



¹ Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический
центр
специализированных
видов медицинской
помощи
(онкологический)

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи

В.В. Егоренков¹, М.С. Молчанов¹, А.В. Куткович¹, М.С. Аксенов¹,
Ф.В. Моисеенко^{1,2}, Н.М. Волков¹, В.В. Чернобровцева¹, А.С. Жегалина¹,
К.В. Шелехова¹, В.М. Моисеенко¹

Адрес для переписки: Виталий Викторович Егоренков, kncr.spb@oncocentre.ru

Для цитирования: Егоренков В.В., Молчанов М.С., Куткович А.В. и др. Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 86–91.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-86-91

Было проведено исследование эффективности предоперационной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с гистологически подтвержденной меланомой кожи, значительным местным распространением заболевания или олигометастатическим рецидивом заболевания, относительно удовлетворительным состоянием по ECOG и возможностью выполнения полного циторедуктивного хирургического вмешательства при условии уменьшения размеров образований. Полученные результаты позволяют предположить, что у части больных злокачественной меланомой на фоне терапии современными ингибиторами иммунных контрольных точек достигается полный патоморфологический регресс, который в ряде случаев может быть равносильным излечению от злокачественной опухоли.

Ключевые слова: иммунотерапия, погранично резектабельная первичная меланома кожи, олигометастатическая меланома кожи, ипилимумаб, ниволумаб

Введение

Долгое время показатели пятилетней выживаемости больных с III стадией злокачественной меланомы кожи оставались неутешительными [1, 2]. Сходная ситуация наблюдалась и у больных с рецидивом заболевания после радикального хирургического лечения. Однако появление таргетных препаратов, а затем ингибиторов контрольных точек позволило более чем в три раза улучшить отдельные показатели выживаемости [3, 4].

В настоящее время стандартным подходом к ведению пациентов

с III стадией является хирургическое удаление первичной опухоли с последующей адъювантной терапией. Больным с IV стадией показана таргетная терапия или иммунотерапия в зависимости от подтипа и прогноза опухоли. Предоперационная терапия позволяет достигать важнейших целей [5, 6]. Во-первых, уменьшение объема опухолевых очагов облегчает выполнение и повышает радикальность хирургического пособия, а также значительно улучшает косметические характеристики проведенного вмешательства.

Во-вторых, появляется реальная возможность определить прогноз течения болезни с помощью оценки лекарственного патоморфоза в операционных образцах. Полный патоморфологический регресс – важнейший прогностический фактор хорошего прогноза. Данная закономерность установлена для HER2-позитивного рака молочной железы, плоскоклеточных опухолей головы и шеи, рака анального канала [7–9]. И наоборот, отсутствие лекарственного патоморфоза служит важным биологическим маркером нецелесообразности проведения адъювантной терапии. Существенные недостатки предоперационного или неоадъювантного лекарственного лечения – отсрочка потенциально радикального хирургического вмешательства с потерей его радикальности и невозможность выполнения. В связи с этим особое значение приобретает прогнозирование эффекта на ранних этапах терапии. Подобные закономерности показаны для физических свойств опухолевых очагов, в частности жесткости.

Ранее было продемонстрировано, что изменение жесткости опухоли, оцененное методом магнитно-



резонансной эластографии, коррелирует с уменьшением размеров опухоли при ее стандартной оценке [10, 11]. Кроме того, на возможность проведения радикального лечения способно повлиять и ухудшение общего состояния больного на фоне токсичности системной предоперационной терапии. Между тем предоперационная лекарственная терапия имеет преимущества, одним из которых является возможность исследования механизмов, определяющих чувствительность и резистентность опухоли к новым лекарственным препаратам, в том числе ингибиторам контрольных точек.

Возможности предоперационного использования иммунотерапевтических препаратов нового поколения изучены недостаточно. Тем не менее имеются крайне обнадеживающие результаты применения данного класса препаратов при локализованных или погранично резектабельных опухолях различных нозологических форм [12, 13]. На текущий момент известно несколько исследований, суммарно включавших 64 больных, в которых использовалась предоперационная иммунотерапия [14].

Учитывая сказанное, мы решили изучить вопрос целесообразности полной циторедукции на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с меланомой кожи.

Материал и методы

Нами проведено исследование эффективности предоперационной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у больных с гистологически подтвержденной меланомой кожи, значительным местным распространением заболевания или олигометастатическим рецидивом заболевания, относительно удовлетворительным состоянием (ECOG 0/1) и потенциальной возможностью выполнения полного циторедуктивного хирургического вмешательства при условии уменьшения размеров образований. В описываемой группе пациентов применялась комбинированная иммунотерапия

(ипилилумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели) или монотерапия ниволумабом 3 мг/кг внутривенно капельно каждые две недели. Всем больным до начала терапии проводилась ПЭТ-КТ всего тела с фтордезоксиглюкозой для исключения наличия множественных отдаленных очагов, а также общеклиническое обследование в рамках оценки безопасности лечения как элемент стандартных процедур, предусмотренных КСГ. С целью оценки ультразвуковых характеристик опухоли до начала терапии и на ее фоне, а также корреляции ранних изменений и отдаленных результатов лечения выполнялось ультразвуковое исследование в серошкальном режиме с применением доплеровских методик и в режиме компрессионной и сдвиговой эластографии на аппарате Philips Epic 7, с описанием ультразвуковых признаков метастатического поражения лимфатических узлов в каждом из них. Ультразвуковыми признаками метастатического поражения в В-режиме являются форма лимфоузла, эхогенность, структура и распределение сосудистого компонента в лимфоузле, а также перифокальное повышение эхогенности тканей за счет отека, бугристые контуры. Исследование проводилось в два этапа – до первого введения противоопухолевого препарата и после третьего введения. Для объективной оценки эффекта на фоне терапии выполнялась компьютерная томография зон поражения с внутривенным контрастированием. Полученные результаты оценивали в соответствии с критериями RECIST v.1.1 [15]. Решение о выполнении хирургического лечения принималось мультидисциплинарной врачебной комиссией при условии возможности полного циторедуктивного лечения R0. После такого лечения было запланировано наблюдение за пациентами в отсутствие системной терапии. Больные, которым выполнение хирургического лечения считалось невозможным, продолжили лечение в соответствии с рекомендациями для неоперабельных пациентов.

Результаты

С 2019 по 2020 г. в исследование было включено 24 пациента, которые получали лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Хирургическое лечение получили восемь из 24 пациентов. Алгоритм включения пациентов в исследование представлен на рис. 1. Клинические характеристики больных приведены в табл. 1. У девяти из 24 пациентов первичная опухоль имела локальное распространение, а у 15 являлась изолированным олигометастатическим рецидивом заболевания после радикального лечения. BRAF-статус изучен у шести из 24 пациентов, отсутствие мутаций выявлено у пяти из шести больных.

В рамках исследования иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у больных с погранично резектабельной злокачественной меланомой кожи восемь пациентов получили терапию ипилилумабом и ниволумабом и 16 – монотерапию ниволумабом. При этом среднее число введений ипилилумаба составило 1,3 (1–4), ниволумаба – шесть (4–10). На фоне терапии клинический регресс опухоли зарегистрирован у 12 (50%) из 24 пациентов: у трех (8,3%) – полный регресс, у девяти (37,5%) – частичный. Стабилизация заболевания отмечалась у пяти больных. Прогрессирование болезни выявлено у восьми (33,3%) из 24 пациентов – одного больного в группе комбинированной иммунотерапии и семи – в группе монотерапии.

Хирургическое лечение проведено восьми (33,3%) из 24 больных. При этом один из 16 больных хирургическое лечение не получил из-за отсутствия субстрата для удаления (полный клинический регресс), семь из 16 больных – из-за прогрессирования заболевания на фоне индукционного лечения, один из 16 – из-за ухудшения общесоматического статуса. Один из 16 пациентов отказался от дальнейшего лечения по личным причинам. У четырех из 16 больных

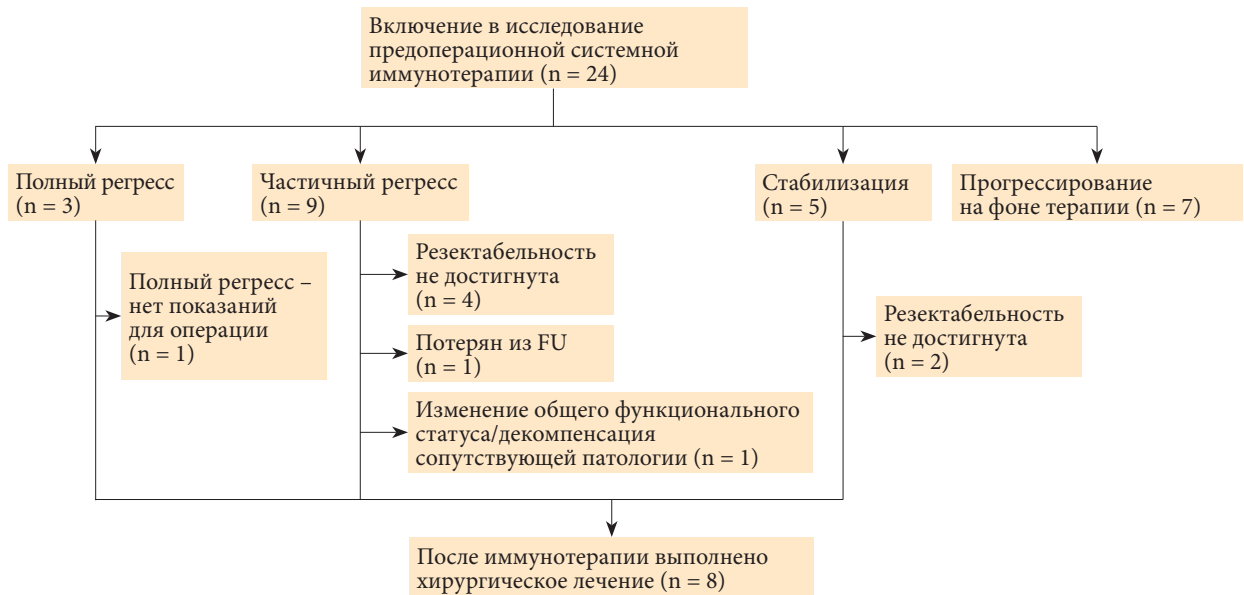
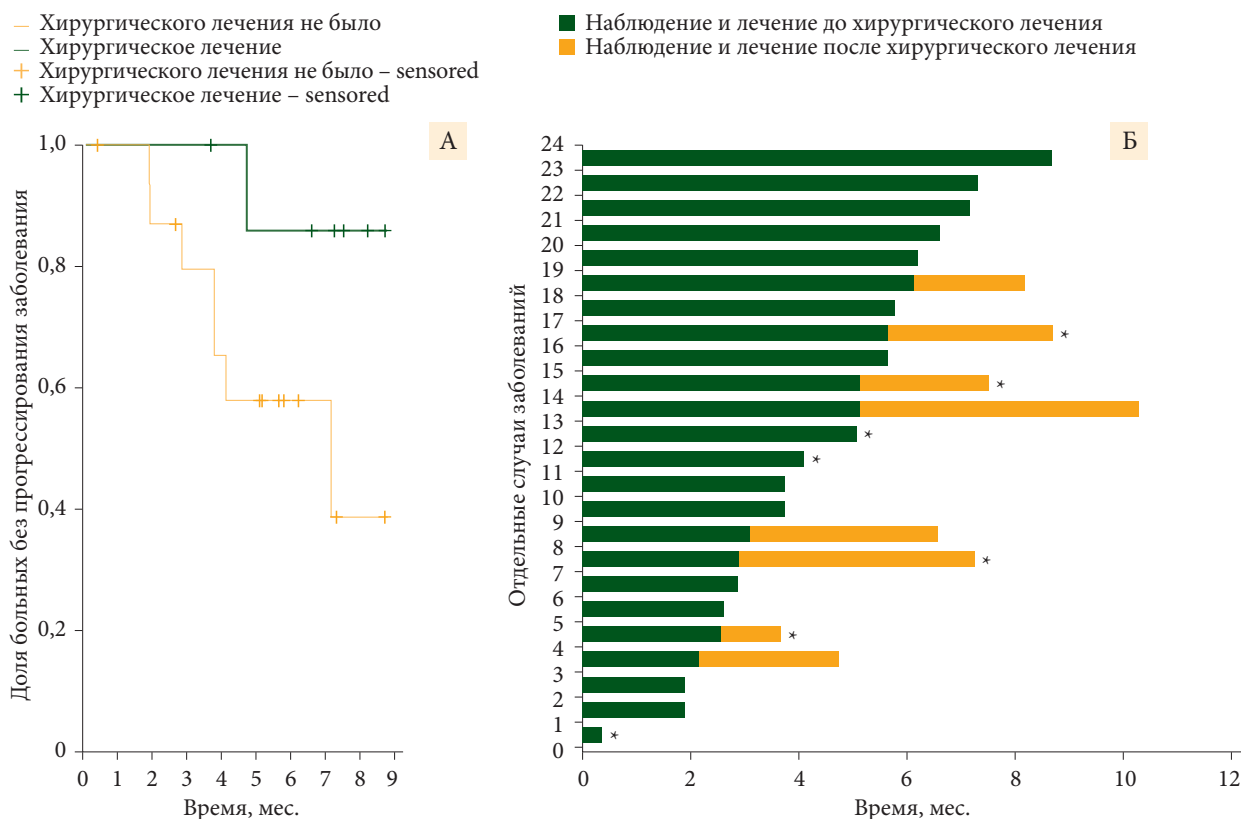


Рис. 1. Алгоритм включения больных в исследование предоперационной иммунотерапии

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование предоперационной иммунотерапии

Показатель	Операции не было (n = 16)	%	Выполнена операция (n = 8)	%	Всего (n = 24)	%	p
Пол:							0,386
▪ мужской	9	56,3	3	37,5	12	50,0	
▪ женский	7	43,8	5	62,5	12	50,0	
Цвет кожи:							1,000
▪ темный	4	25,0	2	25,0	6	25,0	
▪ светлый	12	75,0	6	75,0	18	75,0	
Стадия:							0,266
▪ IIIA	3	18,8	5	62,5	8	33,3	
▪ IIIB	5	31,3	1	12,5	6	25,0	
▪ IIIC	2	12,5	0	0,0	2	8,3	
▪ IIID	2	12,5	1	12,5	3	12,5	
▪ IV	4	25,0	1	12,5	5	20,8	
Локализация первичной опухоли:							0,787
▪ конечности	4	25,1	3	37,5	7	29,2	
▪ туловище	7	43,6	3	37,5	10	41,6	
▪ без первичного очага	5	31,3	2	25,0	7	29,2	
Гистологическая форма:							0,679
▪ эпителиоидноклеточная	9	56,3	4	50,0	13	54,2	
▪ нодулярная	3	18,8	2	25,0	5	20,8	
▪ саркоматоидная	0	0,0	1	12,5	1	4,2	
▪ поверхностная	2	12,5	1	12,5	3	12,5	
▪ смешанно-клеточная	1	6,3	0	0,0	1	4,2	
▪ беспигментная	1	6,3	0	0,0	1	4,2	
BRAF-статус:							0,309
▪ V600E	0	0,0	1	12,5	1	4,2	
▪ Wt	3	18,8	2	25,0	5	20,8	
▪ не оценен	13	81,3	5	62,5	18	75,0	
Характер заболевания:							0,371
▪ местнораспространенная первичная опухоль	7	43,8	2	25,0	9	37,5	
▪ рецидив заболевания после радикального лечения	9	56,3	6	75,0	15	62,5	



* Случаи прогрессирования заболевания на фоне терапии.

Рис. 2. Время до прогрессирования (А – кривые Каплана – Мейера времени без прогрессирования в группе хирургического лечения и без него (медиана не достигнута против 7,17 (95% ДИ 1,5–12,8); $p = 0,082$), Б – диаграмма длительности лечения)

резектабельность на фоне терапии по решению врачебной комиссии не была достигнута.

Достоверных различий в клинических характеристиках между группами с хирургическим лечением и без него не установлено. Медиана времени от начала терапии до выполнения операции составила 3,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,0–6,2). Все хирургические манипуляции выполнены с R0. Достоверной связи между вариантом лекарственной терапии, достигнутым регрессом и характером лечения (первично распространенная опухоль или олигометастатический рецидив) не зафиксировано. При исследовании операционных гистологических препаратов полный патоморфологический регресс отмечался у двух из восьми пациентов. Медиана времени до прогрессирования не достигнута в группе с хирургическим лечением, тогда как

в группе без хирургического удаления очагов она составила 7,2 месяца (95% ДИ 1,5–12,8). Моделирование выживаемости без прогрессирования представлено на рис. 2 (А).

Прогрессирование заболевания выявлено у двух из 16 больных в группе без операции и пяти из восьми больных, находившихся на динамическом наблюдении после хирургического лечения. На фоне динамического наблюдения прогрессирование отмечалось в среднем через 2,8 (1,1–4,3) месяца. При этом у двух больных с полным патоморфологическим регрессом опухоли на фоне индукционной иммунотерапии до момента сбора данных прогрессирования не зарегистрировано (2,4 и 4,4 месяца) (табл. 2).

С помощью ультразвукового исследования нами проведена оценка динамики жесткости опухоли на фоне иммунотерапии. Как показал анализ эластографического коэффициента (St/R) в случае ста-

билизации или регресса опухоли, значения St/R снижались сразу после первого введения иммунотерапевтических препаратов, несмотря на увеличение размеров лимфоузлов (табл. 3). У пациентов с прогрессированием заболевания этот показатель увеличивался.

Примечательно, что у пациентов с полным патоморфологическим регрессом (два пациента из восьми) показатели сдвиговой эластографии (модуль Юнга) снижались на фоне лечения. В то же время у пациентов с частичным ответом на лечение и прогрессированием (шесть пациентов из восьми) модуль Юнга возрос (табл. 4). Из-за небольшого числа наблюдений статистическая достоверность описанных выше наблюдений не оценивалась.

Обсуждение результатов

Лекарственная терапия ингибиторами контрольных точек, облада-



Таблица 2. Характеристика проведенного лечения

Показатель	Без операции (n = 16)	%	Хирургическое лечение (n = 8)	%	Всего (n = 24)	%	P
Варианты терапии:							0,759
■ ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг	5	31,3	3	37,5	8	33,3	
■ ниволумаб 3 мг/кг	11	68,8	5	62,5	16	66,7	
Клинический эффект терапии:							0,106
■ полный регресс	1	6,3	2	25	3	12,5	
■ частичный регресс	6	37,5	3	37,5	9	37,5	
■ стабилизация	2	12,5	3	37,5	5	20,8	
■ прогрессирование	7	43,8	0	0,0	7	29,2	
Медиана времени без прогрессирования, мес.	7,17 (95% ДИ 1,5–12,8)		Не достигнута		Не достигнута		Log Rank 0,077
Медиана длительности терапии до хирургического лечения, мес.	Неприменимо		3,1 (95% ДИ 0,005–6,19)		Неприменимо		
Медиана наблюдения, мес.	5,6 (95% ДИ 4,6–6,7)		7,2 (95% ДИ 6,3–8,1)		5,8 (95% ДИ 5,1–6,4)		Log Rank 0,082

Таблица 3. Результаты исследования жесткости опухоли методом компрессионной эластографии в зависимости от эффекта лекарственной терапии

Показатель	St/R до лечения	St/R после лечения
Прогрессирование	5,0 ± 0,4	6,8 ± 0,5
Регресс, частичный регресс, стабилизация	5,0 ± 0,4	4,5 ± 0,5

Таблица 4. Результаты исследования жесткости опухоли методом сдвиговой эластографии в зависимости от эффекта лекарственной терапии

Показатель	Модуль Юнга, кПа	
	до лечения	после лечения
Полный регресс	20,4	16,5
Частичный регресс, стабилизация, прогрессирование	17,2	24,5

ющая высокой эффективностью в неоадьювантном режиме, позволила выполнить радикальное хирургическое вмешательство восьми из 24 больных с местнораспространенной/олигометастатической меланомой кожи. Очевидно, что неоадьювантного лечения недостаточно с точки зрения достижения длительной безрецидивной выживаемости. У большинства наших пациентов (пять из восьми) в отсутствие адьювантного лечения рецидив наблюдался уже в течение трех месяцев после операции. Поэтому

все больные местнораспространенной меланомой в случае регресса опухоли и появления возможности выполнения R0 резекции нуждаются в продолжении лекарственного адьювантного лечения.

Особого внимания заслуживают случаи полного патологического регресса. В нашем исследовании в двух из восьми случаев исследования операционного материала опухолевые клетки не выявлены, что позволяет говорить о возможности излечения части больных. Согласно литературным данным, полный патоморфологический регресс является важнейшим признаком благоприятного прогноза для многих опухолей, в том числе меланомы [14]. Двое больных исследуемой группы с полным патологическим регрессом не имеют признаков прогрессирования в течение 2,5 и четырех месяцев в отсутствие терапии после операции. Несмотря на значимость достижения регресса и выполнения резекции, к сожалению, широкое неоадьювантное применение современных ингибиторов контрольных точек может быть преждевременным. Так, у семи из 24 больных на фоне высокоэффективной терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания, в том числе у двух в виде появления многочис-

сленных отдаленных метастазов. Кроме того, в литературе активно обсуждается вопрос гиперпрогрессирования на фоне иммунотерапии, что, вне всякого сомнения, исключает возможность хирургического удаления очагов [16].

Из-за отсутствия высокоинформативных маркеров для прогнозирования эффективности иммунотерапии выбор способа лечения значительно усложняется. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек реализует противоопухолевый эффект путем блокирования ингибирующего сигнала для лимфоцитов. В связи с этим регрессу опухоли предшествует ее массивная инфильтрация клетками иммунной системы, что может сопровождаться изменением ее плотности и соответствующих параметров при ультразвуковом исследовании. Для проверки этой гипотезы у всех пациентов с поверхностно расположенными метастатически измененными лимфатическими узлами оценивалось изменение жесткости опухолевых очагов. Нам удалось выявить тенденцию к повышению коэффициента деформации у больных с прогрессированием болезни, а также снижение модуля Юнга у пациентов с полным патоморфологическим регрессом опухоли. Из-за небольшого числа больных выявленные тенденции не имеют статистической значимости, но безусловно являются основанием для исследования данной проблемы в будущем.

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что у части больных злокачественной меланомой на фоне терапии современными ингибиторами иммунных контрольных точек достигается полный патоморфологический регресс, который в ряде случаев может быть равносильным излечению от злокачественной опухоли. К сожалению, полное удаление видимых очагов хирургическими методами в отличие от локализованных опухолей не позволяет достигать подобных результатов при местнораспространенных и рецидивирующих формах. ☺



Литература

1. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // *CA Cancer J. Clin.* 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
2. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 36. P. 6199–6206.
3. Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.
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. Vol. 381. № 7. P. 626–636.
5. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial // *Eur. J. Cancer.* 2019. Vol. 119. P. 1–10.
6. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 19. P. 1824–1835.
7. Spring L.M., Fell G., Arfe A. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis // *Clin. Cancer Res.* 2020.
8. Hitt R., López-Pousa A., Martínez-Trufero J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 34. P. 8636–8645.
9. Lu Z., Cheng P., Yang F. et al. Long-term outcomes in patients with ypT0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and curative resection // *Chin. J. Cancer Res.* 2018. Vol. 30. № 2. P. 272–281.
10. Qayyum A., Hwang K.P., Stafford J. et al. Immunotherapy response evaluation with magnetic resonance elastography (MRE) in advanced HCC // *J. Immunother. Cancer.* 2019. Vol. 7. № 1. P. 329.
11. Hinz T., Hoeller T., Wenzel J. et al. Real-time tissue elastography as promising diagnostic tool for diagnosis of lymph node metastases in patients with malignant melanoma: a prospective single-center experience // *Dermatology.* 2013. Vol. 226. № 1. P. 81–90.
12. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N. et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 21. P. 1976–1986.
13. Cloughesy T.F., Mochizuki A.Y., Orpilla J.R. et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma // *Nat. Med.* 2019. Vol. 25. № 3. P. 477–486.
14. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A. et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma // *Nat. Med.* 2018. Vol. 24. № 11. P. 1649–1654.
15. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. № 2. P. 228–247.
16. Champiat S., Derclé L., Ammari S. et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 // *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23. № 8. P. 1920–1928.

Experience of Immunotherapy Application in Borderline Resectable Primary or Oligometastatic Skin Melanoma

V.V. Yegorenkov¹, M.S. Molchanov¹, A.V. Kutkovich¹, M.S. Aksenov¹, F.V. Moiseyenko^{1,2}, N.M. Volkov¹, V.V. Chernobrivtseva¹, A.S. Zhegalina¹, K.V. Shelekhova¹, V.M. Moiseyenko¹

¹ Saint-Petersburg Clinical Research and Practice Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Vitaly V. Yegorenkov, knpc.spb@oncocentre.ru

The study was conducted on the effectiveness of preoperative immunotherapy with checkpoint inhibitors in patients with histologically confirmed skin melanoma, significant local spread of the disease or oligometastatic relapse of the disease, relatively satisfactory ECOG status, and the possibility of performing complete cytoreductive surgery in the case if the size of the formations is reduced. The results obtained suggest that some patients with malignant melanoma on the background of therapy with immune checkpoint inhibitors of the last generation achieve complete pathomorphological regression, which in some cases may be equivalent to a cure from malignant tumor.

Key words: immunotherapy, borderline resectable primary skin melanoma, oligometastatic skin melanoma, ipilimumab, nivolumab