



# Расширяя возможности для лечения пациентов с BRAF+ метастатической меланомой: комбинация таргетной и иммунной терапии в реальной клинической практике

Симпозиум под таким названием состоялся в июне 2021 г. в рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2021». Ведущие ученые-онкологи из России и Швейцарии, специализирующиеся в сфере лечения рака кожи, обсудили эффективность тройной комбинации на примере научных исследований и клинических случаев.

## Эффективность тройной комбинации у BRAF+ пациентов с метастатической меланомой: доказательства и перспективы

**С**вое выступление Светлана Анатольевна ПРОЦЕНКО, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. Н.П. Петрова (Санкт-Петербург), начала с ретроспективного анализа методов воздействия на метастатическую меланому.

Еще десять лет назад меланома считалась инкурабельным заболеванием. И онкологи признавали, что меланома, а также рак почки и поджелудочной железы являются заболеваниями, по которым прогресс в лечении практически отсутствует. Но за последнее десятилетие произошли революционные изменения, которые привели к эпохальному развитию таргетной терапии и иммунотерапии в лечении метастатической меланомы. Сначала появились BRAF-ингибиторы, монотерапия. Через некоторое время заявила о себе иммуно-

терапия и был разработан первый иммуноонкологический препарат – ипилимумаб. Позже были разработаны другие иммуноонкологические препараты, появилась комбинированная таргетная терапия, комбинированная иммунотерапия. Совсем недавно зарегистрирован первый отечественный препарат пролголимаб. Иными словами, спектр возможных действий для лечения метастатической меланомы расширился. Итак, в 2012 г. появился вемурафениб и было проведено открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование BRIM-3<sup>1,2</sup>. Его результаты показали, что с помощью данного препарата можно увеличить общую выживаемость (ОВ). Разница по сравнению с проведением режима химиотерапии (ХТ), золотым стандартом которой в то время считался дакарбазин, составила три месяца. Разница безрецидивной выживаемости равнялась уже пяти месяцам. Причем ответ на таргетную терапию про-

являлся достаточно быстро – так называемый синдром Лазаря: через несколько дней после приема вемурафениба исчезали клинические признаки заболевания, состояние пациентов улучшалось, уменьшались опухолевые очаги.

Но рано или поздно наступает резистентность опухоли к таргетной терапии. То есть сначала наблюдается хороший ответ на лечение, а через какое-то время (обычно спустя 6–8 месяцев) заболевание возвращается, увеличиваются опухолевые очаги. Возникает вопрос, как преодолеть резистентность<sup>3,4</sup>. На помощь приходят МЕК-ингибиторы: двойное ингибирование BRAF- и МЕК-рецепторов усиливает ответ опухоли, препятствует развитию уже приобретенной резистентности или замедляет ее. Увеличивается также частота ответа, частота объективного ответа и безрецидивной выживаемости<sup>5</sup>.

В 2015 г. для лечения меланомы была зарегистрирована комбинация вемурафениба и кобиметиниба. Наступила новая эра в терапии пациентов. Впервые было доказано, что возможны полные ответы про-

<sup>1</sup> Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAFV600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.

<sup>2</sup> McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 3. P. 323–332.

<sup>3</sup> Finn L., Markovic S.N., Joseph R.W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future // BMC Medicine. 2012. Vol. 10. P. 23–33.

<sup>4</sup> Jang S., Atkins M.B. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 2. P. 60–69.

<sup>5</sup> Lewis K.D., Larkin J., Ribas A. et al. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM // Br. J. Cancer. 2019. Vol. 121. № 7. P. 522–528.



## Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021»

на лечение (причем у пятой части пациентов), частичный ответ почти у половины пациентов, то есть объективный ответ у 70% пациентов. Большая часть пациентов отвечает на лечение. Если же говорить о контроле над заболеванием, то он достигается у 88% больных. Это были потрясающие результаты.

Позже были проанализированы результаты общей и безрецидивной выживаемости, длительной выживаемости<sup>6</sup>. Медиана ОВ перешагнула полуторагодовой рубеж и приблизилась к двум годам – 22,5 месяца по сравнению с 17 месяцами на фоне монотерапии. На рубеже пяти лет остаются живы 30% пациентов, которые получают комбинированную таргетную терапию. Если говорить о пациентах из более благоприятной группы с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), медиана ОВ у них еще выше – 38,5 месяца, а до пятилетнего рубежа доживают 43% пациентов.

Наибольшую выгоду от применения комбинированной таргетной терапии – вемурафениба и кобиметиниба в первую очередь получают пациенты с BRAF-мутацией, во вторую – пациенты в удовлетворительном состоянии со статусом 0 и I по шкале ECOG. Лучше реагируют на лечение пациенты с нормальным уровнем ЛДГ, средней опухолевой нагрузкой, а также пациенты без метастазов в головном мозге, печени и костях. В то же время быстрый ответ не гарантирует полного преодоления резистентности.

На помощь приходит комбинация иммунотерапии атезолизумабом с таргетной терапией кобиметинибом с вемурафенибом. Такая схема лечения обоснованна. Применение ингибиторов BRAF и MEK может усилить противоопухолевый иммунный ответ посредством воздействия на Т-клетки, то есть увеличивается иммуногенность опухоли. Присоединение иммуноонкологи-

ческого препарата – атезолизумаба реактивирует иммунный ответ на опухолевые клетки. Таким образом, сочетание двух разных по механизму действия категорий препаратов способно обеспечить достаточно выраженный ответ, что было показано изначально в доклинических исследованиях.

Основанием для регистрации тройной комбинации стали результаты исследования ImSpire150 – рандомизированного двойного слепого исследования третьей фазы, в рамках которого сравнивали эффекты применения комбинации атезолизумаба с таргетной терапией вемурафенибом и кобиметинибом и только комбинированной таргетной терапии у пациентов с мутациями BRAF<sup>6</sup>. В это исследование было включено свыше 500 пациентов. Это были неоперабельные больные, с распространенным местным процессом (или метастатическим заболеванием) и BRAF-мутацией, не получавшие лечения ранее. Эффект оценивали по системе RECIST v1.1.

Следует сказать, что рандомизация шла один к одному, то есть половина пациентов получали тройную комбинацию, половина – только комбинированную таргетную терапию. Три недели пациенты принимали кобиметиниб и вемурафениб, затем в течение недели – только вемурафениб. И лишь с 28-го дня присоединяли атезолизумаб в дозе 840 мг – в 1-й и 15-й дни.

Первичной точкой исследования была оценка медианы временного промежутка от начала исследования до момента прогрессирования процесса. Согласно результатам, полученным в рамках BRIM3 и coBRIM – по иммуноонкологическим препаратам и комбинированной терапии, эта оценка наиболее важна. Другим немаловажным фактором является оценка длительности ответа на лечение, частота отве-

та на терапию, частота объективных ответов (ЧОО) и результаты влияния на ОВ. Важным моментом также является оценка безопасности или переносимости, то есть фиксация нежелательных явлений (НЯ).

Результаты исследования ImSpire150 свидетельствуют, что применение сочетанной терапии – иммунотерапии и таргетной повышает безрецидивную выживаемость по сравнению с таргетной терапией на пять месяцев. Если сравнить эти результаты с итогами других исследований, например, той же комбинированной иммунотерапии или монотерапии, преимущество однозначное.

Что касается длительности ответа, и здесь есть безусловный выигрыш трилогии по сравнению с комбинированной таргетной терапией: медиана длительности ответа составляет 21 месяц в группе тройной комбинации по сравнению с 12,5 месяца в группе только таргетной терапии<sup>7</sup>. 12-месячный рубеж перешли почти 70% пациентов с эффектом лечения на тройной комбинации по сравнению с 50% пациентов, которые получали только таргетную терапию. Что касается частоты частичного ответа трилогии, этот показатель равен 50%, а ЧОО – 66%, что намного выше, чем при использовании других препаратов, например иммуноонкологических. Прогрессирование процесса наблюдалось у 5,5% пациентов, то есть объективный ответ при тройной комбинации значительно выше по сравнению с другими опциями. Однако промежуточный анализ пока не дает точных свидетельств об ОВ на фоне тройной комбинации. Эти результаты появятся позже.

Необходимо отметить, что в исследовании ImSpire150 не зарегистрированы какие-либо особенные НЯ, характерные именно для тройной комбинации. В основном все осложнения наблюдались в первые

<sup>6</sup> Grant A., McArthur G.A. // Society for Melanoma Research Congress 2019. November 20-23. Salt Lake City. US.

<sup>7</sup> Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (ImSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2020. Vol. 395. № 13. P. 1835–1844.



месяцы лечения. Наиболее частыми были кожные проявления, диарея, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в анализах крови, артралгия. Для всех НЯ были характерны первая и вторая степени выраженности, а частота отмены препаратов была в три раза ниже, чем на комбинированной имму-

нотерапии. Прекратили лечение в связи с НЯ 12,5% пациентов. Для сравнения: при использовании ниволумаба и ипилимумаба этот показатель равнялся 42%.

Какие пациенты могут использовать тройную комбинацию? Конечно, это BRAF+ пациенты. Они могут быть более тяжелыми,

с ECOG 2, повышенным уровнем ЛДГ, большой опухолевой нагрузкой и распространением опухолевого процесса. Самое главное, тройная комбинация может быть использована, когда нужен быстрый ответ, нет времени ждать и у пациента нет шанса перейти на вторую линию терапии.

### Пациент с метастазами в головной мозг: альтернативы нет?

**К**андидат медицинских наук, лидер группы по меланоме, опухолем кожи и саркомам, директор отдела клинических исследований Института онкологии Хадасса (г. Москва) Игорь Аглымович УТЯШЕВ представил клинический случай пациентки с меланомой и метастазами в головном мозге. Пациентке 1973 года рождения в октябре 2015 г. было выполнено иссечение меланомы кожи, а также селективная паховая лимфаденэктомия. Сегодня очевидно, что лимфаденэктомия, как правило, пользы для пациентов не имеет. Тем не менее в 2015 г. в некоторых клиниках она выполнялась. По данным гистологического исследования у пациентки была выявлена только узловая эпителиоидноклеточная меланомы кожи с изъязвлением толщиной 3 мм по Бреслоу. В лимфоузлах метастазы отсутствовали.

С декабря 2015 по июнь 2017 г. пациентка получала адъювантную иммунотерапию низкими дозами интерферона альфа. В то время это было стандартное лечение, хотя се-

годня эпоха иммунотерапии низкими дозами интерферона канула в небытие.

В феврале 2021 г. пациентке выполнили очередное контрольное исследование. ПЭТ-КТ показала метастатическое поражение головного мозга и метастазы в подвздошных лимфоузлах слева, МРТ – множественное метастатическое поражение правой гемисферы головного мозга. В рамках экспресс-определения BRAF-мутации на системе Idylla, которая позволяет в течение двух часов провести BRAF-тестирование, у пациентки в опухоли выявлена BRAF-мутация.

Какие общие проблемы характерны для пациентов с метастатической меланомой?

Общеизвестно, что среди всех онкологических пациентов с метастазами в головном мозге 15–20% больных с меланомой в анамнезе. При третьей стадии меланомы, когда еще нет отдаленных метастазов, риск развития метастазов в головном мозге составляет примерно 16% в течение пяти лет. При четвертой

стадии, даже без симптомов поражения центральной нервной системы, до 60% пациентов имеют метастазы в головном мозге. Статистика также говорит, что у 80% пациентов, погибших от метастатической меланомы, было метастатическое поражение головного мозга<sup>8–12</sup>.

Практическое значение приведенных цифр таково: необходимо заниматься скринингом метастазов в головном мозге у пациентов с меланомой кожи, особенно начиная с третьей стадии. Даже если у пациента нет жалоб и отсутствуют симптомы, хотя бы раз в полгода необходимо выполнять МРТ головного мозга с контрастированием. Еще одна проблема: у пациентов с метастатическим поражением головного мозга худший прогноз течения заболевания и более низкая ОВ. Медиана ОВ у больных без метастазов и пациентов с метастатической меланомой отличается практически в два раза<sup>13, 14</sup>, потому что на сегодняшний день лечение таких пациентов существующими препаратами очень проблематично. Дело в том, что у пациентов с большим опухолевым поражением, как правило, гематоэнцефа-

<sup>8</sup> Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M. et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers // ESMO Open. 2016. Vol. 2. № 1. P. e000024.

<sup>9</sup> Hong A.M., Fogarty G.B., Haydu L.E. et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 33. P. 3132–3141.

<sup>10</sup> Cohen J.V., Tawbi H., Margolin K.A. et al. Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities // Pigment Cell Melanoma Res. 2016. Vol. 29. № 6. P. 627–642.

<sup>11</sup> Glitza I.C., Heimberger A.B., Sulman E.P. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Brain metastases from primary tumors. Elsevier, 2016. Vol. 3. P. 267–297.

<sup>12</sup> Davies M.A., Liu P., McIntyre S. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Cancer. 2011. Vol. 117. № 8. P. 1687–1696.

<sup>13</sup> Gampa G., Vaidyanathan S., Resman B.-V. et al. Challenges of the delivery of therapies to melanoma brain metastases // Curr. Pharmacol. Rep. 2016. Vol. 6. № 2. P. 309–325.

<sup>14</sup> Ramakrishna N., Margolin K. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma; local therapies for central nervous system metastases // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2013. P. 399–403.



## Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021»

лический барьер (ГЭБ) легко про- ницаем как для антител, так и для цитостатических (как известно, их эффективность близка к нулю) и таргетных препаратов. В то же время у пациентов с метастазами небольшого размера ГЭБ еще закрыт, поэтому проницаемость для лекарственных препаратов у них затруднительна<sup>9, 15, 16</sup>. Когда при лечении таких пациентов уменьшаются метастазы во внутренние органы, в головном мозге эффект реализуется слабо.

По данным отечественной практики, в частности результатам исследования М.И. Куржупова, медиана ОВ пациентов с метастазами в центральной нервной системе без лечения составляет всего один месяц<sup>17</sup>, а по данным зарубежных авторов – около четырех месяцев. Если добавить для симптомных метастазов глюкокортикостероиды (ГКС), медиана ОВ может увеличиться до двух месяцев. Сегодня признано, что облучение головного мозга дает неудовлетворительные результаты: никаких полезных эффектов не имеет и лишь снижает когнитивные способности пациента. При этом добавление стереотаксиса позволяет продлить жизнь. И наконец, использование современных таргетных и иммунопрепаратов способно существенно влиять на ОВ таких пациентов.

Как сегодня может выглядеть алгоритм ведения пациентов с метастазами в головном мозге?

Упрощенная схема основных рекомендаций (NCCN и ESMO) выглядит так<sup>18</sup>. Если у пациента имеются метастазы в головном мозге (чтобы их выявить, необходим скрининг), рассматривается вопрос о наличии у BRAF-мутации. При ее наличии пациенту можно назначить и таргетную терапию, и терапию имму-

ноонкологическими препаратами – лучше в комбинации.

Если BRAF-мутации у пациента нет, возможно только применение иммуноонкологических препаратов, причем комбинированных, они обеспечивают наилучшие результаты. В случае прогрессирования заболевания возможно переключение пациентов, получивших первую линию таргетной терапии, на иммуноонкологические препараты. У пациентов без BRAF-мутации опций практически не остается. И в том, и в другом случае у пациентов с метастатическим поражением головного мозга следует обязательно рассмотреть вопрос о стереотаксическом облучении как наиболее эффективным методе лечения.

И.А. Утяшев вновь вернулся к клиническому случаю, с которого начал выступление. Перед началом терапии у пациентки были периодические головные боли. При этом, по результатам ПЭТ и МРТ, были выявлены метастаз в подвздошном лимфоузле слева размером до 41 мм, достаточно крупный метастаз – до 43 мм в правой лобной доле и метастаз до 6 мм с отеком в правой височной доле. У пациентки был нормальный уровень ЛДГ. Она получила консультацию лучевого терапевта. И на момент обращения врач не рекомендовал ей проведение стереотаксического облучения, главным образом из-за выраженного отека метастаза.

С 10 марта 2021 г. пациентке назначили таргетную терапию. Она начала получать вемурафениб 960 мг два раза в сутки с 1-го по 21-й день и кобиметиниб 60 мг один раз в сутки с 1-го по 21-й день, далее семь дней перерыва. При назначении терапии планировалось, что это будет тройная комбинация. Поэтому начиная с 22-го дня доза вемурафениба была

снижена до 720 мг, и в дальнейшем, как и показано в зарегистрированной на сегодняшний день схеме, был добавлен атезолизумаб один раз в 14 дней. Доза вемурафениба оставалась на уровне 720 мг два раза в сутки с 1-го по 28-й день последующих циклов.

Пациентку проконсультировал нейрохирург по месту жительства, который, посмотрев описание ее снимков, пришел к выводу, что системная терапия не поможет. Срочно нужна операция. Он назначил удаление этих двух метастазов, а также противоэпилептические препараты, поскольку опасался судорожного синдрома.

Таким образом, пациентка услышала два разных мнения – лечащего врача и нейрохирурга. Лечащий врач рекомендовал пациентке прежде, чем она пойдет на операцию, сделать МРТ головного мозга.

Что в это время происходило с состоянием пациентки? На 12-й день приема вемурафениба и кобиметиниба у нее на коже рук и ног возникла макулярная сыпь второй степени, появился зуд. Ей назначили цетиризин, с 21 по 23 марта приостановлен прием вемурафениба с кобиметинибом. Сыпь утихла до первой степени, и таргетная терапия была возобновлена в полной дозе.

На 12-й день приема вемурафениба и кобиметиниба пациентка сделала МРТ, которая показала выраженное уменьшение размеров метастазов в головном мозге на 27% – с 43 до 33 мм. Уменьшилась и интенсивность отека, при этом пациентка не принимала противоотечных препаратов, например ГКС. Увидев такой результат, нейрохирург согласился с мнением о том, что, возможно, сейчас проведение хирургического удаления метастазов

<sup>15</sup> Khan K., Chaichana K.L., Kaisorn L. et al. Diagnosis and treatment options for brain metastasis of melanoma // Treatment of metastatic melanoma / ed. R. Morton. 2011. P. 47–70.

<sup>16</sup> Fernandez G., Pocinho R., Travancinha C. et al. Quality of life and radiotherapy in brain metastasis patients // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2012. Vol. 17. № 5. P. 281–287.

<sup>17</sup> Куржупов М.И. Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 4. С. 98–105.

<sup>18</sup> Adapted from Cutaneous melanoma NCCN guidelines Version 2.2020 (accessed April 2020) and ESMO guidelines // Ann. Oncol. 2019.





преждевременно. Пациентка продолжила терапию.

На 27-й день приема препарата сыпь усилилась до третьей степени, зуд также усилился до второй степени, появились отеки второй степени. Пациентке снова был назначен цетиризин, и с 5 до 9 апреля терапия была приостановлена. Поскольку пациентка находилась также под наблюдением районного онколога, он, увидев такую картину, назначил ей дексаметазон в дозе 4 мг три раза в сутки (если перевести ее в преднизолон, это достаточно большая доза). Препарат был отменен в надежде на то, что на фоне отмены вемурафениба и кобиметиниба интенсивность сыпи самостоятельно ослабеет. И действительно, спустя пять дней после отмены сыпь и зуд уменьшились до первой степени, отеки закончились. После этого таргетная терапия была осторожно возобновлена. Вемурафениб назначен в минимальной терапевтической дозе – 480 мг два раза в сутки, а кобиметиниб – 60 мг один раз в сутки. С 9 апреля пациентке начато введение атезолизумаба в стандартной дозе 840 мг внутривенно капельно один раз в две недели. Доза вемурафениба и кобиметиниба постепенно возрастала, поскольку сыпь не усиливалась. И с 16 апреля, когда сыпь полностью исчезла, пациентка перешла на полную терапевтическую дозу вемурафениба для тройной комбинации – 720 мг внутрь утром и 720 мг вечером.

С 1 мая, несмотря на повышение максимальной дозы, сыпь полностью исчезла.

С 9 апреля по сегодняшний день пациентка получила шесть введений атезолизумаба.

11 мая ей была сделана компьютерная томография, а 24 мая ПЭТ-КТ всего тела.

На фоне тройной комбинации размер таргетных очагов уменьшился на 54%. Всего за два месяца терапии зафиксирован частичный ответ на лечение. Причем уменьшились как висцеральные метастазы, так и интракраниальные, то есть наблюдался выраженный эффект. Уровень ЛДГ у пациентки в норме, кожной токсичности нет, отеков тоже.

Какие результаты получены по применению вемурафениба и кобиметиниба у пациентов с метастазами в головном мозге? По данным исследований третьей фазы монотерапии<sup>19, 20</sup>, медиана выживаемости без прогрессирования может достигать шести месяцев, а медиана ОВ у этой категории – одного года. Даже несмотря на наличие ГКС, которые эти пациенты получают, контроль над заболеванием достигается у 70% больных. При этом интракраниальные метастазы в 14% случаев подвергаются полному ответу. Таким образом, даже у пациентов, получающих ГКС, таргетная терапия работает вплоть до полных ответов.

Иммунотерапия работает как в монорежиме. Подтверждение тому –

результаты применения ипилимумаба, комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монотерапии пембролизумабом. Монотерапия иммуноонкологическими препаратами также воздействует на метастазы в головном мозге<sup>21–24</sup>.

Результаты исследования ImSpire150<sup>25</sup> косвенно свидетельствуют о том, что, вероятнее всего, тройная терапия воздействует на метастазы в головном мозге. Риск появления метастазов у пациентов, получающих такую терапию, на 21% ниже, чем у тех, кто ее не получает. Кроме того, представлены результаты кумулятивной частоты возникновения частоты метастазов у пациентов, получающих либо тройную комбинацию, либо просто комбинацию вемурафениба и кобиметиниба. И опять тройная комбинация защищает пациентов от риска возникновения метастазов в головном мозге примерно на 17%. Осенью 2021 г. завершится исследование TRICOTEL<sup>26</sup>, в рамках которого эффект тройной комбинации изучали у пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым не проводилось облучение этих метастазов. По результатам исследования будет понятно, насколько эффективна эта комбинация. Поскольку некоторые пациенты могли получать в рамках исследования и ГКС на фоне тройной комбинации, это максимально приблизит ситуацию к реальной клинической практике.

<sup>19</sup> Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 436–444.

<sup>20</sup> Gibney G.T., Gauthier G., Ayas C. et al. Treatment patterns and outcomes in BRAF V600E-mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real-world setting // *Cancer Med.* 2015. Vol. 8. № 4. P. 1205–1213.

<sup>21</sup> Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 5. № 13. P. 459–465.

<sup>22</sup> Tawbi H., Forsyth P.A., Algazi A.P. et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204 // *J. Clin. Oncol.* 2017. № 35. P. 9507–9517.

<sup>23</sup> Long G., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 11. № 30. P. 1848.

<sup>24</sup> Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A. et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 7. P. 976–983.

<sup>25</sup> Ascierto P.A., Robert C., Lewis K.D. et al. Time to central nervous system (CNS) metastases (mets) with atezolizumab (A) or placebo (P) combined with cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in the phase III IMSpire150 study // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 15. P. 10023–10023.

<sup>26</sup> Queirolo P., De la Cruz Merino L., Gujjarro A.M.A. et al. A phase II study evaluating atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAF-mutant melanoma and central nervous system (CNS) metastases (mets) // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 15.



# Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021»

## Перенимая международный опыт: тройная комбинация у пациента с прогрессирующим

Руководитель отделения рака кожи Университетского госпиталя (г. Цюрих, Швейцария) Рейнхард ДАММЕР, профессор Цюрихского университета, представил клинический случай. История пациента начинается в 2014 г., когда ему в 49 лет был поставлен диагноз поверхностной распространяющейся меланомы (толщина опухоли примерно 1,5 мм с изъязвлением). Пациент получил стандартную терапию, первичную хирургическую экцизию, затем было проведено вторичное вмешательство, взята биопсия сторожевого лимфатического узла. Были обнаружены раковые клетки. На тот момент проводилась лимфаденэктомия независимо от того, обнаружены раковые клетки в любом другом узле помимо сторожевого или нет. И далее, согласно стандартам, более года пациент получал интерферон альфа.

В 2015 г. у пациента развился локальный рецидив, который был пролечен хирургически. Следующий локальный рецидив случился в 2016 г. В ноябре 2019 г. заболевание манифестировало множественными метастазами. На тот момент один очаг был уже резектирован. Поэтому были выполнены комплексное геномное профилирование Foundation One с целью получить молекулярный профиль опухоли. Мутационная нагрузка опухоли оказалась средней. Было обнаружено примерно восемь мутаций на мегабазу, в том числе новая мутация BRAF V600K,

а также ряд других мутаций. Все они свидетельствовали о достаточно агрессивном течении заболевания. У пациента были нормальные значения S-100 и ЛДГ, а также прекрасный функциональный статус ECOG 0. Поскольку имелись множественные очаги, было принято решение начинать системную терапию. У пациента была обнаружена мутация BRAF. И поскольку пациент был достаточно молодой и сохранный, врачи решили использовать комбинированную иммунотерапию – ипилиумаб и ниволумаб, которую пациент неплохо переносил. Но заболевание прогрессировало, что было видно на контрольной КТ. Кроме того, наблюдалось повышение S-100 и ЛДГ. Были обнаружены метастазы, в частности костные, а также метастазы в легких. Что еще можно было предложить этому пациенту?

Ситуация сложная. Обсудив ее с пациентом и приняв во внимание агрессивность заболевания, было принято решение перейти на терапию МЕК-ингибиторами – комбинацией вемурафениба и кобиметиниба. Кроме того, было выполнено облучение костных метастазов. Поскольку стояла цель получить длительную устойчивую ремиссию, нужно было подключить анти-PD-L1-антитело. И в этой ситуации было запланировано добавление атезолизумаба к таргетной терапии. Однако на фоне терапии комбинацией вемурафениба и кобиметиниба отмечались достаточно

тяжелые НЯ – почечная недостаточность, изменение печеночных ферментов, дальнейшее повышение ЛДГ, высокий С-реактивный белок – признак воспаления. Кроме того, у пациента имела место лихорадка выше 40 °С, вентрикулярные экстрасистолы на электрокардиограмме. Были проверены сывороточные цитокины, в частности интерлейкин 6, который оказался повышен, фактор некроза опухоли альфа и интерферон гамма. Налицо был синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм). Такое состояние часто наблюдается, когда пациента переключают с иммунотерапии на таргетную терапию. Сначала были использованы внутривенные ГКС, затем пероральные.

Когда воспаление оказалось под контролем, началось медленное повторное введение комбинации. Сначала был введен вемурафениб, чуть позже – кобиметиниб, далее на фоне хорошей переносимости – атезолизумаб. Пациент показал хорошую переносимость данной комбинации. Результат был просто фантастический: у пациента наступила полная ремиссия с нормализацией как ЛДГ, так и S-100. Правда, не обошлось без НЯ. Так, возникли небольшие кожные высыпания, которые напоминали макулезно-папулезную сыпь, характерную для МЕК-ингибиторов, и зафиксировано повышение КФК. Тем не менее успех лечения был очевиден.

Итак, комбинация ингибиторов BRAF и МЕК с использованием анти-PD-1- и анти-PD-L1-моноклональных антител является многообещающей комбинацией<sup>27, 28</sup>.

## Заключение

Сегодня в распоряжении онкологов имеются новые варианты лечения метастатической меланомы, в том числе доступ к таргетной терапии. Неиз-

лечимую когда-то болезнь теперь можно излечить. Опытные онкологи, безусловно, оценят эту возможность. Однако у практиков возникает много насущных вопросов, связанных с де-

талями применения новых протоколов. Некоторые из них участники симпозиума обсудили в рамках дискуссии, развернувшейся после основных докладов. В частности, может ли снижение дозы вемурафениба в рамках таргетной терапии

<sup>27</sup> Frederick D.T., Piris A., Cogdill A.P. et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19. № 5. P. 1225–1231.

<sup>28</sup> Dummer R., Ascierto P.A., Nathan P. et al. Rationale for immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy in metastatic melanoma: a review // JAMA Oncol. 2020. Vol. 12. № 6. P. 1957–1966.



привести к частичной потере эффективности тройной комбинации; каков типичный портрет пациента для таргетной терапии; нужно ли определять PDL-экспрессию при выборе терапии, есть ли необходимость ждать полного прекращения приема ГКС для введения атезолизумаба и как долго нужно держать пациента на таргетной терапии при полном или хорошем частичном ответе?

По мнению И.А. Утяшева, снижение дозы вемурафениба на практике происходит потому, что, во-первых, нужно снизить токсичность самого препарата, и снизить возможное потенцирование этой токсичности необходимо на фоне приема атезолизумаба. Поэтому не критично для общего эффекта, если доза будет снижена только на 240 мг из каждого приема.

Доктор Р. Даммер рекомендовал придерживаться верхнего возможного предела. Но с учетом того что тройная комбинация – это очень серьезная терапия, допустил возможность небольшой дескалации. По мнению швейцарского онколога, если все-таки приходится снижать дозу вемурафениба, предпочтительнее интервальная терапия. Например, пациент получает препарат в течение двух дней в полной дозе, а в следующие два дня не получает его вовсе. Такие небольшие «лекарственные каникулы» могут быть чуть более эффективны, чем постоянная очень низкая доза ингибиторов BRAF и MEK.

Что касается портрета пациента для назначения таргетной терапии, доктор Р. Даммер подчеркнул, что тройная комбинация является наилучшим началом для тех пациентов, у которых уровень ЛДГ невысок, возможно, снижен функциональный статус и имеются метастазы в мозге. Но даже если сейчас метастазов в мозге нет, в дальнейшем у пациента возможность получения другой терапии может быть затруднена. Поэтому не стоит оттягивать, нужно сразу использовать все шансы, чтобы получить полный контроль над заболеванием.

С мнением швейцарского коллеги согласился И.А. Утяшев. По его словам, если пациенту необходим быстрый

ответ, выбрана таргетная терапия и у пациента нет противопоказаний для иммуноонкологического компонента, предпочтительна именно тройная комбинация. Нужно дать пациенту самое лучшее сразу, потому что шанса на вторую линию у него может уже не быть.

На вопрос о том, нужно ли определять PDL-экспрессию, И.А. Утяшев ответил, что не рекомендует это исследование. По его мнению, тест достаточно сырой, неустоявшийся для меланомы, особенно с учетом тех сложностей, с которыми онкологи сталкиваются в рутинной клинической практике: разные лаборатории, разные клоны антител дают абсолютно разные результаты. Если выбрана таргетная терапия, назначать тройную комбинацию нужно независимо от уровня ЛДГ и PDL-экспрессии опухоли.

И.А. Утяшев также поднял вопрос о назначении высоких доз ГКС для коррекции токсичности, поскольку эта проблема так или иначе присутствовала во всех докладах. Онколог напомнил, что во время *run-in-period* приема вемурафениба с кобиметинибом требуется плавное снижение дозы ГКС в течение не менее 30 дней. Прием атезолизумаба нужно начинать не позднее чем на 56-й день от момента окончания *run-in-period*. Как поступать в этом случае – ждать полного прекращения приема ГКС или присоединять атезолизумаб уже на небольших дозах ГКС?

В клинике доктора Р. Даммера предпочитают назначать преднизолон для того, чтобы купировать НЯ. И уже при дозе препарата ниже 20 мг начинается иммунотерапия. При этом онкологи стараются максимально избегать назначения ГКС пациентам, используя все возможные альтернативы.

С.А. Проценко поделилась опытом возобновления иммунотерапии, когда доза ГКС снижалась до 10 мг. По ее мнению, 20 мг ГКС – это все-таки большая доза, которая может отразиться на эффективности иммунотерапии.

Вопрос о том, как долго нужно лечить больного при полном и при

хорошем частичном ответе, вызвал бурную дискуссию. По мнению С.А. Проценко, лечить при полном ответе бесконечно долго не следует, потому что никто не знает конечной точки, какой результат будет получен в итоге. Поэтому стоит остановиться на определенном этапе. Так же обстоят дела и с хорошим частичным ответом, особенно когда ответ уже остановился, опухоль больше не уменьшается.

Доктор Р. Даммер поделился с коллегами собственным опытом: он никогда не останавливает таргетную и монотерапию, даже если видит очень хорошую частичную ремиссию, и продолжает лечить пациентов, находящихся в полной ремиссии. У него есть пациенты, которые находятся на таргетной терапии более шести лет. Онколог напомнил, что если остановить такую терапию, в 52–60% случаев опухоль снова начнет расти. В то же время для тройной терапии ситуация может быть иной. И если врач видит очень хороший, стабильный или почти полный и даже полный ответ, можно рассмотреть прекращение как минимум одной части терапии, например таргетной, если пациент находится в полной ремиссии в течение года. После двух лет иммунотерапии без прогрессирования, возможно, стоит обсудить с пациентом и ее прекращение. Но нужно иметь в виду, что тройная терапия – это новый вариант лечения, и опыт его применения пока ограничен. И.А. Утяшев поддержал такую концепцию, отметил, что при частичном ответе на таргетную терапию также не стал бы ее останавливать, а продолжил бы, например, добавив иммуноонкологический компонент. Он также согласился со швейцарским коллегой, что примерно половина пациентов после отмены таргетной терапии с полным ответом прогрессирует, что подтверждается научными исследованиями. В случае полного ответа на таргетную терапию, по мнению И.А. Утяшева, стоит обсудить с пациентом назначение хотя бы условно адъювантной иммунотерапии, например ниволумаба в течение года. ☺