

Меланома кожи: медикаментозное лечение в адьювантном 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.
- Экцизионная 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.

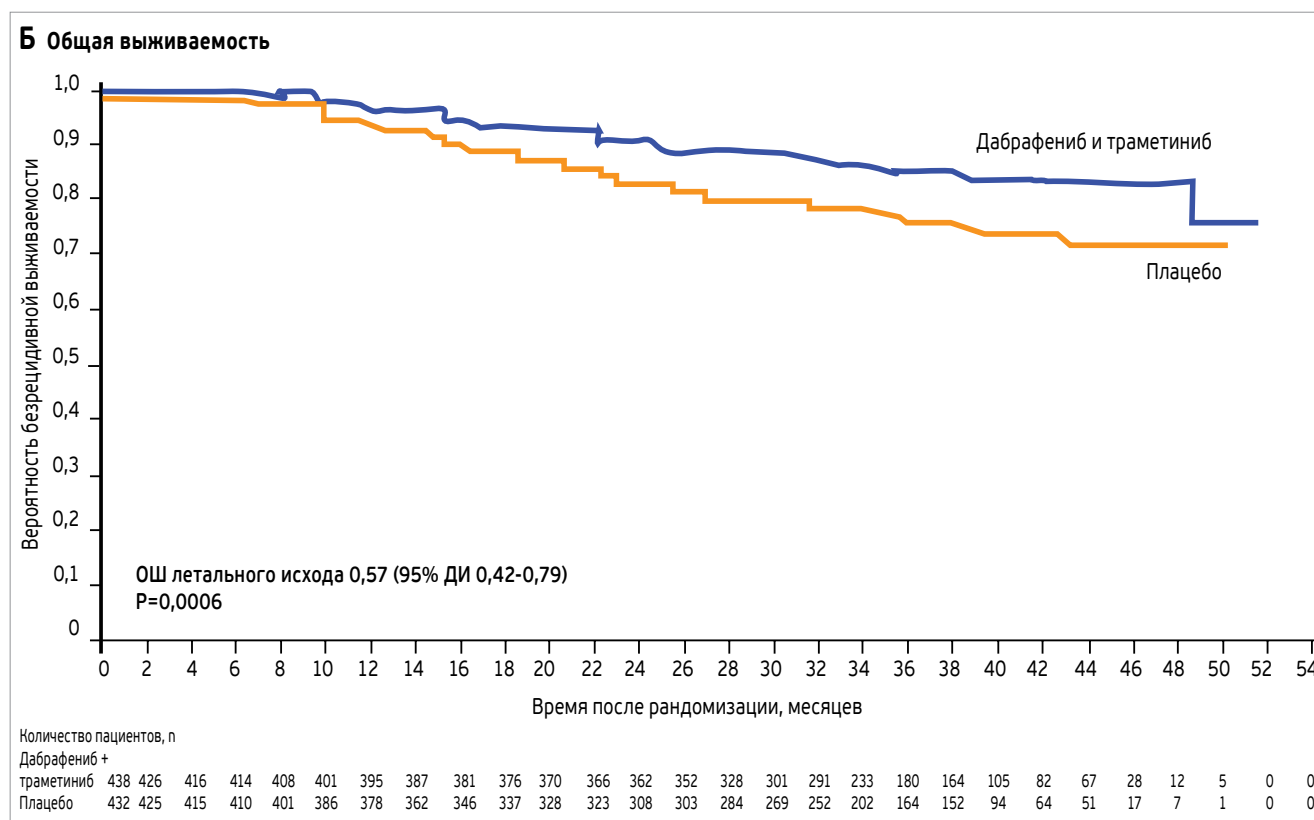
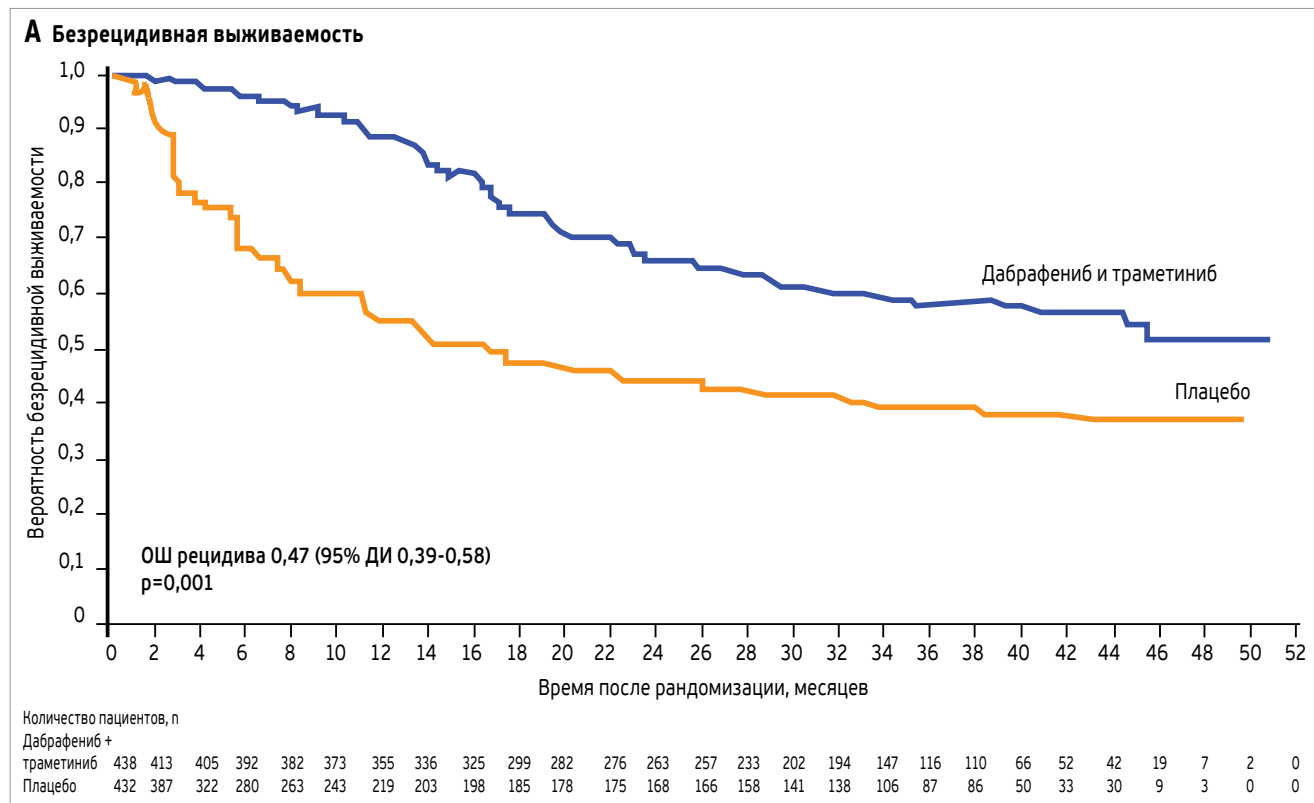


Рис. Эффективность комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом в лечении меланомы кожи III стадии: показатели безрецидивной (А) и общей (Б) выживаемости (Long G., 2017)

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 окислительному стрессу, и связь между старением и окислительным стрессом хорошо изучена. В частности, внешнее старение кожи может быть вызвано окислительным 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±8,05 года) с гипопигментированными пятнами преимущественно на верхних конечностях (в среднем в течение 6,33±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 spongioidosis: A distinct clinicopathological entity. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019.

Подготовила Дарья Мазепина

