

# НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА МАЛИГНЕНИЯ МЕЛАНОМ



**ЧЕСТОТАТА НА МАЛИГНЕНИЯ КОЖЕН МЕЛАНОМ СЕ Е УВЕЛИЧИЛА ДРАСТИЧНО ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДЕСЕТИЛЕТИЯ** в световен мащаб. Както и при други онкологични заболявания, така и при малигнения меланом прогнозата зависи от клиничния стадий към момента на диагностициране на болестта. Развитието на медицината и по-подробното разбиране на биологията на тумора позволяват развитието на нови специфични агенти за лечение, които са насочени към конкретни рецептори или гени на туморни клетки. През 2011 г. е направен пробив с откриването на подобни молекули въз основа на знания в областта на молекулярната биология на малигнения меланом. Тези нови факти водят до въвеждането на два нови подхода в лечението на това онкологично заболяване – имунотерапия и таргетна терапия. Въпреки това 5-годишната преживяемост при пациентите с метастатично заболяване варира в интервала от 10 до 20% в зависимост от различни специфични фактори.

г-р Ростислав Манев, гм

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Света Марина“, Катедра по онкология, Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов”, гр. Варна

Честотата на малигнения кожен меланом се е увеличила драстично през последните десетилетия в световен мащаб. Меланомите представляват 3% от всички видове рак на кожата, но въпреки това те са причина за 65% от смъртните случаи при злокачествените заболявания, засягащи кожата<sup>[1]</sup>. По отношение на пола, малигненият меланом заема съответно пето и шесто място сред солидните тумори при мъже и жени<sup>[2]</sup>. Въпреки кампаниите за превенция и информираност на населението въведени от различни организации – новорегистрираните случаи на малигнен меланом нарастват с по-бързи темпове в сравнение с голяма част от останалите злокачествени забо-

лявания. Резултатите от различни проучвания показват, че най-рискова група е тази на млади жени със светла кожа, която лесно изгаря при излагане на пряка слънчева светлина<sup>[3]</sup>. Меланомът обаче може да се появи във всяка етническа група, както и в области на тялото без значително излагане на слънце. Както и при други онкологични заболявания, така и при малигнения меланом прогнозата зависи от клиничния стадий към момента на диагностициране на болестта. По последни данни в САЩ 84% от пациентите, диагностицирани с малигнен меланом са с локализирано заболяване, 9% от тях са с регионално заболяване, а 4% от всички са с метастатично заболяване<sup>[4]</sup>. Прогнозата е отлична за пациенти

с локализирано заболяване и първични тумори с дебелина до 1.0 mm или по-малко, с 5-годишна преживяемост около 90%. За разлика от тях, при пациентите с локализирана болест и дебелина на тумора над 1.0 mm преживяемостта варира от 50 до 90%. Допълнителни фактори, които също имат роля са разязвяването на тумора и скоростта на митотично делене. Очаквано 5-годишната преживяемост при пациентите с метастатично заболяване е най-лоша. Тя варира в интервала от 10 до 20% в зависимост от факторите, свързани с тумора (локализация на вторични лезии, туморен товар и др.) и тези, свързани с пациента (възраст, общо състояние, придружаващи заболявания и др.)<sup>[5]</sup>. Развитието на

**Ключови думи:**  
малигнен меланом, лечение, таргетна терапия, имунотерапия

медицината и по-подробното разбиране на биологията на тумора позволяват разработването на нови специфични агенти за лечение, които са насочени към конкретни рецептори или гени на туморни клетки. През 2011 г. е направен пробив с откриването на подобни молекули въз основа на знания в областта на молекулярната биология на малигнения меланом. Тези нови факти водят до въвеждането на два нови подхода в лечението на това онкологично заболяване – имунотерапия и таргетна терапия.

## Рискови фактори с ключова роля в патогенезата на малигнения меланом

Малигненият меланом започва развитието си от меланоцитите, които са нормални пигментни клетки на кожата. Най-често меланомът възниква от епидермалните кожни меланоцити, но могат да се открият и първични тумори в хороидалния слой на окото (т.нар. увеален меланом) или мукозните слоеве на дихателните, пикочно-половите и стомашно-чревните системи<sup>[6]</sup>. Няколко фактора имат ключова роля в патогенезата на малигнения меланом – фактори на околната среда, генетични и имунологични. От тези изброени основният фокус на изследванията на специалистите е насочен към процесите на активиране на имунната система с оглед на възможността за разработване на специфични терапевтични агенти<sup>[7,8]</sup>.

## Фактори на околната среда

Редица проучвания разкриват, че различни фактори могат да благоприятстват развитието на малигнения меланом. От факторите на околната среда основна роля има излагането на пряка слънчева светлина, респективно ултравиолетовите лъчи (UV). Честотата му може да варира и според географското местоположение дори и сред хора от една етническа група<sup>[9,10]</sup>. Предполага се също, че наличието на разлики в надморската височина рефлектира върху заболяемостта. Проучванията доказват, че по-голямо количество ултравиолетова радиация е свързано с увеличаването на надморската височина, промените в абсорбцията на озон, намалената облачност и увеличената повърхност на отразяване от снежната покривка<sup>[11]</sup>.

## Генетични фактори

Наличието на генетични фактори също има значение в патогенезата на малигнения меланом. Изследванията, проведени в последните две десетилетия показват, че между 40-50% от кожните меланомите имат мутации в BRAF гена.

Този ген принадлежи към семейството на митоген активираната протеинкиназа (MAPK) и кодира серин/треонин протеинкиназа, имаща роля в RAS-RAF-MEK сигналния път<sup>[12,13]</sup>. Най-честата мутация в BRAF гена е V600E, а друга по-рядко срещана е мутацията V600K.

Други генни мутации, които също потенциално имат роля в развитието на малигнения меланом са тези в

NRAS и KIT<sup>[14,15]</sup>. Следователно всички тези факти разкриват, че малигненият меланом в сравнение с други солидни тумори има изразено по-висока мутационна активност.

## Фактори на имунната система

Високата имуногенност на малигнения меланом е в основата на връзката между този карцином и имунната система<sup>[16-18]</sup>. Основната характеристика на имунната система е да разпознава антигена като част от нея или не.

Предполага се, че прогресията на заболяването се основава на липсата на активиране на имунната система и способността на тумора да действа чрез така нареченото „имунно бягство“<sup>[7,8]</sup>. Характерните особености на ефективна имунна система включват бърза, неспецифична фаза, която активира първоначално вродения имуноен отговор, а той се последва от втори специфичен адаптивен отговор<sup>[18,19]</sup>.

Отговорът започва с освобождаване на туморни антигени, представени от антиген-представящи клетки (APC) на Т-клетки в лимфните възли. APC са предимно дендритни клетки (DC). Впоследствие активираните Т-клетки, в това число и CD8+ цитотоксични лимфоцити (CTL) достигат до тумора, където разпознават и убиват съответните злокачествени клетки<sup>[20,21]</sup>. Имулната система е в състояние да контролира и противодейства на болестта само в началото, когато туморът е все още в ранна фаза на развитието си – времето, в което защитните механизми на имунната система са все още ефективни.

В последващите етапи на развитието си туморът причинява изтощаване на имунната система чрез непрекъсната антигенна стимулация, която ѝ оказва. Изчерпването на защитните механизми на имунната система и т.нар. „имунно бягство“ позволяват на малигниения меланом да метастазира<sup>[7,8,18]</sup>.

## Биомаркери

Към момента най-разпространеният и изучаван биомаркер при малигниения меланом е PD-L1. Той се характеризира със свойството си да се експресира както в тумора, така и в клетките на възпалението. Въпреки това той не бива да се смята като универсален биомаркер поради наличието на няколко проблема.

Първият проблем се дължи на различни имунохистохимични антители и китове, които се прилагат в клиничната практика, чиито гранични (референтни) стойности могат да варират и в резултат на това анализът на данните може да бъде компрометиран. Друг проблем, който съществува е, че понякога биопсичният материал взет под формата на гефрир може да се окаже нерепрезентативен за целия тумор<sup>[22,23]</sup>. Въпреки тези факти редица проучвания доказват връзката между повишен отговор към анти-PD-1/PD-L1 лечение при тумори с висока експресия на PD-L1<sup>[24]</sup>. Към момента се проучват и други биомаркери, които да бъдат наложени в клиничната практика, но без успех.

## Таргетна терапия при малигниен меланом

### BRAF ИНХИБИТОРИ

**Вемурафениб (Zelboraf)** е първият селективен инхибитор на BRAF, разработен от Plexxikon и одобрен от Администрацията по храните и лекарствата (FDA) през 2011 г. Прилага се при пациенти с наличие на мутация в BRAF V600E гена и в голям процент от случаите води до бърз и стабилен отговор в резултат на проведеното лечение. Най-честите нежелани реакции, свързани с употребата му са главоболие, болки в ставите, умора, кожна хиперкератоза<sup>[25]</sup>.

**Дабрафениб (Tafinlar)** селективно инхибира BRAF ValGlu. Дабрафениб е производно на тиазол, който се свързва селективно към мястото на свързване на аденозин трифосфата (АТФ) в BRAF киназата<sup>[26]</sup>. Има по-кратък полуживот в сравнение с вемурафениб (5.2 часа срещу 50 часа). Във фаза III клинични проучвания режимът на дозиране на дабрафениб е 150 mg двa пъти дневно, което значително удължава преживяемостта до 5.1 месеца спрямо 2.7 месеца с дакарбазин. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са отново хиперкератоза, главоболие, болки в ставите, умора и стомашни киселини<sup>[27]</sup>.

**Енкорафениб (Braftovi)** е киназен инхибитор, който е насочен към BRAF гена с мутации във V600E или V600K. На 27 юни 2018 г. FDA одобрява енкорафениб в комбинация с биниметиниб (Braftovi и Mektovi) за лечение на пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600E или V600K мутация. Нежеланите лекарствени реакции са класово специфични и се припокриват с тези на останалите BRAF инхибитори<sup>[28]</sup>.

### MEK ИНХИБИТОРИ

**Трамеминиб (Mekinist)** е първият селективен алостеричен инхибитор на MEK1 и MEK2. През май 2013 г. той е одобрен от FDA за лечение на пациенти с V600E мутирал метастатичен меланом в комбинация с Дабрафениб (Tafinlar)<sup>[29]</sup>.

**Кобиметиниб (Cotellic)** е перорално активна, мощна и силно селективна малка молекула, инхибираща MAP2K1 или MEK1 и централните компоненти на RAS/RAF/MEK/ERK сигнален път. Одобрен е в комбинация с вемурафениб за лечение на пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с положителна BRAF V600 мутация<sup>[30]</sup>.

**Биниметиниб (Mektovi)** е мощен и селективен инхибитор на митоген-активираната протеинкиназа 1/2 (MEK 1/2), който се комбинира с енкорафениб за лечение на пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600E или V600K мутации<sup>[31]</sup>.

## Имунотерапия

**Пембролизумаб (Keytruda)** е първият анти-PD-1 имунотерапевтичен агент, одобрен от FDA. Пембролизумаб получава одобрение от FDA на 4 септември 2014 г. за лечение на пациенти с неоперабилен или метастатичен малигниен меланом. Тази молекула е мощно и силно селективно хуманизирано моноклонално IgG4 антителило, предназначено да блокира директно взаимодействието между PD-1 рецептора, експресиран върху Т-клетките, и неговите лиганди – PD-L1 и PD-L2. Най-честите нежелани реакции (съобщени при ≥20% от пациентите) включват умора,

кашлица, гадене, сърбеж, обрив, на мален апетит, запек, артралгия и диария<sup>[32]</sup>.

**Ипилимумаб (Yervey)** е човешко моноклонално IgG1 антитяло, което се свързва с човешкия антиген CTLA-4, разположен върху повърхността на Т-лимфоцитите и блокира взаимодействието им с молекула на повърхността на антиген представящи клетки. Въпреки че ефективността му е тествана при много солидни тумори, най-добри резултати са постигнати при лечението на малигнен меланом. Типичните нежелани реакции са диария, кожен обрив, пруритус, ентерит, витилиго, ендокринопатии и хепатотоксичност<sup>[33]</sup>.

**Ниволумаб (Opdivo)** е напълно човешко IgG4 антитяло, насочено към PD-1. Ниволумаб се използва самостоятелно или в комбинация с ипилимумаб. Комбинираната терапия с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 моноклонални антитела показва забележителни антитуморни ефекти – удължаване на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при пациенти с метастатичен малигнен меланом. Най-честите нежелани лекарствени реакции са класово специфични и съвпадат с тези на останалите анти-PD-1 моноклонални антитела<sup>[34]</sup>.

## Заклучение

Метастатичният меланом е злокачествено заболяване с лоша прогноза. Имунотерапията и таргетната терапия в комбинация с други лечебни модалности може да промени значително както общата преживяемост на пациентите, така и качеството им на живот, което е от основно значение за болните. Бъ-

гещи изследвания, фокусирани върху биологията на тумора, ще бъдат от ключово значение за въвеждането на нови терапевтични агенти в лечението на малигнения меланом. ■

### Книгопис:

- Dzwierzynski, W.W., Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg*, 2013. 132(3): p. 446e-460e.
- Levine, S.M. and R.L. Shapiro, Surgical treatment of malignant melanoma: practical guidelines. *Dermatol Clin*, 2012. 30(3): p. 487-501.
- Maio, M., Melanoma as a model tumour for immuno-oncology. *Ann Oncol*, 2012. 23 Suppl 8: p. viii10-4.
- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65(1): p. 5-29.
- Batch, C.M., et al., Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6199-206.
- Viola, J.R., et al., Gene therapy for advanced melanoma: selective targeting and therapeutic nucleic acids. *J Drug Deliv*, 2013. 2013: p. 897348.
- Motofei, I.G., Malignant Melanoma: Autoimmunity and Supracellular Messaging as New Therapeutic Approaches. *Curr Treat Options Oncol*, 2019. 20(6): p. 45.
- Motofei, I.G., Melanoma and autoimmunity: spontaneous regressions as a possible model for new therapeutic approaches. *Melanoma Res*, 2019. 29(3): p. 231-236.
- Rastrelli, M., et al., Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*, 2014. 28(6): p. 1005-11.
- Gandini, S., P. Autier, and M. Boniol, Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol*, 2011. 107(3): p. 362-6.
- Dimitriou, F., et al., The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*, 2018. 20(11): p. 87.
- Mei, X.L., et al., An alternative pathway for cellular protection in BRAF inhibitor resistance in aggressive melanoma type skin cancer. *Chem Biol Interact*, 2020. 323: p. 109061.
- Sevilla, A., et al., BRAF V600E mutational load as a prognosis biomarker in malignant melanoma. *PLoS One*, 2020. 15(3): p. e0230136.
- Gyorki, D.E., et al., The delicate balance of melanoma immunotherapy. *Clin Transl Immunology*, 2013. 2(8): p. e5.
- Elder, G.J., P. Hersey, and P. Brantley, Remission of transplanted melanoma—clinical course and tumour cell characterisation. *Clin Transplant*, 1997. 11(6): p. 565-8.
- O'Neill, C.H. and C.R. Scoggins, Melanoma. *J Surg Oncol*, 2019. 120(5): p. 873-881.
- Haanen, J., et al., Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol*, 2020. 31(6): p. 724-744.
- Passarelli, A., et al., Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget*, 2017. 8(62): p. 106132-106142.
- Miller, J.F. and M. Sadelain, The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. *Cancer Cell*, 2015. 27(4): p. 439-49.
- Sadozai, H., et al., Recent Successes and Future Directions in Immunotherapy of Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*, 2017. 8: p. 1617.
- Chen, D.S. and I. Mellman, Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013. 39(1): p. 1-10.
- Topalian, S.L., et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(26): p. 2443-54.
- Brahmer, J.R., et al., Safety and activity of anti-PD-1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(26): p. 2455-65.
- Cha, E., et al., Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients. *Sci Transl Med*, 2014. 6(238): p. 238ra70.
- Aziji, K., et al., New developments in the treatment of metastatic melanoma: immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Res*, 2014. 34(4): p. 1493-505.
- Kim, N., et al., Novel Small Molecules Capable of Blocking mRAS-Signaling Pathway. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 768022.
- Olisanski, A.J., Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014. 20(4): p. 346-56.
- PubChem Compound Summary for CID 50922675, Encorafenib. National Center for Biotechnology Information.
- Silver Spring, M., Trametinib. 2015. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.
- Garnock-Jones, K.P., Cobimetinib: First Global Approval. *Drugs*, 2015. 75(15): p. 1823-30.
- Koelblinger, P., J. Dornbierer, and R. Dummer, A review of binimetinib for the treatment of mutant cutaneous melanoma. *Future Oncol*, 2017. 13(20): p. 1755-1766.
- Longoria, T.C. and K.S. Tewari, Evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of pembrolizumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016. 12(10): p. 1247-53.
- Mocellin, S. and D. Nitti, CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta*, 2013. 1836(2): p. 187-96.
- Tarhini, A.A. and J.M. Kirkwood, CTLA-4-blocking immunotherapy with ipilimumab for advanced melanoma. *Oncology (Williston Park)*, 2010. 24(14): p. 1302, 1304.