



## Как определить оптимальную последовательность терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи

Д.Л. Строяковский, к.м.н., А.Н. Юрченков

Адрес для переписки: Александр Николаевич Юрченков, dr.yurchenkov@gmail.com

Для цитирования: Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н. Как определить оптимальную последовательность терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-56-60

*За последнее десятилетие разработка таргетной терапии (ингибиторы BRAF и MEK) и моноклональных антител против PD-1 или CTLA-4 радикально изменила ландшафт лечения BRAF-положительной меланомы и значительно улучшила состояние пациентов. Тем не менее доступность как таргетной терапии, так и иммунотерапии привела к разумной клинической дилемме, какой вид терапии назначать в первой линии тому или иному пациенту. В данном обзоре представлены текущие результаты клинических исследований и характеристики пациента, на которые следует обратить внимание при выборе оптимального режима лечения.*

**Ключевые слова:** последовательность терапии, BRAF+ меланома, дабрафениб, траметиниб, ниволумаб, ипилимумаб

**М**еланома кожи (МК) не является таким распространенным онкологическим заболеванием, как рак легкого, рак молочной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта. Тем не менее данная патология относится к наиболее значимым проблемам здравоохранения. Особое значение в лечении продвинутой стадии меланомы кожи имеет своевременная молекулярно-генетическая диагностика, а именно исследование методом полимеразной цепной реакции на мутацию в гене BRAF. Согласно опубликованным данным, в России доля BRAF-положительных пациентов с распространенной стадией МК (III или IV) достигает 60% [1].

Начало XXI в. ознаменовалось прорывом в лечении метастатической меланомы кожи (мМК). Благодаря достижениям фармацевтической индустрии пациенты с ограниченными возможностями лечения получили ряд дополнительных опций длительного контроля над заболеванием. Так, у пациентов с мМК с мутацией в гене BRAF лечебной опцией, достоверно влияющей как на общую выживаемость (ОВ), так и на выживаемость без прогрессирования (ВБП), является таргетная терапия (ТТ) ингибиторами BRAF + MEK [2] (рис. 1). С 2016 г. у таких пациентов появился новый вид лекарственного лечения – комбинированная иммунотерапия анти-PD-1/анти-CTLA-4-антителами (ниволумаб + ипилимумаб).

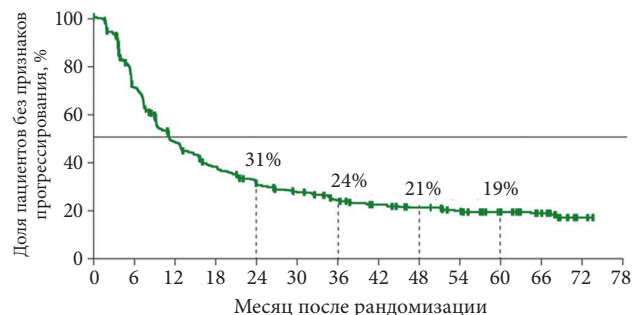


Рис. 1. Исследование COMBI-d/v: анализ выживаемости без прогрессирования

С появлением выбора у врачей в реальной клинической практике возникает закономерный вопрос об оптимальной последовательности этих абсолютно разных по механизму действия режимов лечения.

С одной стороны, мы определили профиль пациентов, которые получают явный выигрыш от назначения ТТ в первой линии. Это пациенты неблагоприятного прогноза, симптомные, с массивным опухолевым поражением на грани висцерального криза, когда эффект от проводимого лечения нужен здесь и сейчас (то есть пациенту необходимо назначить ту терапию, при которой будет наиболее высокая скорость и наибольшая вероятность достижения противоопухолевого ответа при



Таблица 1. Непрямое сравнение достижения частоты достижения объективного ответа у пациентов с мМК

Показатель	Дабрафениб + траметиниб	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Объективный ответ	68%	58%	45%	41%
Полный ответ	19%	22%	19%	16%
Частичный ответ	49%	36%	26%	25%
Стабилизация заболевания	23%	12%	9%	24%
Прогрессирование заболевания	6%	24%	38%	25%
Неизвестно	3%	6%	8%	10%

минимальном риске прогрессирования заболевания). В такой ситуации времени для реализации эффекта от применения иммунотерапии у врача и пациента нет. В таблице 1 приведены не прямые сравнения частоты достижения объективного ответа. Так, назначение iBRAF + iMEK ассоциируется с наиболее высокой вероятностью достижения общего ответа по сравнению с применением иммунотерапии, а также минимальным риском первичной резистентности: 6% при ТТ против 25–38% на фоне иммунотерапии [2–4].

С другой стороны, таргетная терапия iBRAF + iMEK ассоциируется в сознании онкологов с краткосрочным характером лечения. В то же время от иммунотерапевтических методов мы ожидаем более долгосрочного эффекта.

Но так ли это? Безусловно, при использовании двойной комбинированной иммунотерапии у трети пациентов удается достичь терапевтического плато, что в ряде случаев может расцениваться как излечение, а на фоне монотерапии только четверть больных достигают подобного эффекта. Аналогичную картину плато можно наблюдать и на графиках ОВ при использовании комбинации дабрафениба и траметиниба: доля пациентов, оставшихся в живых к четвертому и пятому годам наблюдения, сопоставима, что свидетельствует об эффективном и длительном контроле над заболеванием. Установлено, что более трети пациентов преодолевают пятилетний рубеж с момента рандомизации в исследованиях комбинированной ТТ [2].

При анализе данных клинических исследований комбинации таргетных препаратов определенным интересом представляет группа пациентов благоприятного прогноза (нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), менее трех очагов поражения в органах, достижение полного ответа на лечение). Так, в исследовании COMBI-d/v в группе пациентов благоприятного прогноза пятилетняя ОВ составила 55% по сравнению с частотой ОВ 34% в общей популяции, ВБП достигла 31%. 75 из 106 пациентов с полным ответом на терапию перешагнули пятилетний рубеж (рис. 2 и 3) [2].

Для пациентов с неблагоприятным прогнозом ситуация с выбором терапии ясна. Но с чего начинать лечение у пациентов, у которых получение максимально быстрого ответа на лечение не является основной целью терапии, ведь, как отмечалось выше, в группе пациентов благоприятного прогноза отлично работают ТТ и иммунотерапия?

В 2021 г. на конгрессе ESMO итальянскими коллегами были представлены результаты ретроспективного анализа из 14 центров Италии. Целью исследования

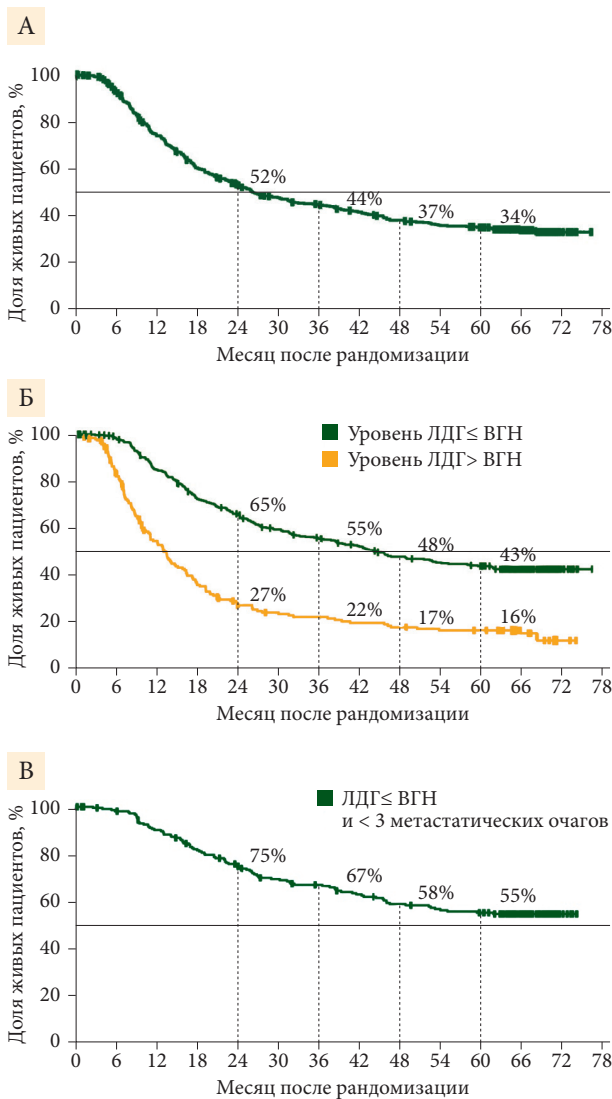


Рис. 2. Результаты исследования COMBI-d/v: ОВ всех пациентов (А), ОВ согласно уровню ЛДГ (Б), ОВ пациентов, имевших нормальный уровень ЛДГ и менее трех очагов поражения в органах (В)

было сравнение эффективности комбинированной ТТ и терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) PD-1 в режиме монотерапии в первой линии у пациентов разных прогностических категорий. В исследовании участвовали 454 пациента с BRAF+МК. Впоследствии они были распределены на три

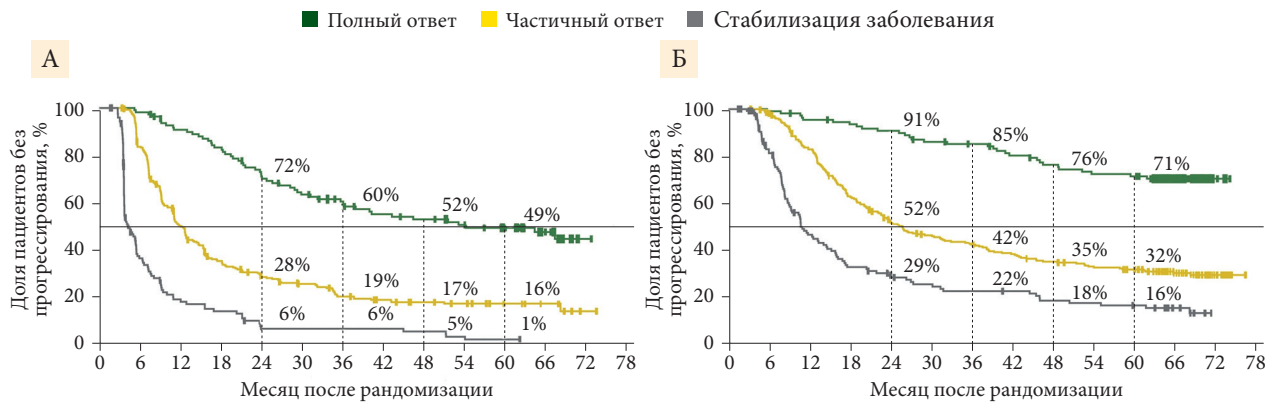
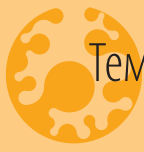


Рис. 3. Результаты исследования COMBI-d/v: ВБП в соответствии с наилучшим ответом (А), ОВ в соответствии с наилучшим ответом (Б)

Таблица 2. Преимущество таргетной терапии перед монорежимом иммунотерапии в отношении ВБП

Группа пациентов	Таргетная терапия		Иммунотерапия	
	ВБП, мес.	ОВ, мес.	ВБП, мес.	ОВ, мес.
Все пациенты	13,6 (11,1–16,1)	31,6 (25,5–37,7)	5,9 (3,5–8,3)	32,7 (21,3–44,2)
Группа А: благоприятный прогноз	35,5 (21,7–49,3)	НД	11,6 (1,0–24,9)	55,9 (15,6–96,2)
Группа В: средний прогноз	10,5 (9,2–11,9)	19,6 (12,4–26,8)	3,7 (2,5–5,0)	22,4 (12,6–32,4)
Группа С: неблагоприятный прогноз	6,4 (5–7,7)	9,1 (6,1–12)	1,7 (1–2,5)	5,4 (2,4–8,4)

Примечание. НД – не достигнута.

Таблица 3. Преимущество таргетной терапии перед монорежимом иммунотерапии в долгосрочной перспективе

Группа пациентов	Время, годы	Таргетная терапия		Иммунотерапия	
		ВБП, %	ОВ, %	ВБП, %	ОВ, %
Группа А: благоприятный прогноз	1	70	88	48	80
	2	57	80	43	77
	3	48	65	37	63
	5	43	55	НД	43
Группа В: средний прогноз	1	40	64	29	75
	2	30	48	23	48
	3	22	36	23	37
	5	12	27	23	30
Группа С: неблагоприятный прогноз	1	18	28	НД	НД
	2	НД	10	НД	НД
	3	НД	5	НД	НД
	5	НД	НД	НД	НД

Примечание. НД – не достигнута.

группы. Первую группу составили пациенты благоприятного прогноза (ECOG 0, ЛДГ ≤ ВГН (верхняя граница нормы), менее трех метастатических очагов), вторую – пациенты неблагоприятного прогноза (ECOG > 0, ЛДГ > ВГН, более трех метастатических очагов), третью – пациенты промежуточного прогноза, не попавшие в первые две группы.

Согласно результатам исследования, в первой группе (с благоприятным прогнозом) комбинированная ТТ показала статистически значимо лучшую ВБП, чем терапия с применением ИКТ, медиана ВБП составила 35,5 и 11,6 месяца соответственно (табл. 2). Кроме того, преимущество назначения ТТ в первой линии было продемонстрировано и в долгосрочном периоде (табл. 3) [5].

А если сравнить комбинированную ТТ iBRAF + iMEK с комбинированной иммунотерапией?

В 2021 г. на пленарной секции ASCO были представлены результаты промежуточного анализа исследования DREAMseq. Исследование должно было ответить на вопрос, какая последовательность лечения оптимальна. DREAMseq – исследование III фазы, в которое планировалось включить 300 пациентов (на данный момент проанализированы данные 265 пациентов) с метастатической BRAF+ МК. Пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали таргетную терапию iBRAF + iMEK (дабрафениб + траметиниб), пациенты второй – комбинированную иммунотерапию анти-PD-1- + анти-CTLA-4-антителами (ниволумаб и ипилиумаб). В случае прогрессирования заболевания допускался кроссовер. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка двухлетней ОВ, вторичными – ВБП, трехлетняя ОВ, частота объективного ответа (ЧОО).

По итогам оценки первичной конечной точки выявлено преимущество комбинированной иммунотерапии перед таргетной терапией при назначении в качестве опции первой линии по показателю двухлетней ОВ – 72 против 52% (p = 0,0094). Следует отметить, что анализ ОВ включал пациентов, которые не получали терапию второй линии (то есть это был «этап I ± этап II», а не «этап I + этап II»). Вероятно, результаты исследования не полностью



отражают влияние конкретных последовательностей лечения и в большей степени характеризуют эффективность терапии первой линии в изучаемой популяции (рис. 4).

При анализе данных двухлетней ОВ в первые десять месяцев лечения обращает на себя внимание фатальный перекрест кривых выживаемости в исследуемых когортах. Практически 20% пациентов, начавших лечение с комбинации ниволумаба и ипилимумаба, умерли в первые десять месяцев. При этом медиана длительности лечения умерших пациентов составила менее шести недель (летальный исход имел место после первого-второго курса).

К сожалению, на данный момент нет четких критериев, согласно которым можно выделить такую подгруппу пациентов. Вероятно, это пациенты неблагоприятного прогноза, с большой опухолевой нагрузкой, требующие незамедлительного ответа на терапию [6].

Интересным представляется также дизайн исследования II фазы SECOMBIT. Его участники были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие iBRAF + iMEK до прогрессирования заболевания с возможностью последующего переключения на режим комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, во вторую – пациенты, получавшие комбинированную иммунотерапию до прогрессирования заболевания с последующим переключением на iBRAF + iMEK, третью («сэндвич») – пациенты, принимавшие в течение восьми недель iBRAF + iMEK с последующим переключением (не дожидаясь прогрессирования заболевания) на комбинированную иммунотерапию и возвратом к ТТ при прогрессировании заболевания. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка ОВ.

По данным исследования, последовательность «сэндвич» выглядит наиболее перспективной, поскольку позволяет избежать фатального перекреста кривых выживаемости в группах пациентов, начавших с ТТ и комбинированной иммунотерапии (рис. 5). Однако различия на старте терапии не трансформируются в различия ОВ и ВБП в отдаленной перспективе (относительный риск 1,0 при 95%-ном доверительном интервале). Таким образом, при выраженных симптомах болезни подход, определяющий начало с ТТ при переключении на комбинированную терапию и далее снова на ТТ, может быть оправдан и представляется весьма перспективным. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования и наблюдения в данном направлении [7]. Рассматривая эти исследования, мы сравниваем два самых эффективных режима лечения метастатической BRAF+ МК: комбинированную таргетную терапию (iBRAF + iMEK) и комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 + анти-PD-1). Но не стоит забывать, что комбинированная иммунотерапия достаточно токсичный метод лечения (частота иммуноопосредованных нежелательных явлений достигает 59%, а каждый третий пациент вынужден прекратить лечение). Кроме того, данный вид терапии весьма дорогостоящий, а значит, не всегда доступный.

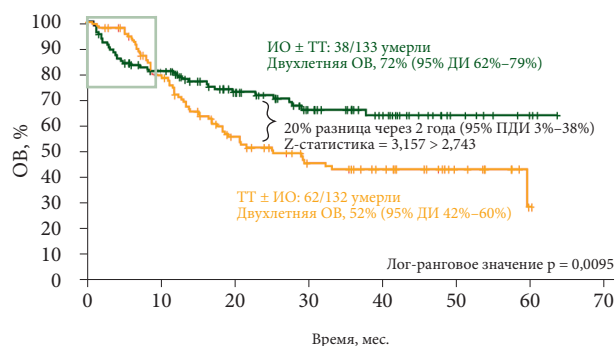


Рис. 4. Увеличение двухлетней ОВ при использовании последовательности «комбинированная иммунотерапия (ИО) → ТТ» (на графике отмечена зеленым цветом) по сравнению с последовательностью «ТТ → комбинированная иммунотерапия» (оранжевым цветом) в исследовании DREAMseq

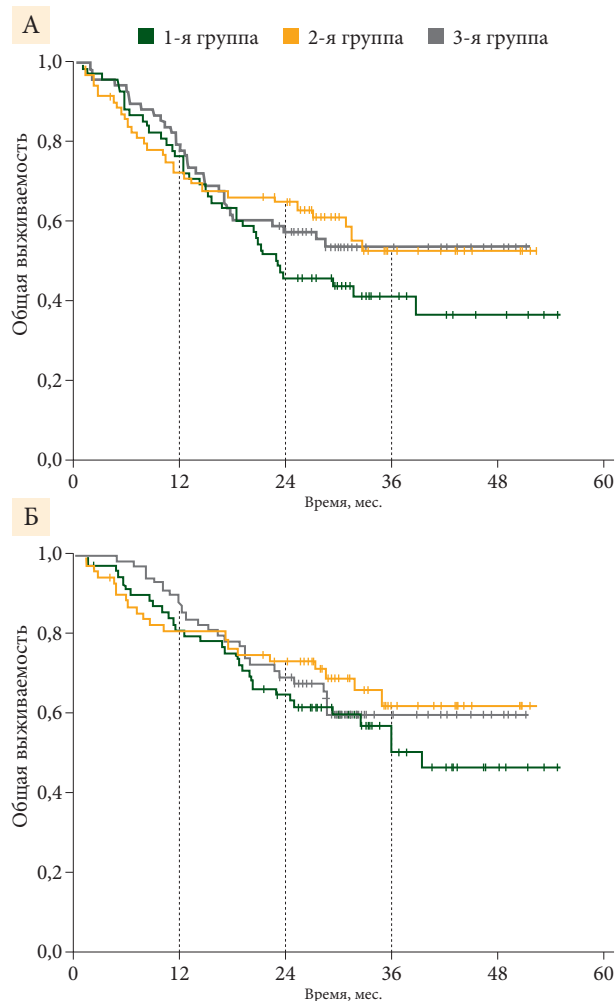


Рис. 5. Исследование SECOMBIT: данные ОВ (А) и ВБП (Б)

### Выводы

В современных клинических рекомендациях предусмотрено несколько видов терапии метастатической/нерезектабельной меланомы для пациентов с мутацией BRAF V600. Однако четких указаний, какой вид терапии



лучше использовать в первой линии, а какой для ее продолжения в случае прогрессирования заболевания, нет. Результаты недавно завершенных рандомизированных клинических исследований III фазы DREAMseq и II фазы SECOMBIT продемонстрировали возможные варианты оптимальной последовательности схем системной терапии у таких пациентов.

В исследовании DREAMseq пациенты с BRAF-мутированной меланомой имели преимущество от назначения комбинированной иммунотерапии в первой линии. Однако не следует забывать, что в этой группе примерно у 20% пациентов на старте лечения имел место риск резистентности к иммунотерапии и быстрого прогрессирования заболевания. Возможно, это когорта пациентов с наличием большой опухолевой массы на грани висцерального криза. У таких больных нет достаточного времени для реализации иммунного ответа или присутствует первичная резистентность к иммунотерапии. При этом сценарий развития болезни не дает шанса применить вторую линию терапии. Для этих пациентов в будущем может рассматриваться вопрос об иницировании таргетной терапии iBRAF + iMEK с последующим переключением на комбинированный режим иммунотерапии – по принципу когорты «сэндвич» в исследовании SECOMBIT.

Обратите внимание: в данных исследованиях сравнивали комбинированную таргетную терапию iBRAF + iMEK и комбинированную иммунотерапию анти-PD-1- и анти-CTLA-4-антителами, в связи с чем недопустимо экстраполировать полученные результаты на стратегию применения ИКТ в монорежиме.

Результаты поиска оптимальной последовательности между комбинированной таргетной терапией и иммунотерапией в монорежиме представлены в итальянском ретроспективном анализе 2021 г. На фоне применения ТТ в первой линии, особенно в группе с благоприятным прогнозом, отмечалась статистически значимо лучшая ВВП, чем при использовании ИКТ в монорежиме, даже в пятилетней перспективе.

Оптимальная последовательность лечения не всегда может быть универсальной для всех подгрупп пациентов в общей популяции. Требуются дополнительные данные для выбора индивидуальных подходов к лечению. Благодаря полученным результатам наметился тренд в выборе оптимальной последовательности терапии, но необходимы дальнейшие исследования по поиску предиктивных биомаркеров для определения наиболее оптимального режима лечения для каждого пациента с МК. ☺

### Литература

1. Франк Г.А., Завалишина Л.Е., Кекеева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. Архив патологии. 2014; 76 (3): 65–73.
2. 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 (7): 626–636.
3. Wolchok J.D. Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 2021; 39 (15): 9506.
4. Schachter J., Ribas A., Long Georgina V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). The Lancet. 2017; 390 (10105): 1853–1862.
5. Marconcini R., Fava P., de Rosa F., et al. Comparison between first-line target therapy and immunotherapy in different prognostic categories of BRAF mutant metastatic melanoma patients. Ann. Oncol. 2021; 32 (suppl\_5): S867–S905.
6. Atkins M.B. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): a phase III trial – ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series, 2021. Abstr. 356154.
7. Ascierto P.A., Mandala M., Ferrucci P.F., et al. SECOMBIT: the best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: a phase II randomized study. Ann. Oncol. 2021; 32 (suppl\_5): S1283–S1346.

### How to Determine the Optimal Sequence of Therapy for Metastatic BRAF+ Melanoma of the Skin

D.L. Stroyakovskiy, PhD, A.N. Yurchenkov

Moscow City Oncological Hospital № 62

Contact person: Aleksandr N. Yurchenkov, dr.yurchenkov@gmail.com

*Over the past decade, the development of targeted therapy (BRAF and MEK inhibitors) and monoclonal antibodies against PD-1 or CTLA-4 has radically changed the landscape of treatment of BRAF positive melanoma and significantly improved the condition of patients. Nevertheless, the availability of both targeted therapy and immunotherapy has led to a reasonable clinical dilemma, which type of therapy to prescribe in the first line to a particular patient. This review presents the current results of clinical trials and patient characteristics that should be considered when choosing the optimal treatment regimen.*

**Key words:** sequence of therapy, BRAF+ melanoma, dabrafenib, trametinib, nivolumab, ipilimumab