



# ТРОЙНАЯ ИММУНО-ТАРГЕТНАЯ КОМБИНАЦИЯ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

*20 января 2023 года в Москве прошла VII Конференция RUSSCO «Меланома и другие опухоли кожи», в рамках которой компания «Рош» провела спутниковый симпозиум «Tantum possumus, quantum scimus – Столько можем, сколько знаем»*

Открывая мероприятие, с докладом «Когда время играет против: факторы плохого прогноза у пациента с метастатической меланомой» выступил Игорь Вячеславович Самойленко, к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, член правления ассоциации «Меланома Про».

Меланома кожи относится к агрессивному и потенциально смертельному виду рака кожи и является серьезной проблемой здравоохранения. Основные неблагоприятные критерии прогноза при меланоме кожи: выявление неоперабельной местнораспространенной или метастатической опухоли; мутации в гене BRAF V600; быстрое прогрессирование меланомы у пациентов, ранее не получавших противоопухолевое лечение. Важное значение имеет оценка заболевания в соответствии с критериями RECIST V1.1, которые используются для анализа ответа опухоли на проводимую терапию, и отслеживание показателей функционального состояния пациента по шкале ECOG.



*И. В. Самойленко*



*М. В. Зинькевич*



*И. А. Утяшев*

Прогностические факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования (ВБП), выявленные благодаря клиническим исследованиям, представлены на рис. 1.

Докладчик обратил внимание, что в плане формирования прогноза базовые клинические характеристики крайне важны, но они статичны и указывают на состояние болезни в определенной точке ее течения. Вместе с тем в настоящее время существует динамический показатель развития опухоли, в прогностическом плане, несомненно, представляющий интерес для лечащего врача. Речь идет о скорости прогрессирования опухоли, которая определяется в миллиметрах в месяц (рис. 2).

Клинические наблюдения позволяют сделать вывод, что показатель скорости роста метастазов опухоли  $>3,9$  мм/мес. можно оценивать как самостоятельный прогностический фактор негативного ответа на иммунотерапию моноклональными антителами (анти-PD1 терапию) независимо от объема опухолевого поражения, количества предыдущих линий терапии, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наличия метастатического поражения печени и головного мозга.

Скорость метастатического роста ассоциирована с оценкой прогноза: чем быстрее опухоль увеличивается в размерах, тем хуже ее реакция на проводимую иммунотерапию, что, соответственно, является негатив-

Рис. 1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВБП В ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ

Схема лечения	Благоприятное влияние на ВБП	Неблагоприятное влияние на ВБП
<b>Комбинированная таргетная терапия</b> (дабрафениб + траметиниб)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ ≤ ВГН</li> <li>• BRAF V600E</li> <li>• Старший возраст</li> <li>• Женский пол</li> <li>• ECOG PS=0</li> <li>• ≤3 органов вовлечено</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ &gt; ВГН</li> <li>• BRAF V600K</li> <li>• Молодой возраст</li> <li>• Мужской пол</li> <li>• ECOG PS &gt;0</li> <li>• &gt;3 органов вовлечено</li> </ul>
<b>Комбинированная таргетная терапия</b> (вемурафениб + кобиметиниб)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ ≤ ВГН</li> <li>• ECOG PS=0</li> <li>• Сумма наибольших диаметров опухоли ≤45 мм</li> <li>• Нет метастазов в печени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ ≥ 2xВГН</li> <li>• ECOG ≥1</li> <li>• Сумма наибольших диаметров опухоли &gt;45 мм</li> <li>• Есть метастазы в печени</li> </ul>
<b>aPD1</b> (ниволумаб / пембролизумаб)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 ≥5%</li> <li>• ЛДГ ≤ ВГН</li> <li>• ECOG PS=0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 &lt;5%</li> <li>• ЛДГ &gt; 2xВГН</li> <li>• ECOG PS &gt;0</li> </ul>
<b>aPD1 + aCTLA4</b> (ипилиумаб + ниволумаб)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ ≤ ВГН</li> <li>• ≤3 органов вовлечено</li> <li>• PD-L1 ≥1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ &gt; 2xВГН</li> <li>• &gt;3 органов вовлечено</li> <li>• PD-L1 &lt;1%</li> </ul>
<b>Тройная терапия</b> (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ ≤ ВГН</li> <li>• BRAF V600E</li> <li>• ≤3 органов вовлечено</li> <li>• PDL+; высокая опухолевая нагрузка (ТМБ)</li> <li>• Сигнатура ИФНγ, CD8+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛДГ &gt; ВГН</li> <li>• BRAF V600K</li> <li>• &gt;3 органов вовлечено</li> <li>• PDL-; низкая опухолевая нагрузка (ТМБ)</li> <li>• Сигнатура ИФНγ, CD8+</li> </ul>

ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ВГН – верхняя граница нормы, ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента, ИФН – интерферон.

ным прогностическим фактором. Неожиданно быстрое ускорение роста опухоли, происходящее в подгруппе пациентов, получавших лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКИ), получило название гиперпрогрессирование. В отличие от псевдопрогрессии, когда рост опухолевой массы вызван воспалительной реакцией и сопровождается уменьшением опухоли, считается, что гиперпрогрессирование может быть обусловлено ростом опухоли за счет идиосинкразического эффекта ИКИ. Под гиперпрогрессированием следует понимать более чем двукратное увеличение скорости роста опухоли у больных с прогрессированием заболевания. В настоящее время отмечается рост научных публикаций, посвященных гиперпрогрессированию, что говорит о растущем интересе к изучению феномена ускоренного роста опухоли на фоне иммунотерапии.

Достижению положительных результатов пациентами с прогресси-

рующей меланомой и мутацией в гене BRAF V600E способствует правильный выбор тактики противоопухолевой терапии.

При таргетной терапии (ТТ) частота объективного ответа (ЧОО) наблюдается в 70% случаев. На ТТ медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) составляет 12 мес., однако к таргетному лечению может развиваться резистентность. Иммунотерапия показывает

относительно невысокие показатели ЧОО, но характеризуется более стабильными результатами. Опыт клинических наблюдений показывает, что при наличии быстрого прогрессирования следует отдавать предпочтение комбинированной терапии, включающей как таргетные, так и иммунные препараты (см. рис. 3).

В завершение доклада И. В. Самойленко подчеркнул, что эффективность использования тройной

Рис. 2. ПРИМЕР ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РОСТА

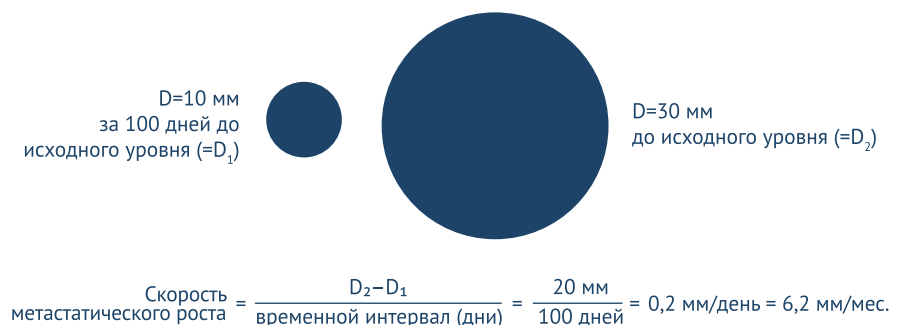
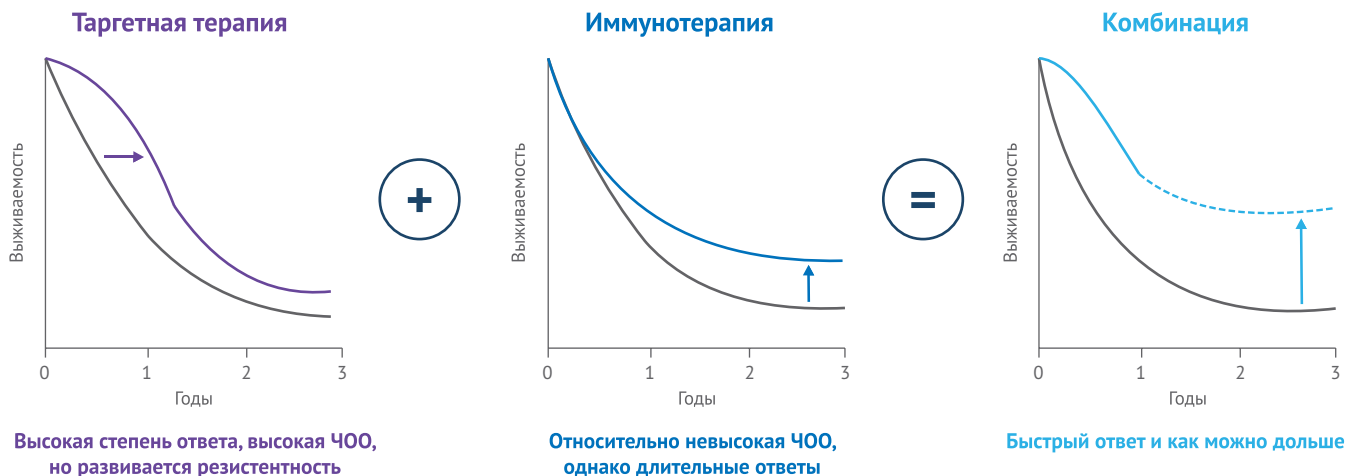


Рис. 3. ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ



**Исследование IMspire150:** единственное исследование по тройной комбинации, достигшее первичной конечной точки

Ribas A, et al. Clin Cancer Res. 2012 с модификациями.

Ralf Gutzmer, Daniil Stroyakovskiy, Helen Gogas, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395:1835-44.

комбинации иммунного препарата атезолизумаб и таргетных препаратов (кобиметиниб, вемурафениб), зарегистрированной в РФ для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600 в 2020 году, нашла свое подтверждение в условиях рутинной лечебной работы и, безусловно, может быть рекомендована для использования в терапии пациентов с метастатической меланомой.

Доклад «Пациент с быстрой прогрессией», основанный на анализе результатов реальной клинической практики, представил Максим Вячеславович Зинькевич, к. м. н., заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л. Д. Романа».

Появление комбинированной терапии, включающей моноклональное антитело и ингибиторы сигнального пути митогенактивированной протеинкиназы, стало важным шагом в лечении пациентов с прогрессирующей метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E и в позитивном ключе повлияло на судьбу пациентов с неблагоприятным прогнозом развития опухолевого процесса.

М. В. Зинькевич привел случай из собственного клинического опыта,

когда использование тройной комбинации препаратов вемурафениб, кобиметиниб и атезолизумаб позволило воспрепятствовать прогрессированию меланомы и установить контроль заболевания.

Из анамнеза: пациентка Г., 1965 г.р., 56 лет. В 2018–2021 годах появилось пигментное пятно в левой пяточной области. В феврале – марте 2021 года возникло изъязвление пятна. 17.05.2021 г. проведена эксцизионная биопсия по месту жительства. С диагнозом «меланома кожи левой пяточной области» направлена в ГБУЗ «ЛОКОД». 06.07.2021 г.: резекция – широкое иссечение рубца левой пяточной области. Определена эпителиоидноклеточная меланома кожи с изъязвлением, 4 уровень по Clark, 6 мм по Breslow. Выявлена мутация BRAF V600E. Подтвержден диагноз: меланома кожи левой пяточной области pT4bN0M0 (BRAF V600E).

Прогрессирование от 08.2021 г.: транзитные метастазы в мягких тканях левой голени, метастазы в паховых лимфоузлах слева, в сентябре 2021 года самостоятельно обнаружена у себя мышечнотканная опухоль в нижней трети левой голени.

Тонкоигольная аспирационная биопсия и цитологическое исследование показали, что гистологиче-

ская картина соответствует диагнозу «меланома».

21.09.2021 г. проведена позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография (ПЭТ-КТ), на которой выявлена картина гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в узловых образованиях нижней трети левой голени, в утолщенном кожном покрове левой пяточной области, увеличенных пахово-бедренных лимфоузлах слева.

На октябрь 2021 года состояние было удовлетворительным. В области нижней трети левой голени у медиальной лодыжки при пальпации выявлен болезненный подкожный бугристый опухолевый конгломерат диаметром около 6 см без четких границ. Также определяются множественные подкожные и внутрикожные узлы синюшного цвета диаметром до 8 мм. В паховой области слева плотные подвижные лимфоузлы диаметром до 3,5 см. КТ подтвердила наличие паховых лимфоузлов слева размерами до 36x24 мм.

Оценка факторов риска показала следующее: наличие эпителиоидноклеточной меланомы кожи с изъязвлением, 4 уровень по Clark, 6 мм по Breslow, 2 сайта метастазирования, объем опухолевого поражения – 84 мм (внутрикожный опухолевый конгломерат 60 мм и наличие па-

Рис. 4. ПАЦИЕНТКА Г., 56 ЛЕТ, ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Параметр	Октябрь 2021 г.	Декабрь 2021 г. Через 2 мес. ТТ +1 Атезолизумаб	Февраль 2022 г. Через 4 мес. ТТ + Атезолизумаб №4	Июнь 2022 г. Через 7 мес. ТТ +	Сентябрь 2022 г. Через 11 мес. ТТ + Атезолизумаб №13	Январь 2023 г. Через 14 мес. ТТ + Атезолизумаб №17
ECOG	0	0	0	0	0	0
Жалобы		Конгломерат пальпаторно 4 см в диаметре. Отмечается уменьшение размеров и количества в/к очагов	В/к очаги отсутствуют. Неотчетливо опухолевый конгломерат диаметром около 2 см	Без динамики	Без динамики	Без динамики
При осмотре/ пальпации	Опухолевый конгломерат диаметром около 6 см. Множественные мелкие очаги. В паху слева плотные подвижные л/у диаметром 4 см.	Конгломерат пальпаторно 4 см в диаметре. Отмечается уменьшение размеров и количества в/к очагов. Паховые л/у диаметром 2 см.	В/к очаги отсутствуют. Неотчетливо опухолевый конгломерат диаметром около 2 см. Паховые л/у не пальпируются.	Без динамики	Без динамики	Без динамики
Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза	Паховые л/у слева размерами до 36x24 мм	Паховые л/у слева размерами до 24x17 мм	Тазовые л/у: вдоль наружных подвздошных сосудов слева 24x15 мм. Паховые л/у слева размерами до 27x20 мм	Тазовые л/у: вдоль наружных подвздошных сосудов слева 15x8 мм. Паховые л/у слева размерами до 18x13 мм	Без динамики	Без динамики
MPT мягких тканей левой голени		Конгломерат размерами до 2,35x3, 55x3,4 см	Выраженный регресс размеров до 1,45x1, 2x1,5 см	Без динамики	Без динамики	Без динамики
Оценка ответа (динамика по RECIST)	8,4 см	5,25 см (-35%) частичный ответ	3,5 см (-58%) частичный ответ	1,5 см (-82%) частичный ответ	1,5 см (-82%) частичный ответ	1,4 см (82%)
Уровень ЛДГ (норма 225–450 Ед/л)	Норма (297,1 Ед/л)	–	Норма (342,6 Ед/л)	–	–	–

ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента, л/у – лимфоузлы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Из личного архива М. В. Зинькевича, ГБУЗ ЛОКОД.

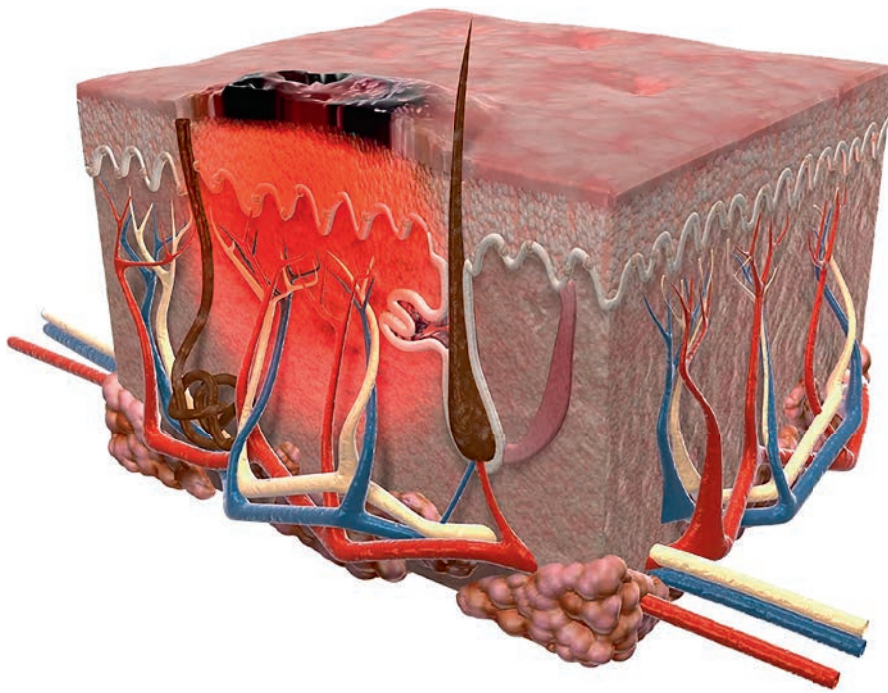
ховых лимфоузлов 24 мм), ECOG 0, ЛДГ в норме.

С 15.11.2021 г. получает атезолизумаб.

Динамика состояния пациентки на фоне тройной комбинации препаратов кобиметиниб, вемурафениб и атезолизумаб представлена на рис. 4.

Динамическое измерение целевых образований, проведенное для расчета ответа опухоли в зависимости от временной точки (в соответствии с критериями RECIST) после добавления атезолизумаба показало положительную динамику – наличие частичного ответа и стабилизации опухоли. Клиническая группа 4.

Таким образом, назначение комбинированной таргетно-иммунной терапии препаратами кобиметиниб, вемурафениб и атезолизумаб привело к контролю заболевания уже через 2 месяца от начала лечения и частичному ответу, сохраняющемуся через 14 месяцев терапии (17 введений атезолизумаба) у пациента с



быстрым прогрессированием после радикального удаления первичной опухоли.

Нежелательные явления (НЯ) были легкой степени и не влияли на качество жизни пациентки. Добавление атезолизумаба к комбинации кобиметиниба и вемурафениба существенно не меняет профиль токсичности терапии. В качестве клинической рекомендации практикующим онкологам можно говорить о целесообразности назначения вемурафениба и кобиметиниба с последующим добавлением атезолизумаба.

Игорь Аглымович Утяшев, к. м. н., лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам Института онкологии Хадасса (Москва), директор отдела клинических исследований группы компаний «Медскан», в докладе «Тройная иммуно-таргетная терапия – в чем преимущество для пациента?» раскрыл вопросы эффективности использования тройной комбинации кобиметиниб, вемурафениб и атезолизумаба в лечении прогрессирующей формы меланомы кожи.

В настоящее время накоплен значительный объем данных, доказывающих большую эффективность тройной комбинации по сравнению с двойной комбинацией, представленной таргетными препаратами. Достоверность такого вывода в зна-

чительной степени подтверждается постоянно обновляющимися результатами IMspire150 – многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования III фазы с участием пациентов с ранее не леченной метастатической или неоперабельной меланомой с мутацией BRAF V600.

В исследовании сравнивались эффективность и безопасность комбинации препаратов атезолизумаб, кобиметиниб и вемурафениб в сравнении с плацебо на фоне кобиметиниба и вемурафениба.

Докладчик обратил внимание, что первичной конечной точкой iMspire150 была выбрана ВБП по оценке исследователя. Ключевые вторичные конечные точки включали ВБП по оценке независимого комитета, общую выживаемость, ЧОО, продолжительность ответа и ряд других характеристик, затрагивающих профиль безопасности и фармакокинетику.

В IMspire150 участвовали 514 взрослых пациентов. Важно, что пациенты были рандомизированы по уровню ЛДГ и их географическому признаку. В соотношении 1:1 пациентов распределили по двум группам, каждая из которых в течение 28-дневных циклов получала терапию в одном из следующих режи-

мов: атезолизумаб в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом либо плацебо на фоне кобиметиниба и вемурафениба (контрольная группа).

На протяжении первого цикла все пациенты перорально получали таргетную терапию: 60 мг кобиметиниба 1 раз в день и 960 мг вемурафениба 2 раза в день в течение 21 дня. По окончании курса в течение 7 дней в группе атезолизумаба назначался вемурафениб – 2 раза в день 720 мг; в контрольной группе – 960 мг вемурафениба. Более низкая доза вемурафениба в группе атезолизумаба рассматривалась в качестве меры безопасности – с целью уменьшения риска токсичности, но с сохранением эффективности препарата. Лечение пациентов продолжалось до наступления случаев, когда токсичность препаратов становилась препятствием его продолжению, заболевание начинало прогрессировать, а также вследствие летального исхода либо принятия пациентом или врачом решения о прекращении терапии.

Тестируемая гипотеза IMspire150 – перестройка микроокружения опухоли под воздействием BRAF/MEKi и увеличение длительности ответа за счет иммунного компонента. Блокада BRAF приводит к перестройке микроокружения опухоли от иммуносупрессорного к иммуновоспалительному. Вследствие использования тройной комбинации отмечается снижение секреции опухолью CCR2/CCL2 хемокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), инфильтрация CD8+ лимфоцитами, сдвиг отношения лимфоцитов CD8 и CD4, увеличение маркеров Т-цитотоксичности – перфорина и гранзима В. Под влиянием BRAF-ингибиторов происходит приток CD8 клеток в ткань опухоли, что повышает вероятность ответа на aPD-1-антитела.

Анализ результатов клинического исследования III фазы IMspire150 показал, что выявлены достоверные различия по мВПБ в группе атезолизумаба. Добавление атезолизумаба к кобиметинибу и вемурафенибу позволило пациентам увеличить продолжительность жизни без про-

грессирования заболевания или летального исхода в сравнении с комбинацией плацебо, кобиметиниб и вемурафениб – 15,1 мес. против 10,6 мес. соответственно.

Важно, что благоприятная тенденция в изменении ВБП в группе атезолизумаба наблюдалась во всех предварительно выделенных подгруппах пациентов. Также более выраженный эффект отмечался в субпопуляции пациентов с BRAF V600E. Добавление атезолизумаба к таргетной терапии приводило к выраженному удлинению ответа (рис. 5).

В дополнительном периоде последующего наблюдения комбинация атезолизумаба, кобиметиниба и вемурафениба продолжала демонстрировать преимущество в отношении ВБП по сравнению с контрольной группой. ЧОО для тройной комбинации осталась на уровне, представленном в первичном анализе.

Поданализ IMspire150 показал, что в популяции пациентов с неблагоприятным прогнозом (повышенный показатель ЛДГ в сочетании с отрицательной PD1-1 экспрессией) назначение тройной комбинации достоверно увеличивает мВБП на 4,2 мес.

Добавление атезолизумаба лишь незначительно повышает частоту развития нежелательных явлений степени 3 или 4 (79,1%) по сравне-

Рис. 5. ВЛИЯНИЕ ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА

	Группа атезолизумаб, кобиметиниб, вемурафениб (n=255)	Группа плацебо, кобиметиниб, вемурафениб (n=246)
Медиана длительности ответа (ДО) месяцы (95% ДИ)	21,0 21,0 (16,6–32,2)	12,8 (10,5–16,7)

Медиана ДО показала клинически значимое различие между группой атезолизумаба и группой плацебо


нию с контрольной группой (73,0%) и не утяжеляет НЯ, типичные для ингибиторов BRAF и MEK. Частота развития некоторых НЯ, связанных с применением ингибиторов PD-L1, несколько возрастала, при этом в большинстве случаев эти НЯ относились к легкой степени 1–2. В группе атезолизумаба по сравнению с группами контроля частота отмены терапии вследствие развития НЯ не возросла.

Наиболее частыми НЯ (частота  $\geq 20\%$ ) у пациентов, получавших тройную комбинацию атезолизумабом, кобиметинибом и вемурафенибом, были кожные высыпания (75%), скелетно-мышечная боль (62%), усталость (51%), гепатотоксичность (50%), гипертермия (49%), тошнота (30%), зуд (26%), отек (26%), стома-

тит (23%), гипотиреоз (22%) и фоточувствительность (21%). Такие показатели соответствовали данным, полученным при изучении эффективности и безопасности комбинации вемурафениба и кобиметиниба в исследовании coBRIM (11%). Профиль безопасности тройной комбинации в IMspire150 соответствовал известным профилям безопасности отдельных лекарственных препаратов.

Подводя итоги, можно говорить о том, что при дальнейшем наблюдении в IMspire150 комбинация препаратов атезолизумаб, кобиметиниб и вемурафениб продемонстрировала продолжительную пользу в отношении ВБП и длительности ответа по сравнению с комбинированной таргетной терапией у пациентов, ранее не проходивших лечение, с нерезектабельной и/или метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF V600E.

Клинически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) было отмечено при использовании тройной комбинации (медиана ОВ 39,0 vs 25,8 мес. тройная vs двойная). Преимущество в отношении ОВ было более выраженным у пациентов с мутацией BRAF V600E (медиана ОВ: 42,2 vs 25,1 мес.). О влиянии третьего иммунного компонента на показатели выживаемости свидетельствует позднее разделение кривых ОВ через 12 мес.

Профиль безопасности был тождественен тому, который наблюдался во время первичного анализа, без выявления новых сигналов по безопасности при дополнительном периоде наблюдения. 

### Справка редактора

*«Рош» (Базель, Швейцария) – глобальная инновационная фармацевтическая компания, которая ставит своей целью улучшение жизни пациентов посредством внедрения новейших научных знаний в производство лекарственных средств. Постоянно развиваясь и совершенствуясь, «Рош» по праву занимает место в первом ряду крупнейших разработчиков и производителей высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых в терапии онкологических, аутоиммунных, инфекционных и неврологических заболеваний. Кроме того, «Рош» принадлежат лидирующие позиции в области гистологической диагностики онкологических заболеваний, диагностики *in vitro*, а также в сфере медицинских изделий для поддержания самоконтроля при сахарном диабете.*

*На протяжении всего периода деятельности в Российской Федерации компания вносит весомый вклад в развитие общественного здравоохранения, медицинской науки и повышение доступности инновационных терапевтических методик для отечественных пациентов.*



# ЗА РУКУ



**zaruku.com** – медиа для онкопациентов,  
их близких и всех, кто находится  
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого  
пузыря



Рак молочной  
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

## Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое