

НОВОЕ И СТАРОЕ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ ВУЛЬВЫ

Е.В. Коржевская

ФБГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На ранних стадиях заболевания меланома вульвы, как правило, успешно лечится хирургическим путем. Однако на более поздних стадиях, при наличии метастазов, меланома трудно поддается лечению, так как традиционный метод лечения, такой как химиотерапия, а в некоторых случаях и радиотерапия как компонент лекарственного лечения недостаточно эффективны. Именно поэтому лечение диссеминированной меланомы проводится с использованием новых перспективных методов терапии, о которых говорится в данной статье.

Ключевые слова: меланома вульвы, лекарственное лечение, иммунотерапия, вакцинотерапия, таргетная терапия.

OLD AND NEW INSIGHTS IN THE TREATMENT OF VULVAR MELANOMA

E. V. Korzhevskaya

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In the early stages of the disease, melanoma of the vulva, usually successfully treated surgically. However, on the later stages, in the presence of metastases, melanoma is difficult to treat because the traditional method of treatment, such as chemotherapy, and in some cases, radiation therapy as a component of combination therapy are not enough. That is why the treatment of disseminated melanoma is conducted with the use of new promising methods referred to in this article. Target drugs as independently and in combination with traditional methods of treatment of melanoma implies new opportunities.

Key words: melanoma, chemotherapy, immunotherapy, target drugs.

Введение

Меланома вульвы (МВ) — вторая наиболее распространенная злокачественная опухоль вульвы — составляет 5–10% от всех первичных новообразований вульвы. Меланома вульвы — наиболее распространенная меланома органов женской репродуктивной системы. Поскольку этот гистологический тип опухоли достаточно редок, невозможно провести большие клинические исследования только по меланоме вульвы: в международной научной литературе большинство полученных данных относится к исследованиям меланомы других локализаций.

Меланома вульвы встречается преимущественно в постменопаузе у женщин с белым цветом кожи. Средний возраст пациенток МВ составляет 68 лет (диапазон от 10 до 99 лет).

Лечение

«Золотым стандартом» лечения начальных стадий меланомы вульвы, как и меланомы

кожи, является хирургическое вмешательство, позволяющее излечить большинство больных. Чаще всего выполняется широкое иссечение первичной опухоли. Хирургическое лечение МВ в объеме вульвэктомии без/с пахово-бедренной лимфаденэктомией на стороне поражения является методом выбора при местно-регионарном распространении заболевания при условии ограничения процесса вульвой без/с единичными метастазами в пахово-бедренных лимфатических узлах. Возможность хирургического лечения при диссеминированной меланоме крайне ограничена. Лишь у части пациенток можно добиться продления жизни за счет хирургического удаления солитарных метастазов, выявляемых в отдаленные сроки после основного лечения. При распространенной меланоме обычно назначается только системная терапия. Надо признать, что на более поздних стадиях при наличии метастазов меланома трудно поддается лечению,

так как традиционные методы лечения, такие как химиотерапия и, возможно, радиотерапия, недостаточно эффективны.

В отделении гинекологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводилось исследование, в основу которого были положены материалы анализа 40 больных меланомой вульвы (МВ) за период с 1980 года по 2010 год. По методам первичного лечения больные МВ распределились следующим образом: 17 (44,7%) пациенткам выполнены только хирургические вмешательства различного объема; сочетание операции и химиотерапии — у 12 (31,6%) больных; операция и иммунотерапия — у 6 (15,8%) больных; операция и био/иммунохимиотерапия — у двоих (5,3%) больных; операция, био/иммунохимиотерапия и лучевая терапия — у одной (2,6%) больной. Таким образом, абсолютное большинство пациенток ($n=38$; 95%) подверглось на первом этапе хирургическому вмешательству. Двум пациенткам (5%) из-за неоперабельности первичной диссеминированной опухоли проводилось лекарственное лечение в виде комбинации химиотерапии с биопрепаратами, так называемое био/химиотерапевтическое лечение. Хирургическое вмешательство в объеме иссечения МВ в пределах визуально неизмененных тканей с последующим гистологическим исследованием выполнено у 14 (36,9%) больных; широкое иссечение опухоли с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией — у одной (2,6%) больной; широкое иссечение опухоли с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией — у четырех (10,5%) больных; гемивульвэктомия выполнена у одной (2,6%) больной; гемивульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией — у одной (2,6%) больной; вульвэктомия — у пяти (13,2%) больных; вульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией — у двух (5,3%) больных; вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией — у 10 (26,3%) больных.

К сожалению, несмотря на применение различных комбинаций терапевтических средств, меланома является высокоагрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом. Именно поэтому научные исследования по поиску новых эффективных методов лечения меланомы проводятся в нескольких направлениях.

Это инновационные методы лечения меланомы, включающие:

- иммунную терапию;
- BRAF-ингибиторы;
- kit-ингибиторы и др.

Иммунная терапия

В 2000-х годах стали активно разрабатываться различные виды иммунотерапии. Иммунная терапия, направленная на активацию иммунитета против опухолевых клеток, на протяжении почти двух последних десятилетий прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатической меланомы. Способность меланомы кожи индуцировать Т-клеточный иммунный ответ *in vivo* против опухолевых антигенов (АГ) (Boon T. et al., 2006) и в связи с этим возникновение наиболее часто спонтанных регрессий и стабилизаций в течении заболевания позволили отнести меланому кожи к иммуногенным опухолям. В 30% наблюдений встречается незначительная регрессия меланомы (Morton D., 1996), а регрессии, включающие полную и частичную клиническую ремиссии метастатической МК, составляют от 0,25 до 1,0% (Bodurtha A., 1979; Baldo M. et al., 1992). Все это предопределило развитие иммунотерапевтического направления в качестве одного из лечебных методов у больных диссеминированной меланомой.

Иммунологическое лечение меланомы может включать:

- интерферон-альфа;
- вакцины;
- интерлейкин-2;
- Т-клеточную терапию;
- биохимиотерапию.

В иммунотерапии диссеминированной меланомы продолжают применяться различные препараты: интерферон-альфа, интерлейкин-2, вакцина БЦЖ и другие. Накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона-альфа и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежиме или в сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химиопрепаратами. Эти два цитокина в монорежиме приводят к объективным ответам в 15–20% наблюдений. Оптимальным дозовым режимом для интерферона-альфа считается $5 \times 10^6 \text{МЕ/м}^2 \times 3$ раза в неделю подкожно. Однако отдаленные

результаты лечения больных диссеминированной меланомой кожи при помощи иммунотерапии не улучшились, хотя в редких случаях диагностировались длительные (более двух лет) ремиссии заболевания. Интерферон-альфа и интерлейкин-2 (ИЛ-2) в монорежиме или в сочетании друг с другом являются методом выбора при неэффективности химиотерапии или при рецидиве заболевания.

Спектр цитостатиков, применяемых как в однокомпонентных, так и комбинированных химиотерапевтических режимах, в основном представлен алкилирующими агентами (дакарбазин, цисплатин), производными нитрозомочевины (фотемустин, ломустин, кармустин) и винкаалкалоидами. По-прежнему дакарбазин (DTIC) считается «золотым стандартом» лекарственного лечения диссеминированной меланомы.

Вакциноterapia

Одним из видов специфической иммунотерапии является вакциноterapia дендритными клетками (ДК). Вакциноterapia назначается пациенткам с диссеминированной меланомой кожи, которым была выполнена операция по удалению одного или нескольких метастазов.

По данным преclinical и клинических исследований, проводимых в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и других клиниках мира, вакцина на основе ДК, способных эффективно индуцировать и регулировать клеточный иммунный ответ, обладает иммунологической и клинической активностью в отношении целого ряда опухолей, включая МК (Nestle F., 1998; O'Rourke M., 2003). В основе противоопухолевой вакцины лежат аутологичные ДК больного, стимулированные опухолевыми антигенами «in vitro» и введенные обратно пациентке с меланомой с целью индукции противоопухолевого иммунитета «in vivo» и контроля заболевания. В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН была отработана и адаптирована методика культивирования ДК для клинического применения. Дендритная вакцина (ДВ) аутологична, изготавливалась индивидуально для каждой пациентки в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей на базе НИИ ЭДиТО ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Клиническое применение ДВ было одобрено Цент-

ральным этическим комитетом РФ; получено разрешение Минздрава России для проведения клинических исследований ДВ I и II фаз.

Результаты исследования подтвердили целесообразность клинического применения ДВ в адьювантной терапии. Были сделаны выводы, что ДВ у значительной части больных вызывает развитие противоопухолевого иммунного ответа, который благоприятно сказывается на клиническом течении заболевания и способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациенток (медиана времени до прогрессирования в группе вакцины составила 10,0 мес. по сравнению с 4,8 мес. в группе наблюдения). Эффективность ДВ выше при небольшом объеме опухолевого поражения и максимальна после полного удаления метастазов, т.е. в профилактическом режиме.

Частота объективных ответов на вакцину составила 11,8% и оказалась сопоставимой с эффективностью химиотерапии дакарбазинном. Однако оказалось, что медиана общей продолжительности жизни больных меланомой кожи IV стадии на фоне вакцины (17 мес.) существенно выше данных исторического контроля (6–9 месяцев) [2]. Введение ДВ с профилактической целью увеличивало медиану времени до прогрессирования с 4,8 до 10 месяцев, повышало показатели выживаемости: однолетняя продолжительность жизни в контрольной и лечебной группах составила 83% и 85%; трехлетняя — 50% и 63% ($p > 0,05$; logrank test) [1]. Однако единой схемы лечения диссеминированной меланомы кожи до сих пор не существует. Назначение определенной схемы иммунотерапии проводится индивидуально в каждом конкретном случае. Недостатки иммунотерапии (нестойкий эффект лечения и высокая частота побочных реакций) и отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированной меланомы кожи требовали дальнейшего поиска новых вариантов лечения.

Таргетная терапия

Прогресс в изучении и понимании молекулярных механизмов меланомы привел к открытию новых потенциальных терапевтических целей, которые были исследованы как в лабораторных, так и в клинических условиях.

Таргетная терапия или «терапия цели» принципиально отличается от стандартных методов лечения злокачественных опухолей (хирургического лечения, химио- и лучевой терапии) по механизму действия, так как, вызывая гибель только опухолевых клеток, практически не оказывает неблагоприятного воздействия на здоровые ткани организма, тем самым нивелируя побочные эффекты от лечения.

За последние несколько лет в лечении меланомы кожи достигнуты определенные успехи. Результаты исследований, представленные во время 48 ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2012 года, подтвердили положительную тенденцию в лечении диссеминированной меланомы кожи. Ученым удалось расшифровать сложную генетику меланомы и показать, насколько эта опухоль гетерогенна [8]. Возлагаются большие надежды на результаты молекулярно-генетических исследований. Клинические исследования проводятся по применению препаратов, влияющих на:

- протоонкоген BRAF;
- мутацию гена *c-kit*;
- мутации в других генах;
- на патологические белки.

Задача ученых — изучение MAPK (mitogen-activated protein kinase) — сигнального пути трансдукции, регулирующего клеточный рост, дифференцировку, апоптоз в клетках злокачественных опухолей, в том числе и меланомы. От мембраны рецепторов сигнал передается по RAS-RAF-MEK-MAPK каскаду [5]. Активация этого каскада может происходить как за счет рецепторов (факторов роста, находящихся на поверхности опухолевой клетки), так и из-за мутации в генах семейства RAS, RAF, участвующих в регуляции клеточного роста, что, в конечном счете, приводит к злокачественной трансформации клеток. Семейство серин/треонинкиназ RAF включает три белка: RAF, BRAF, CRAF. Частота RAS-мутаций при меланоме невелика и составляет около 15–12%.

В 2002 году ученые выявили высокую частоту *BRAF-мутаций* при меланоме, которая составляет около 62–72% [3, 4, 10]. Ген BRAF — ключевой элемент сигнального пути, обеспечивающего пролиферацию и дифференциацию

клеток. Мутация V600E в гене BRAF приводит к экспрессии измененной BRAF-киназы, которая активирует MAPK/ERK путь. В итоге начинается неконтролируемая пролиферация опухолевых клеток, блокада апоптоза и активация ангиогенеза. Нарушение регуляции этого пути становится ключевым фактором в опухолевой прогрессии.

Важным результатом молекулярно-генетических исследований стало выявление меланом с преобладающим типом нарушений. Был создан препарат *вемурафениб*, который способен блокировать экспрессию мутировавшего гена BRAF V600E, тем самым способствуя эффективности лекарственной терапии. Однако на меланому, клетки которой имеют нормальный ген BRAF, этот препарат не действует. Установлено, что на меланому с BRAF-мутацией *вемурафениб* действует эффективнее по сравнению со стандартной химиотерапией, так как влияет на мутацию этого гена.

Таким образом, меланомы кожи, одна из самых агрессивных опухолей кожи, имеет высокую частоту BRAF-мутаций, среди которых 50–90% наблюдений приходится на V600E. Определение мутации BRAF V600E имеет клиническое значение, так как является предиктором ответа на терапию ингибитором BRAF онкогенной киназы (*вемурафениб*).

Были выдвинуты предположения, что BRAF-мутации не участвуют в инициации меланом, так как на ранних стадиях меланом эти мутации встречаются достаточно редко (около 10%), но могут быть своеобразным маркером прогрессирования заболевания.

На 15 конгрессе ESMO и 34 конгрессе ESMO в 2009 году были представлены результаты исследований I и II фаз, которые показали эффективность препарата *PLX032*, целенаправленно действующего против мутаций BRAF V600E. Показано, что введение 960 мг этого препарата два раза в день позволяет достичь объективных ответов у 70% ранее леченных больных метастатической меланомой кожи при условии наличия мутации BRAF V600E [6, 7].

В материалах конгресса ASCO 2012 представлены еще два препарата из таргетной группы по лечению диссеминированной меланомы кожи: *дабрафениб* и *траметиниб*, кроме

ипилимумаба и *вемурафениба*. *Дабрафениб* — это селективный ингибитор серинтреониновой тирозинкиназы B-Raf с мутацией BRAF V600E, где блокада 600-го кодона вызывает быструю гибель опухолевых клеток. Дабрафениб (150 мг внутрь два раза в сутки ежедневно) продемонстрировал достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования и увеличение частоты объективных ответов по сравнению с хорошо известным и часто применяемым в прошлом и в настоящее время препаратом DTIC (дакарбазин 1000 мг/м² в/в каждые 21 день). *Траметиниб* — это обратимый высокоизбирательный ингибитор тирозинкиназ MEK1/2, блокирующий сигнальный путь RAS/RAF/MEK/ERK, который активирован во многих опухолевых клетках. Траметиниб — первый ингибитор MEK, который достоверно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования по сравнению с химиопрепаратами, применяемыми у пациентов с метастатической меланомой кожи при условии мутации BRAF V600E (абстракт LBA8509).

На конгрессе также обсуждалось развитие резистентности клеток меланомы кожи к ингибиторам BRAF. Небольшая продолжительность эффекта лечения (медиана выживаемости без прогрессирования составляет около 5–6 месяцев) для *дабрафениба* и *вемурафениба* — серьезная проблема таргетной терапии диссеминированной меланомы кожи, которая в настоящее время пристально исследуется. Существует два пути снижения резистентности: понять и «приручить» механизмы MEK-зависимой и MEK-независимой резистентностей.

При редких формах меланомы (акральной и меланоме слизистых оболочек) клиническое значение имеет наличие *C-kit* мутаций. Частота *C-kit* мутаций при этих меланомах составляет 11–21%. Результаты научных исследований показывают, что *C-kit* мутации более распространены при меланомах вульвы, чем в других анатомических зонах, и, как оба пути RAF/MEK/ERK и PI3K/AKT, активируются в образцах меланомы слизистых оболочек [9]. В этом исследовании было показано, что частота *C-kit* мутации в первичной слизистой меланоме существенно зависит от локализации. Наи-

большая частота мутаций (35%) была обнаружена в меланомах вульвы. Полученные результаты могут лечь в основу таргетной терапии меланомы вульвы.

Заключение

Продолжаются научные поиски повышения эффективности адьювантной терапии меланомы кожи при высоком риске прогрессирования заболевания в виде рецидива и/или метастазов опухоли после хирургического лечения. Появление рецидивов и/или метастазов после хирургического лечения диагностируется в большом количестве случаев, а эффективность адьювантной терапии (химиотерапии, биотерапии) очень низка. Лучевая терапия в настоящее время не рассматривается как метод выбора при лечении метастатической меланомы кожи. Результаты лечения диссеминированных меланом остаются крайне неудовлетворительными. В связи с этим лечение метастатической меланомы остается одной из самых сложных задач онкологии.

Прогресс в молекулярной биологии привел к разработке новых препаратов для лечения метастатической меланомы. По данным последних клинических исследований, таргетные препараты, обладающие свойствами мультикиназных ингибиторов, продемонстрировали высокую эффективность, безопасность, переносимость, низкую частоту побочных эффектов и улучшение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при лечении распространенного ПКР. Дополнительная эффективность комбинации таргетных препаратов, вероятно, обусловлена воздействием на нескольких уровнях на факторы роста и их рецепторы.

Сегодня существует целый арсенал зарегистрированных препаратов, применяемых в терапии как первой, так и второй линии, эффективных при различных гистологических вариантах и в различных прогностических группах МК. Несомненные положительные характеристики большинства препаратов этой группы — возможность самостоятельного, амбулаторного приема, удовлетворительная толерантность и низкая частота нежелательных явлений, легко контролируемых и купируемых подбором дозы или перерывом в приеме препарата. Изучение

препаратов этой группы продолжается в различных режимах и в комбинации друг с другом, также ведется активный поиск механизмов развития и вариантов решения развивающейся резистентности к препаратам.

Для выработки рекомендаций по применению таргетных препаратов необходимы более крупные клинические исследования, направленные на изучение и понимание механизмов резистентности опухолевых клеток, а также

на увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных меланомой.

Назначение таргетных препаратов как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными методами лечения меланомы предполагает новые перспективные возможности. Своевременное назначение таргетных препаратов пациентам с определенными генетическими изменениями диссеминированной меланомы позволяет улучшить отдаленные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Вакциноterapia меланомы дендритными клетками // Российский биотерапевтический журнал. 2007. №3(6). С. 8–18.
2. Петенко Н.Н. Клиническое применение аутологичных дендритных клеток в вакцинотерапии меланомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
3. Brose M.S., Volpe P., Feldman M. et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma // Cancer Res. 2002. V. 62. P. 6997–7000.
4. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. 2002. V. 417. P. 949–954.
5. Fecher L., Cummings S., Keefe M., Alani R. Toward a Molecular Classification of Melanoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. V. 25.5. № 12 (April 20). P. 1606–1620.
6. Fletcher C.D., Puzanov I., Sosman J. Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer // J.Clin. Oncol. 2009. V. 27, 15 s. P. 9000; Jackson J. PCX4032 Targets Melanomas with BRAF Mutation: Clinical Trials on Melanoma and Other Cancers Show Great Results // On line. 2009. V. 28.
7. Jackson J. PCX4032 Targets Melanomas with BRAF Mutation: Clinical Trials on Melanoma and Other Cancers Show Great Results // On line. 2009. V. 28.
8. Glatz K. Molecular heterogeneity of malignant melanomas // Pathologie. 2007, Nov. V. 28(6). P. 474–478.
9. Omholt K., Grafström E., Kanter-Lewensohn L. et al. // KIT Pathway Alterations in Mucosal Melanomas of the Vulva and Other Sites // Clin Cancer Res; 2011, 7(12); 3933–42.
10. Pollock P.M., Meltzer P.S. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma // Cancer. Cell. 2002. V. 2 P. 5–7.