

Ингибирование MAP-киназного пути в лечении метастатической меланомы кожи

Цитирование: Владимирова Л. Ю. Ингибирование MAP-киназного пути в лечении метастатической меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 12–15.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-12-15

Резюме. Приведены результаты ряда современных клинических исследований у больных BRAF мутированной диссеминированной меланомой с использованием ингибиторов BRAF и MEK. Показана возможность улучшения результатов лечения с помощью их комбинаций. Стратегия комбинированной таргетной терапии обсуждена с позиций преодоления приобретенной резистентности к ингибиторам BRAF. Проанализированы причины кожной токсичности при лечении BRAF и MEK ингибиторами, показаны возможности снижения этого нежелательного явления при комбинированном применении ингибиторов BRAF и MEK.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

меланома, MAPK путь, MEK ингибиторы, BRAF ингибиторы, таргетная терапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Владимирова Любовь Юрьевна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: lovovurievna@gmail.com

Среди причин смертности, связанных с онкологическими заболеваниями кожи, две трети приходится на долю меланомы [2]. Долгое время меланома оставалась резистентной к стандартному лечению с помощью химиотерапии [4]. Дакарбазин, считающийся стандартом лечения метастатической меланомы на протяжении 30 лет, обеспечивал эффект только в 5–15% случаев, при этом он не влиял на показатели общей выживаемости [5]. При использовании других цитостатиков (темозоламида, фотемустина, платиносодержащих режимов), а также интерферонов $\alpha 2b$ или интерлейкинов-2 в высоких дозах медиана выживаемости больных составляла от 6 до 9 мес. [3]. Однако, в последние годы появились определенные сдвиги, связанные с применением иммунотерапии в лечении диссеминированной меланомы (моноклональные антитела против рецепторов CTLA-4 и антитела, направленные на взаимодействие Т-клеток, регулирующих PD-1 и его лиганда) [7, 8, 9, 10]. Вместе с тем, сегодня оказался эффективным и другой подход, связанный с таргетным воздействием на мутации, активирующие MAPK (митоген-активированный протеинкиназный) путь. Он является ключевым в регуляции роста и пролиферации нормальных клеток, а также играет ведущую роль в дифференцировке, выживании, миграции и ангиогенезе. Мутации BRAF при меланоме встречаются в 40–60% случаев [11, 12, 13]. Мутации NRAS встречаются реже – только в 15% меланом [13, 14].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ BRAF

Вемурафениб был первым высоко-селективным ингибитором BRAF, который показал эффект в клинических исследо-

ваниях. В исследовании I фазы с эскалацией дозы препарата был выявлен его широкий терапевтический индекс. Изучение больных в расширенной когорте с дозой 960 мг дважды в день показал беспрецедентную эффективность – ответ 81% с медианой ВВП более 7 мес. [16]. Аналогичные впечатляющие результаты были получены во II фазе у 132 больных с предварительно леченой меланомой. Общий ответ составил 53%, медиана ВВП 8,8 мес., медиана ОВ – 15,9 мес. [17, 18]. Улучшение выживаемости было получено и в III фазе [6]. Исследование предполагало включение исходно-нелеченных больных меланомой с BRAF V600E мутациями, которых рандомизировали для лечения в двух группах – вемурафенибом или дакарбазином, в исследовании был возможен кроссовер из группы докарбазина в группу лечения вемурафенибом. Медиана общей выживаемости составила 13,6 мес. на вемурафенибе и 9,7 мес. – при лечении дакарбазином $p < 0,005$). Объективный эффект 62,6% против 9,8% в пользу вемурафениба [19].

Вскоре за вемурафенибом последовали исследования другого селективного ингибитора BRAF – дабрафениба. В исследованиях I, II и III фаз дабрафениб показал похожие результаты [20, 21, 22]. В исследовании III фазы в сравнении с дакарбазином у больных с нелеченой BRAF V600E мутированной меланомой, риск прогрессии опухоли, был снижен более чем на 70% [22]. Медиана ВВП составила 5,1 и 2,7 мес. в пользу лечения дабрафенибом, а ОВ, хотя и была лучше на дабрафенибе, однако не была статистически достоверной, так как включала больных после лечения дакарбазином, перешедших на это лечение после кроссовера.

Интересными оказались данные, полученные в исследовании I фазы дабрафениба у больных, имеющих метастазы в головной мозг. Из-за возможной нейротоксичности дабрафениб был разработан таким образом, чтобы он не проходил через гематоэнцефалический барьер [20]. Однако в исследовании I фазы в группе расширенной когорты, включающих больных с метастазами в головной мозг, была отмечена интракраниальная активность препарата [20], что послужило поводом для включения во II фазу больных с нелечеными или прогрессирующими метастазами в головной мозг [23]. Ответ составил 39,2% при нелеченных метастазах и 30,8% – при метастазах, предварительно подвергшихся лечению. Медиана ВПБ была более 16 нед. и ОВ – более 31 нед.

Аналогичные данные, связанные с улучшением ВПБ по лечению этой сложной группы больных были получены при вемурафенибе [24].

ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ BRAF

Хорошую переносимость ингибиторов BRAF подтверждают данные исследований, которые показывают, что только у 25% больных потребовалось изменение или модификация дозы и только у 5% больных – лечение было прекращено [6, 22]. Наиболее характерной токсичностью являлись утомляемость, головные боли, тошнота и артралгии. Для дабрафениба были также характерны фибриллярные реакции [22]. При лечении вемурафенибом, кроме того, отмечена фоточувствительность, удлинение интервала QT, увеит, двусторонние фасциальные параличи [6]. Общей для обоих препаратов явилась кожная токсичность, которая включала сыпь, гиперкератоз и папилломы. Но наибольшую значимость имело развитие плоскоклеточного рака кожи и кератоакантом (20–26% – на

вемурафенибе [6, 15, 17] и 6–11% – на дабрафенибе [20, 21, 22]. Также отмечалось появление новых невусов и вторых первичных меланом [27].

РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К BRAF-ИНГИБИТОРАМ

Отмечено, что около 10% больных имеют первичную резистентность и почти у 50% больных развивается вторичная резистентность к лечению в сроки от 5 до 7 мес. [6, 22]. Биоптаты у больных, которые спрессирировали на вемурафенибе, показали реактивацию MAPK-пути [28]. Более детально механизмы резистентности описаны в других работах [1, 29, 30, 31, 32, 33].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ MEK И ИХ КОМБИНАЦИЙ

MEK как основной субстрат RAF является новой таргетной мишенью как у больных первично нелеченных с BRAF-мутированной меланомой, так и в случаях с приобретенной резистентностью, которая связана с реактивацией MAPK пути. В доклинических исследованиях на клеточных линиях с BRAF-мутациями и на ксенографтах меланом, была показана их чрезвычайно высокая чувствительность к ингибиторам MEK [34]. Однако, клиническое применение показало их низкий эффект, что предположительно связано с тем, что ингибирование мишени были недостаточным из-за их высокой токсичности [1, 35, 36, 37].

В настоящее время почти два десятка ингибиторов MEK проходят клинические испытания при меланоме (табл. 1). Наибольшее значение среди них имеет траметиниб, который был позднее одобрен FDA в 2013 г. для лечения десемини-

Таблица 1.

Исследования с использованием ингибиторов MEK при меланоме

Trial	Study Drugs	Disease	Study type
NCT01689519	Vemurafenib +/- GDC-0973	Previously untreated BRAF V600 melanoma	Phase III
NCT01693068	Pimasertib vs. dacarbazine	Previously untreated NRAS-mutant melanoma	Randomized Phase II
NCT01519427	Selumetinib + MK-2206	BRAF V600 melanoma after progression on BRAF inhibitor	Phase II
NCT01143402	Selumetinib vs. temozolomide	Metastatic uveal melanoma	Randomized phase II
NCT00866177	Selumetinib	BRAF- or NRAS-mutated melanomas	Phase II
NCT01256359	Docetaxel +/- selumetinib	Melanoma with wild-type BRAF	Randomized phase II
NCT01726738	Trametinib + dabrafenib	BRAF-mutant melanoma	Phase II
NCT01584648	Dabrafenib +/- trametinib	First-line in BRAF V600E/K melanoma	Phase III
NCT01072175	Trametinib + GSK2118436	BRAF-mutant melanoma	Phase I/II
NCT01245062	Trametinib vs. chemotherapy	BRAF V600E/K melanoma	Phase III
NCT01597908	Dabrafenib + trametinib vs. vemurafenib	Metastatic BRAF V600E/K melanoma	Phase III
NCT01701037	Dabrafenib alone first, then combined with trametinib, followed by surgery	Pre-surgical melanoma	Phase II biomarkers study
NCT01619774	Trametinib + GSK2118436	Melanoma refractory/resistant to BRAF inhibitor	Phase II
NCT01801358	MEK162 + AEB071	Metastatic uveal melanoma	Phase Ib/II
NCT01781572	MEK162 + LEE011	NRAS-mutant melanoma	Phase Ib/II
NCT01763164	MEK162 vs. dacarbazine	NRAS-mutant melanoma	Phase III
NCT01320085	MEK162	BRAFV600 or NRAS-mutant melanoma	Phase II

рованной меланомы. В монотерапии он позволил достичь эффекта более чем в 20% [20, 21], а в III фазе позволил значительно улучшить показатели ВВП и ОВ в сравнении с системной химиотерапией [22]. Наиболее частой и дозозимитирующей токсичностью являлись диарея, акнеформная сыпь и токсичность, связанная с органом зрения, в частности обратимая центральная ретинопатия [20].

Исследования, изучающие комбинированное применение ингибиторов BRAF и MEK, показали оправданность такого подхода.

Опубликованные результаты рандомизированного исследования III фазы (COMBI-d) комбинированного применения дабрафениба/траметиниба показали возможность достичь более высокой частоты общего ответа (69% vs 53%, $p=0,001$) и увеличения ВВП (11,0 мес. vs 8,8 мес., $p=0,001$) по сравнению с монотерапией дабрафенибом [39]. Также была показана возможность уменьшения риска прогрессирования и смерти на 33%. Полученное в группе комбинации ингибиторов улучшение показателей ОВ было статистически достоверным ($p=0,01$). Медиана ОВ составила 25,1 мес. vs 18,7 мес. в контроле, двухлетняя ОВ превышала 50%. Была уменьшена частота основных видов кожной токсичности, таких как гиперкератоз, акнеформная сыпь, плоскоклеточный рак кожи и кератоакантома. Вместе с тем, отмечалось увеличение частоты пирексии и ознобов, тошноты и рвоты, однако в целом токсичность была управляемой.

Изучение III фазы комбинации вемурафениба и кобиметиниба (coBRIM) показало схожие результаты. Частота объективного ответа при лечении комбинацией составила 69,6% vs 50% в контроле. Медиана выживаемости без прогрессирования – 12,3 мес. vs 7,2 мес. [38]. Медиана ОВ на данный момент не достигнута. Использование вемурафениба в комбинации с кобиметинибом продемонстрировало благоприятный профиль нежелательных явлений (НЯ). Частота клинически значимых НЯ (≥ 3 ст.) составила 65% vs 59%, между группами сравнения не выявлено значимой разницы по частоте отмены

терапии. Кроме того, отмечено значительное снижение частоты вторичных кожных новообразований в группе комбинированной терапии.

КОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ МАРК ПУТИ

В настоящее время достаточно обсуждаемым является вопрос кожной токсичности при использовании ингибиторов МАРК пути. Применение ингибиторов BRAF, как уже говорилось выше, приводит к возникновению кожной токсичности, в основе которой лежит гиперпролиферация – увеличение частоты папиллом, гиперкератоза, и особенно кератоакантома и плоскоклеточного рака кожи. Молекулярные исследования показали, что возникновение такого вида токсичности вызвано феноменом «парадоксальной активации» МАРК пути при воздействии ингибиторов BRAF I типа [25], которые могут активировать передачу сигналов MEK и ERK в нормальных клетках. Комбинированное лечение ингибиторами BRAF и MEK устраняют феномен «парадоксальной активации» – происходит блокирование патологической активации сигнального пути МАРК (вызванной RAF ингибитором), при этом уменьшается частота развития очагов гиперпролиферации [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные проведенных в настоящее время клинических исследований с использованием ингибиторов BRAF и MEK и их комбинаций позволили наметить реальные пути эффективного лечения больных диссеминированной меланомой с BRAF мутациями путем ингибирования МАРК-киназного пути. В будущем, возможно, следует определить оптимальные режимы, которые позволят преодолевать резистентность, изучить возможности ингибиторов МАРК-киназного пути в адьюванте, а также изучить вероятные комбинации или использование их последовательно в сочетании с иммунотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Л. Ю. Применение ингибиторов MEK в онкологии: результаты и перспективы // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 3. – С. 18–30.
2. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010; 49(9):978–86.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6199–206.
4. La Porta CA. Drug resistance in melanoma: new perspectives. *Curr Med Chem* 2007; 14(4):387–91.
5. Jilaveanu LB, Aziz SA, Kluger HM. Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? *Clin Dermatol* 2009; 27(6):614–25.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2507–16.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2517–26.
8. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma [Abstract 24]. Presented at: European Cancer Congress. Amsterdam, The Netherlands, September 27–October 1, 2013.
9. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26):2455–65.
10. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26):2443–54.
11. Greaves WO, Verma S, Patel KP, et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. *J Mol Diagn* 2013; 15(2):220–6.
12. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1239–46.
13. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in

- relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008; 1(4):395–405.
14. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(26):4340–6.
 15. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(9):809–19.
 16. Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 2010; 467(7315):596–9.
 17. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 707–14.
 18. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):527–34.
 19. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 323–32.
 20. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012; 379(9829):1893–901.
 21. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(26):3205–11.
 22. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839):358–65.
 23. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(11):1087–95.
 24. Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014; 50(3):611–21.
 25. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 207–15.
 26. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367(18):1694–703.
 27. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol* 2012; 30(19):2375–83.
 28. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(14):1767–74.
 29. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010; 468(7326):973–7.
 30. Straussman R, Morikawa T, Shee K, et al. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature* 2012; 487(7408):500–4.
 31. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010; 18(6):683–95.
 32. Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature* 2012; 487(7408):505–9.
 33. Yadav V, Zhang X, Liu J, et al. Reactivation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway by FGF receptor 3 (FGFR3)/Ras mediates resistance to vemurafenib in human B-RAF V600E mutant melanoma. *J Biol Chem* 2012; 287(33): 28087–98.
 34. Solit DB, Garraway LA, Pratils CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006; 439(7074):358–62.
 35. Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, et al. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(22):4456–62.
 36. LoRusso PM, Krishnamurthi SS, Rinehart JJ, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral MAPK/ERK kinase inhibitor PD-0325901 in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16(6):1924–37.
 37. Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2):555–67.
 38. Larkin J, Yan Y., McArthur G. et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma // *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9006).
 39. Long G., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet*, 2015 Vol.386, No. 9992, p.444–451.