



¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Городской
клинический
онкологический
диспансер,
Санкт-Петербург

Иммунотерапия метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения

Н.В. Жукова^{1, 2}, Н.Ю. Антимоник¹, Р.В. Орлова^{1, 2}, Н.П. Беляк^{1, 2},
С.И. Кутукова², Е.А. Каледина², А.М. Малкова¹

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Жукова, drnvz@yandex.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Антимоник Н.Ю., Орлова Р.В. и др. Иммуноterapia метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 18–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-18-21

Цель – оценить шестилетние показатели эффективности монотерапии ниволумабом у пациентов с распространенной меланомой кожи.

Материалы и методы. В Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере под наблюдением с 2015 по 2022 г. находились 12 пациентов с диагнозом метастатической или рецидивирующей меланомы кожи, которым был назначен ниволумаб в монорежиме. В исследование были включены пациенты в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст $59,66 \pm 12,91$ года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 51,46–67,87)). Среди 12 пациентов с диагнозом распространенной меланомы, включенных в настоящий анализ, было восемь (66,7%) женщин и четверо (33,3%) мужчин. Среднее время от момента установки диагноза меланомы до развития метастатической стадии составило $59,83 \pm 15,1$ месяца (95% ДИ 26,61–93,06). Количество метастатически пораженных органов варьировало от одного до четырех.

Результаты. Продолжительность лечения пациентов ниволумабом составила от пяти до 32 месяцев, медиана продолжительности лечения – 6 месяцев (6,00; 27,85). Отдаленные результаты лечения ниволумабом оказались следующими: шестилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 40%, шестилетняя общая выживаемость (ОВ) – 50%. Медиана ВБП и медиана ОВ в данной группе были сопоставимы – 64 месяца (95% ДИ 63,0–80,0). При подгрупповом анализе выявлено, что в группе пациентов с достигнутым объективным ответом на фоне терапии ниволумабом шестилетние показатели ВБП и ОВ были лучше. Шестилетняя ВБП в группах объективного ответа и стабилизации достигла 60 и 25% соответственно ($p = 0,0040$). Шестилетняя выживаемость составила 75% в группе пациентов с достигнутым объективным ответом и 25% – у пациентов с максимальным ответом на терапию стабилизацией ($p = 0,0032$).

Заключение. Полученные результаты (медиана выживаемости 64 месяца, шестилетняя ОВ 50%) согласуются с результатами исследования CheckMate 067, а также с данными, полученными при применении других стандартных лекарственных подходов в первой линии терапии метастатической меланомы, таких как пембролизумаб, для которого пятилетняя ОВ равна 43,2%, или применение комбинации ингибиторов BRAF и MEK, при наличии мутации BRAF, с пятилетней ОВ от 31 до 35%. Шестилетние результаты наблюдения в реальной клинической практике демонстрируют устойчивые, улучшенные клинические результаты применения ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой.

Ключевые слова: метастатическая меланома, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, иммунотерапия, ниволумаб, реальная клиническая практика



Введение

Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ознаменовало новую веху в эволюции терапии распространенной меланомы, в лечении которой долгое время не было значимых достижений помимо таргетной терапии. Меланома характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Ниволумаб является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при диссеминированной меланоме. Основные результаты эффективности ниволумаба продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) фазы III CheckMate 067 и CheckMate 066. В первом РКИ сравнивали эффективность и безопасность комбинации ипилимумаба и ниволумаба с таковой монотерапии ниволумабом и монотерапии ипилимумабом в первой линии. Пятилетние показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) составили 36% у пациентов, получавших ипилимумаб + ниволумаб, 29% – в группе ниволумаба и 8% – в группе ипилимумаба. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) достигла 52% в группе комбинации, 44% – на фоне ниволумаба и 26% – на фоне ипилимумаба [1].

У пациентов, получавших ранее системную противоопухолевую терапию, эффективность ниволумаба сравнивали с эффективностью дакарбазина в исследовании CheckMate 066. На основании полученных результатов впоследствии он был одобрен для назначения во второй линии терапии метастатической меланомы [1–6]. *Цель исследования* – оценить отдаленные результаты лечения (шестилетняя ОВ и ВБП) ниволумабом у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

Материалы и методы

В СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (ГКОД) с 2015 по 2017 г. 12 пациентам с диагнозом метастатической или рецидивирующей меланомы кожи назначали ниволумаб в монорежиме в дозе 3 мг/кг (или фиксированной дозе 240 мг) один раз в 14 дней в условиях реальной клинической практики. В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст $59,66 \pm 12,91$ года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 51,46–67,87)). Среди 12 пациентов с распространенной меланомой, включенных в настоящий анализ, насчитывалось восемь (66,7%) женщин и четверо (33,3%) мужчин [7]. В ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения ниволумабом вошли пациенты в соответствии со следующими критериями:

- возраст старше 18 лет;
- установленный диагноз метастатической или рецидивирующей нерезектабельной меланомы кожи;
- удовлетворительное общее состояние и статус по шкале ECOG (European Cooperative Oncology Group) 0–2;
- наличие таргетных (измеряемых) очагов, поддающихся оценке по системе Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST 1.1);
- отсутствие симптомных метастазов в головном мозге;
- отсутствие декомпенсированных аутоиммунных заболеваний;

- отсутствие впервые выявленного или активного вирусного гепатита В или С, инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека;
- доступность результатов шестилетнего наблюдения от момента назначения ниволумаба.

Всем пациентам, включенным в анализ, до начала терапии ниволумабом было проведено комплексное обследование с внутривенным контрастированием (в отсутствие индивидуальных противопоказаний): КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза или ПЭТ-КТ всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), МРТ головного мозга (до начала терапии и далее каждые шесть месяцев или при подозрении на вторичное поражение головного мозга). Перед каждым введением ниволумаба пациентов осматривал лечащий врач-онколог, у больных измеряли основные показатели жизненных функций, оценивали основные показатели крови (клинический анализ крови, биохимический – уровни общего белка, креатинина, общего билирубина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), общий анализ мочи, ЭКГ один раз в 30 дней, Эхо-КТ один раз в три месяца. Оценка функции щитовидной железы проводилась один раз в три месяца (или при появлении клинических симптомов нарушения функции щитовидной железы) на основании показателей свободного тироксина (св.Т4) \pm свободного трийодтиронина (св.Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ).

На фоне иммунотерапии ниволумабом эффективность проводимого лечения оценивали каждые 8–12 недель или ранее при появлении клинических симптомов прогрессирования заболевания с помощью КТ/МРТ с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ, в зависимости от обследования перед терапией ниволумабом.

В мае 2022 г. нами проведена статистическая обработка собранных данных методом описательной статистики. Анализ выживаемости оценивали методом Каплана – Майера.

Результаты

Среднее время от момента установки диагноза меланомы до развития метастатической стадии составило $59,83 \pm 15,1$ месяца (95% ДИ 26,61–93,06). Количество метастатически пораженных органов варьировало от одного до четырех.

До назначения ниволумаба в качестве терапии метастатической меланомы пациенты получили от одной до четырех линий системного противоопухолевого лечения (паклитаксел + карбоплатин, дакарбазин, ингибиторы BRAF \pm MEK, препараты интерферона альфа, ипилимумаб). Четыре пациента получили ранее одну и две линии терапии до ниволумаба соответственно, один пациент – три линии терапии, два пациента – четыре линии терапии. Один пациент из 12 получал ниволумаб в качестве первой линии терапии диссеминированной меланомы. Медиана времени от момента установления стадии IV заболевания до назначения ниволумаба составила 14,5 месяца (95% ДИ 5,69–23,0). Молекулярно-генетический профиль опухоли был следующим: у шести пациентов не обнаружена мутация



в гене BRAF, у четырех обнаружена (BRAFmut), у двух не определен статус BRAF. Среднее значение уровня ЛДГ сыворотки крови составило $228,58 \pm 55,93$ ЕД/л (95% ДИ 105,48–351,68).

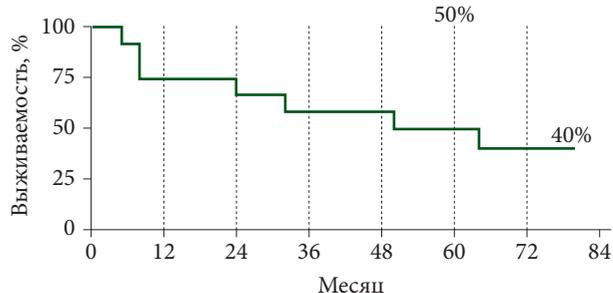


Рис. 1. ВВП 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб

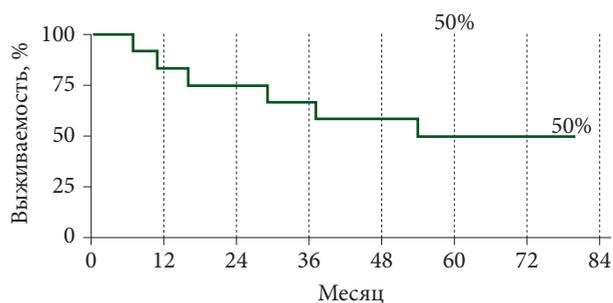


Рис. 2. ОВ 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб

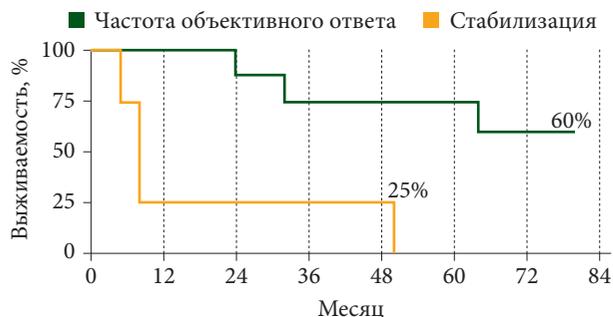


Рис. 3. ВВП 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб, в зависимости от глубины ответа

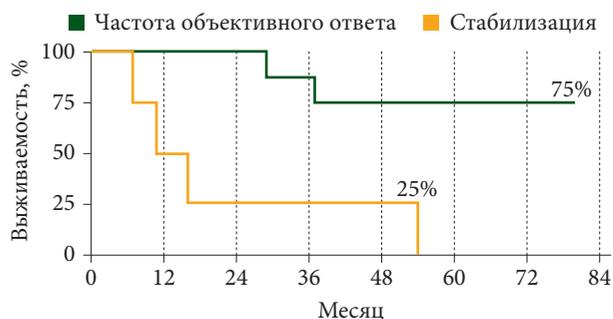


Рис. 4. ОВ 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб, в зависимости от глубины ответа

Только у двух пациентов из 12 уровень ЛДГ превышал верхнюю границу референсных значений согласно данным лаборатории СПб ГБУЗ ГКОД.

Продолжительность лечения пациентов ниволумабом варьировала от 5 до 32 месяцев. Медиана продолжительности лечения ниволумабом составила 6 месяцев (6,00; 27,85).

Отдаленные результаты лечения ниволумабом оказались следующими: шестилетняя ВВП составила 40%, шестилетняя ОВ – 50% (рис. 1 и 2). Медиана ВВП и медиана ОВ в данной группе были сопоставимы – 64 месяца (95% ДИ 63,0–80,0).

При подгрупповом анализе выявлено, что в группе пациентов с достигнутым объективным ответом на фоне терапии ниволумабом шестилетние показатели ВВП и ОВ были лучше. Шестилетняя ВВП в группах объективного ответа и стабилизации составила 60 и 25% соответственно ($p = 0,0040$) (рис. 3 и 4). Шестилетняя ОВ составила 75% в группе пациентов с достигнутым объективным ответом и 25% у пациентов со стабилизацией заболевания ($p = 0,0032$). При сравнении групп по таким показателям, как пол, возраст (старше 65 лет и младше), период до постановки метастатической стадии заболевания, статус BRAF, общее состояние по ECOG, ЛДГ, различия в ВВП и ОВ не выявлены. Возможно, различия не достигнуты ввиду небольшой выборки.

Обсуждение

Полученные в 2021 г. шестилетние данные об эффективности комбинированного лечения ниволумабом и ипилимумабом в первой линии терапии меланомы (исследование CheckMate 067) продемонстрировали самую длительную медиану ОВ (72,1 месяца), зарегистрированную на сегодняшний день в исследованиях III фазы у пациентов с распространенной меланомой. Впервые сообщается об отдаленных результатах в этой популяции: 49% пациентов живы через шесть лет в группе комбинированной терапии, что важно с учетом возрастающего конкурирующего риска смерти от других причин. Через шесть лет медиана продолжительности ответа еще не была достигнута для обоих режимов, включающих ниволумаб, длительный клинический эффект отмечался во всех значимых подгруппах, в том числе в группах с мутацией BRAF и метастатическим поражением печени.

Анализ долгосрочной выживаемости в CheckMate 067 продолжил показывать существенное улучшение ОВ и при монотерапии ниволумабом, который в настоящее время является одним из стандартов терапии выбора первой линии для пациентов с метастатической меланомой. Медиана ОВ 36,9 месяца и шестилетняя ОВ 43%, достигнутые при использовании ниволумаба, продолжают демонстрировать впечатляющий прогресс в лекарственном лечении меланомы кожи по сравнению, например, с восьмимесячной медианой ОВ и пятилетней ОВ 10%, которые были стандартными результатами лечения десять лет назад. Результаты нашего наблюдения в течение шести лет за 12 пациентами, получавшими терапию ниволумабом (медиана ОВ 64 месяца, шестилетняя ОВ 50%), согласуются и даже превосходят результаты исследования



CheckMate 067, другие стандартные лекарственные подходы к терапии первой линии метастатической меланомы (на фоне применения пембролизумаба пятилетняя ОВ достигает 43,2%, комбинации ингибиторов BRAF и MEK – 31–35%). Это убеждает нас в том, что результаты клинических исследований могут экстраполироваться на реальную клиническую практику и часто коррелируют с результатами, получаемыми практикующими

врачами. Это в свою очередь побуждает использовать в ежедневной рутинной работе и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме. 🙏

Источник финансирования.

Не указан.

Конфликт интересов.

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (16): 1535–1546.
2. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (4): 375–384.
3. Garbe C., Eigentler T.K., Keilholz U., et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011; 16: 5–24.
4. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 626–636.
5. McArthur G.A., Dréno B., Larkin J., et al. 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. Presented at Society for Melanoma Research (SMR), Salt Lake City, UT, November 20–23, 2019.
6. Dummer R., Flaherty K., Robert C., et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: a randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (15): 9507.
7. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю. и др. Опыт лечения anti-PD-1: от мировых стандартов к реальной клинической практике (клиническое наблюдение). *Фарматека.* 2018; 7.

Immunotherapy of Metastatic Melanoma: Six-Year Follow-Up Experience

N.V. Zhukova^{1,2}, N.Yu. Antimonik¹, R.V. Orlova^{1,2}, N.P. Belyak^{1,2}, S.I. Kutukova², Ye.A. Kaledina², A.M. Malkova¹

¹ Saint Petersburg State University

² City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg

Contact person: Natalya V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

Purpose – to evaluate the efficacy of nivolumab in oncologic patients with advanced cutaneous melanoma after six-year follow-up in real-life clinical practice.

Materials and methods. In the St. Petersburg 'City Clinical Oncology Dispensary', under our supervision in the period from 2015 to 2022, 12 patients with a diagnosis of metastatic or recurrent skin melanoma were prescribed nivolumab. The study included patients aged 40 to 84 years (average age 59.66 ± 12.91 (95% CI 51.46–67.87)). Among the 12 patients diagnosed with advanced melanoma included in this analysis, there were 8 women (66.7%) and 4 men (33.3%). The mean time from the moment of melanoma diagnosis to the development of the metastatic stage was 59.83 ± 15.1 months (95% CI 26.61–93.06). The number of metastatically affected organs varied from 1 to 4.

Results. The duration of treatment of patients with nivolumab ranged from 5 to 32 months. The median duration of treatment with nivolumab was 6 months. Long-term results of treatment with nivolumab were as follows: 6-year PFS was 40%, 6-year OS was 50%. The median progression-free time and median overall survival in this group were comparable and amounted to 64 months (95% CI 63.0–80.0). A subgroup analysis revealed that in the group of patients with an objective response achieved on the background of nivolumab therapy, 6-year PFS and OS were better. The six-year PFS in the objective response and stabilization groups was 60% and 25%, respectively ($p = 0.0040$). Overall survival at 6 years was 75% in the group of patients with an objective response and 25% in patients with a maximum response to stabilization therapy ($p = 0.0032$).

Conclusion. Our results (median overall survival 64 months, 6-year OS 50%) are consistent with the results of the CheckMate 067 study, as well as with other standard drug approaches in first-line treatment of metastatic melanoma, such as pembrolizumab, for which a 5-year OS is 43.2%, or the combination of BRAF and MEK inhibitors, in the presence of a BRAF mutation, with a 5-year OS of 31% to 35%. 6-year follow-up results in real clinical practice demonstrate sustained, improved clinical outcomes with nivolumab in patients with metastatic melanoma.

Key words: metastatic melanoma, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, nivolumab, real-life clinical practice