T3a	>2,0-4,0 мм	Немає	N0	M0
IIB	T3b	>2,0-4,0 мм	Є	N0	M0
	T4a	>4,0 мм	Немає	N0	M0
IIC	Tb	>4,0 мм	Є	N0	M0
III	Будь-яка Т	N/B	N/B	≥N1	M0
IV	Будь-яка Т	N/B	N/B	Будь-яка N	M1

N/3 – не застосовується; N/B – не визначено.

Таблиця 2. Дані за 5 років щодо ризику розвитку віддалених метастазів для стадій ІІВ, ІІС та ІІІ (всі підгрупи) 30; 52 та 53% відповідно (A.Y. Lee et al., 2017; P. Mohr et al., 2019)					
	ІІВ	ІІС	ІІІА	ІІІВ	ІІІС
Ризик розвитку рецидиву, %	32	46	44	45	74
Медіана часу до виникнення рецидиву, міс	23	15	15,5	12,8	5,2

меланою, однак характеризується як пухлина проміжного та високого ризику з високою частотою розвитку рецидиву. Термін «запущена меланома» відповідає ІV клінічній стадії.

Таким чином, хворі на меланому ІІ стадії є гетерогенною групою з різним прогнозом і виживаністю. Зокрема, пацієнти з меланою ІІВ та ІІС стадії мають високий ризик рецидиву хвороби, як і з ІІІ стадією. Це зумовлює потребу перегляду стандартів лікування при цих стадіях меланоми.

Сьогодні класифікація AJCC 8-ї версії використовується для визначення стадії та стратифікації пацієнтів до груп високого або низького ризику. Так, пацієнти з великою

товщиною пухлини, наявністю/відсутністю звиразкування та негативними лімфатичними вузлами (клінічні стадії ІІВ та ІІС), що мають високий ризик розвитку рецидиву, можуть отримати користь від застосування ад'ювантної терапії. За даними Національного інституту раку США, близько половини хворих на меланому ІІ стадії мають ІІВ та ІІС стадію, а отже – належать до субпопуляції з найвищим ризиком рецидиву. Слід зазначити, що частка пацієнтів з меланою ІІІ стадії, для яких ад'ювантна терапія є стандартною опцією, аналогічна частці хворих на меланому ІІВ та ІІС стадії.

Ефективність пембролізумабу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з повністю видаленою меланою ІІВ та ІІС стадії підтверджена у багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні KEYNOTE-716 (NCT03553836). Пацієнти (n=976) були рандомізовані для отримання пембролізумабу (у дозі 200 мг у дорослих або 2 мг/кг маси тіла (максимум 200 мг) у дітей віком ≥12 років через кожні 3 тижні) та плацебо протягом 1 року до розвитку рецидиву хвороби або неприйнятної токсичності. Основною метою дослідження було визначення безрецидивної виживаності (БРВ). Дані першого проміжного аналізу, що були представлені на конгресі Європейського товариства медичної онкології (2021), продемонстрували значну перевагу пембролізумабу над плацебо за БРВ з відношенням ризиків 0,65 (95% довірчий інтервал 0,46-0,92; p=0,0132). Медіана БРВ не була досягнута у жодній з груп. Найпоширенішими побічними реакціями, про які повідомлялося в KEYNOTE-716 (≥20%), були втома, діарея, свербіж та артралгії.

На підставі отриманих даних Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило пембролізумаб (Кітруда®) для ад'ювантної терапії меланоми ІІВ та ІІС стадії у дорослих і дітей віком ≥12 років після повної резекції пухлини.

В останньому оновленні клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (NCCN; версія 2.2022 від 26 січня 2022 р.; рис. 2), у розділі, присвяченому веденню пацієнтів з меланою ІВ (T2a) або ІІ (T2b чи вище) стадій, з'явилися опції для ад'ювантної терапії: участь у клінічному дослідженні для патологічних ІІВ або ІІС^{ac}, або Локарегіонарна променева терапія (категорія 2В).

Таким чином, гетерогенність групи пацієнтів з меланою ІІ та ІІІ стадії стала підставою для більш ретельного вивчення цієї категорії хворих. Останні результати досліджень вказують на збіжні показники загальної виживаності та частоти рецидивів серед пацієнтів з меланою ІІВ, ІІС та ІІІ стадій. На сьогодні доступні перші дані щодо користі ад'ювантної терапії пембролізумабом у пацієнтів з меланою ІІВ та ІІС стадій, що відображено в останньому оновленні клінічних настанов NCCN.

Підготувала Ілона Цюпа

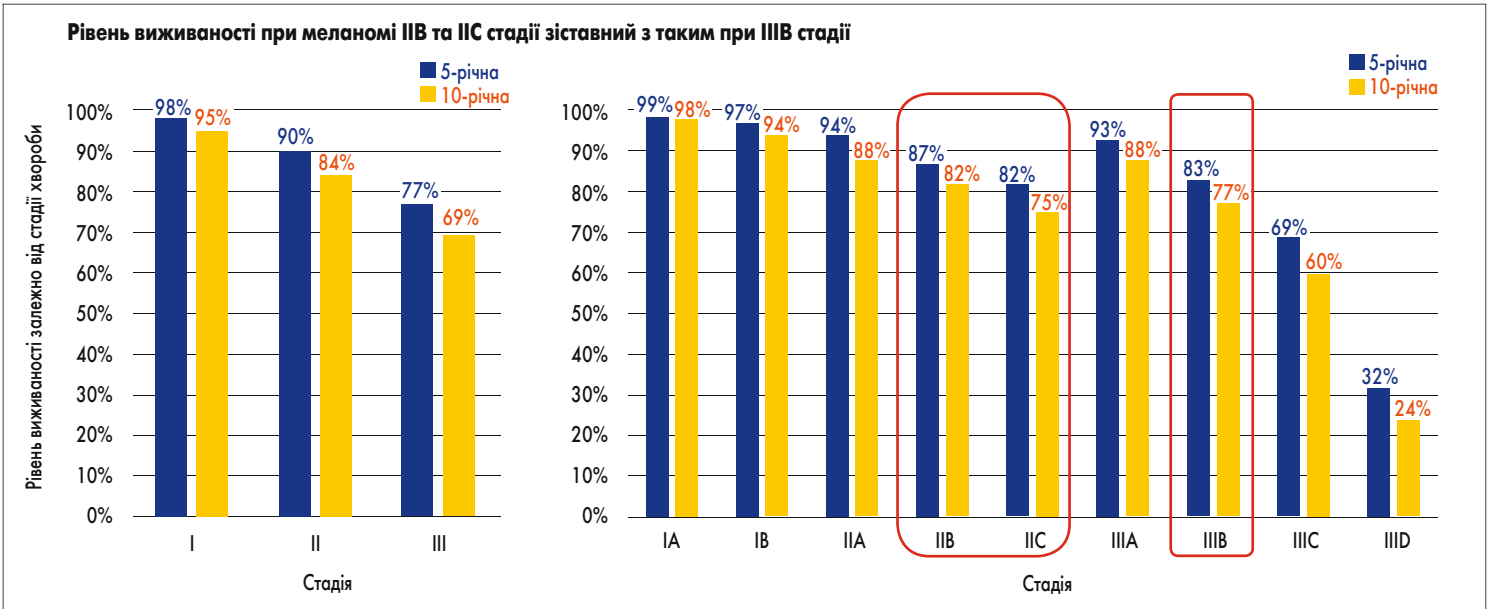


Рис. 1. 5-річна та 10-річна виживаність при меланомі залежно від стадії хвороби (J.E. Gershenwald et al., 2017)

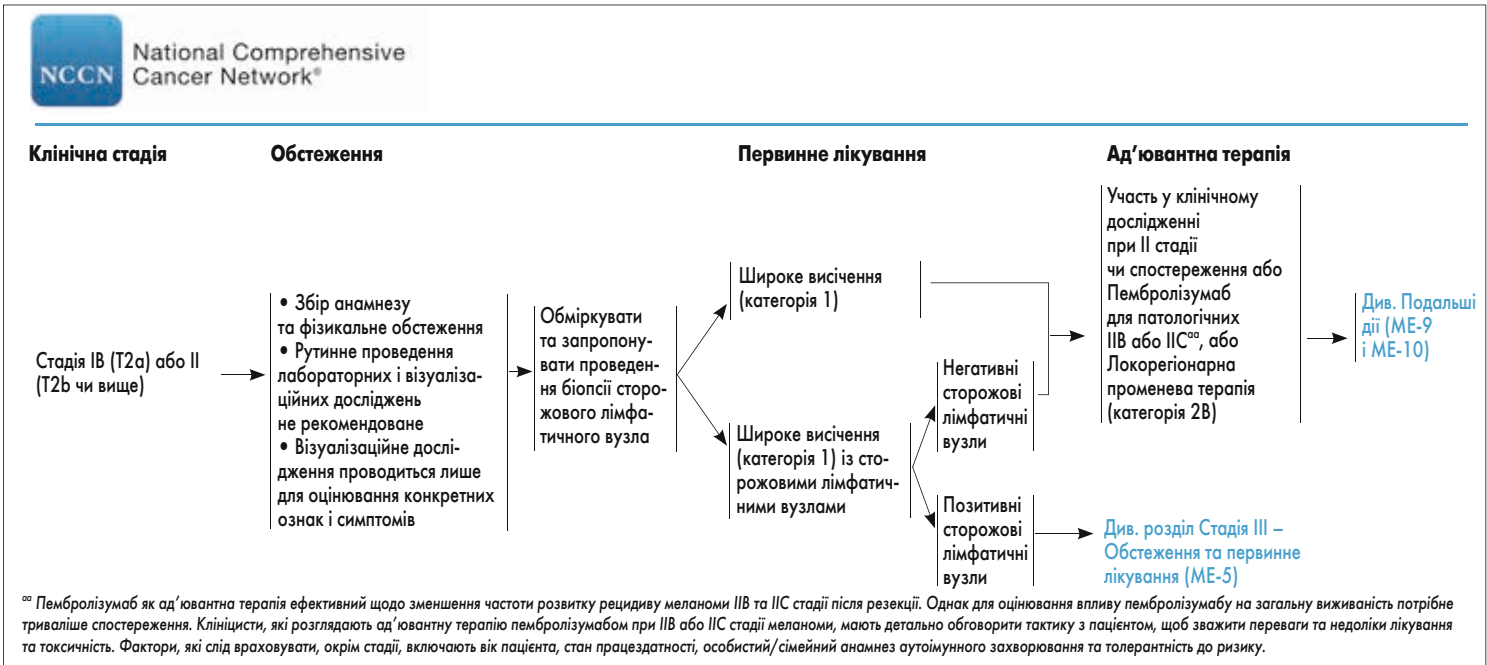


Рис. 2. Клінічні настанови NCCN (версія 2.2022) щодо ведення пацієнтів з меланою шкіри IB або II стадії

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізизм, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігій. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/16209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП: 01.08.2017 по 01.08.2022.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. Ця інформація надана компанією MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дійсний до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12 Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua

UA-KEY00261

