



Современная терапия метастатической BRAF-положительной меланомы

Меланома кожи – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, характеризующаяся непредсказуемым и агрессивным течением. В рамках XI Съезда онкологов России, организованного Ассоциацией онкологов России, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиалом ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и Ярославской областной клинической онкологической больницей при поддержке компании «РОШ», прозвучали доклады ведущих онкологов России, посвященные вопросам применения комбинации таргетных препаратов в терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи.

Движение вперед – сегодня и завтра в лечении BRAF+ метастатической меланомы



Андрей Павлович ПОЛЯКОВ,
доктор медицинских наук, заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Современные подходы к лечению меланомы кожи основаны на знании о молекулярно-генетических механизмах развития данного заболевания. Принципиально важное значение для прогноза и определения тактики ведения пациентов с меланомой имеет выявление мутации гена BRAF. Как известно, у пациентов с мутацией BRAF заболевание характеризуется более агрессивным течением, чем у BRAF-негативных больных. С 2015 г. в первой линии терапии у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF успешно применяют комбинации ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK, в частности вемурафениба и кобиметиниба. Использование в первой линии терапии ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK позволяет внести серьезные коррективы в подходы к лечению BRAF-положительной (BRAF+) метастатической неоперабельной меланомы. По данным исследований, клиническая эффективность комбинации «кобиметиниб + вемурафениб» подтверждена примерно у 90% больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [1].

При этом полный ответ отмечен в 21% случаев, частичный ответ – в 49%, стабилизация заболевания – в 18% случаев. Результаты наблюдений продемонстрировали, что на фоне комбинации «кобиметиниб + вемурафениб» у пациентов частота объективного ответа (ЧОО) достигла 70%, контроль заболевания достигнут в 88% случаев. Лишь у 7% больных зафиксировано прогрессирование заболевания. Большинство нежелательных явлений 3-й и более степени тяжести регистрируются в течение первых 28 дней терапии и, как правило, потом нивелируются [2].

Профиль пациента для назначения двойной комбинации «вемурафениб (Зелбораф®) + кобиметиниб (Котеллик®)» – пациенты с метастатической меланомой BRAF+ любого возраста в общем удовлетворительном состоянии (по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1 балл), с нормальными показателями лактатдегидрогеназы (ЛДГ), средней опухолевой нагрузкой, отсутствием метастазов в головной мозг и печень, со стадией M1a/M1b. Допускается наличие у пациентов аутоиммунных заболеваний.

Итак, комбинированную терапию вемурафенибом и кобиметинибом отличают быстрый старт, быстрое клиническое воздействие и снижение симптоматической нагрузки. Однако даже двойное ингибирование BRAF и MEK не гарантирует полного преодоления резистентности у пациентов с метастатической меланомой BRAF+. Поэтому были продолжены исследования, целью которых было получение комбинации, обеспечивающей не только быстрый ответ на терапию, но и продление длительности ответа. В 2020 г. компания «РОШ» впервые зарегистрировала тройную комбинацию ингибиторов BRAF

и MEK с иммуноонкологическим препаратом – PD-L1-ингибитором атезолизумабом для лечения неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомы кожи.

Преимущества данной комбинации в лечении метастатической или неоперабельной меланомы кожи были продемонстрированы в международном многоцентровом рандомизированном исследовании TRILOGY. Получены данные о том, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе пациентов, получающих тройную комбинацию «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб», превосходит ранее достигнутые значения во всех известных комбинациях и составляет 15,1 месяца. Кроме того, отмечено увеличение длительности ответа в группе тройной комбинированной терапии по сравнению с другими схемами терапии. Так, длительность ответа на комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» увеличилась почти в два раза по сравнению с двойной комбинацией (кобиметиниб + вемурафениб) – 21,0 против 12,6 месяца соответственно [3].

Важно, что тройная комбинация «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» показала наивысшую ЧОО среди иммунотерапевтических схем при минимальном уровне прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания на фоне тройной комбинации составило всего 5,5%, тогда как при приеме монотерапии ниволумабом – 38%, а при комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» – 24%. Показатели ЧОО в группе пациентов, получающих тройную комбинированную терапию, составили 66,3%, что значительно превышает результаты, полученные на фоне лечения комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб», – 58%. Также добавление атезолизумаба к комбинации кобиметиниба и вемурафениба приводило к увеличению показателей частичного ответа практически в два раза по сравнению с другими комбинациями.

Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) в исследовании TRILOGY демонстрирует положительный тренд в группе тройной комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» по сравнению с двойной (кобиметиниб + вемурафениб) – расхождение на уровне 15,7 месяца.

Очевидно, что лечение пациентов с метастатической меланомой требует особого подхода. Среди данной популяции больных отмечается высокая частота отмены терапии с использованием различных схем. Последние данные свидетельствуют, что при использовании тройной комбинации частота отмены терапии в три раза ниже, чем на комбинированной иммунотерапии, и составляет всего 12,6%. Таким образом, тройная комбинация не только обеспечивает более продолжительный ответ на терапию, но и реже приводит к отмене терапии из-за нежелательных явлений.



СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Безусловно, пациентам с меланомой и массивным метастатическим поражением следует назначать терапию, способную обеспечить быстрый и длительный ответ, снижение опухолевой нагрузки и улучшение клинического состояния.

На сегодняшний день после длительных дискуссий специалистов определен профиль пациента для применения тройной комбинации «атезолизумаб (Тецентрик®) + кобиметиниб (Котеллик®) + вемурафениб (Зелбораф®)» в первой линии терапии метастатической меланомы:

- BRAF+ метастатическая меланома;

- ECOG 0–2;
- уровень ЛДГ в норме или повышен;
- стадия M1c/M1d;
- большая опухолевая нагрузка, большое количество метастазов;
- высокая скорость прогрессирования;
- необходимость быстрого и как можно более длительного ответа на терапию.

Таким образом, соблюдая тщательный подбор пациентов под данную комбинацию, можно достичь хорошего эффекта терапии, быстрого и длительного по своей продолжительности.

Трилогия в реальной клинической практике. Первые результаты



Максим Вячеславович ЗИНЬКЕВИЧ,

кандидат медицинских наук, заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

Докладчик рассказал об опыте применения тройной комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» в реальной клинической практике.

Пациентка, 67 лет. В 2015 г. обнаружила у себя рост давно существующего пигментного образования на коже правого бедра. 19 августа 2015 г. по месту жительства в Архангельском клиническом онкологическом диспансере выполнено широкое иссечение образования кожи правого бедра. Установлен диагноз: меланома кожи правого бедра T3bN0M0, IIb стадия. В соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями, пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение. В мае 2019 г. при контрольном обследовании у пациентки выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в регионарных паховых лимфатических узлах справа и солитарного метастаза в мягких тканях правого бедра. 21 июня 2019 г. пациентке выполнено хирургическое лечение – пахово-бедренная лимфаденэктомия (операция Дюкена) справа и удаление солитарного одиночного метастаза в мягких тканях правого бедра. У пациентки была выявлена BRAF-мутация, в связи с чем назначена адъювантная таргетная терапия – дабрафениб + траметиниб.

Через 10 месяцев от начала адъювантной таргетной терапии, в мае 2020 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания. По данным ультразвукового исследования,

обнаружен местный рецидив в области мягких тканей правого бедра, метастазы в печени. В июне при проведении компьютерной томографии (КТ) выявлены метастазы в легких, в медиастинальных лимфатических узлах.

Пациентке была назначена иммунотерапия пембролизумабом. С 17 августа по 28 сентября 2020 г. ей выполнено три введения препарата пембролизумаб с удовлетворительной переносимостью. Эффектом терапии явилось клиническое прогрессирование заболевания, отрицательная динамика. При этом не только увеличились уже имевшиеся очаги, но и появилось множество новых очагов в легких, плевре, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, паранефральной клетчатке. В октябре – декабре 2020 г. был сделан перерыв в лекарственной терапии.

В ноябре 2020 г. пациентка впервые обратилась за помощью в Ленинградский областной клинический онкологический диспансер, поскольку приехала из Архангельска к родным в Санкт-Петербург. Основные жалобы пациентки были обусловлены наличием крупного мягкотканного метастаза мягких тканей правого бедра. Ей были даны рекомендации для продолжения таргетного лечения ингибиторами BRAF и MEK по месту жительства.

Далее 18 ноября 2020 г. после обращения в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина больной произведено паллиативное удаление рецидива опухоли кожи



**ТЕЦЕНТРИК® + КОТЕЛЛИК® (кобиметиниб)
+ ЗЕЛБОРАФ® (вемурафениб)**

РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ

Единственная комбинация таргетной и иммунной терапии, обеспечивающая длительный ответ для пациентов с BRAF+ нерезектабельной или метастатической меланомой в 1-й линии терапии¹



ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами КОТЕЛЛИК® и ЗЕЛБОРАФ® независимо от уровня экспрессии PD-L1

Полная информация о препаратах ТЕЦЕНТРИК®, КОТЕЛЛИК®, ЗЕЛБОРАФ® представлена в инструкциях по медицинскому применению. Чтобы ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению препаратов, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:



ТЕЦЕНТРИК®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html>



КОТЕЛЛИК®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/cotellic.html>



ЗЕЛБОРАФ®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/zelboraf.html>

Если вам требуются распечатанные актуальные инструкции, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкции по указанному вами адресу.

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании (КИ) IMpower133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ OAK монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца. В КИ IMpower110 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMpassion130 комбинированная терапия атезолизумабом и наб-паклитакселом в первой линии терапии PD-L1-позитивных пациентов с нерезектабельным метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5% на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 24,8 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с метастатическим и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMbrave150 комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ MSpire150 комбинированная терапия атезолизумабом, вемурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной метастатической или метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммуно- и таргетной терапии составила 21 месяц.

1. Ralf Gutzmer, Danil Stroyakovskiy, Helen Gogas et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (MSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2020; 395: 1835–44





СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

правого бедра. Пациентка была проконсультирована профессором С.А. Проценко, которая также рекомендовала реиндукцию таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK.

В Ленинградский областной клинический онкологический диспансер пациентка снова обратилась в конце декабря 2020 г. Ее состояние ухудшилось, она самостоятельно не перемещалась, предъявляла жалобы на выраженную слабость, болевой синдром, отек нижней правой конечности. В связи с тяжелым состоянием пациентки 25 декабря 2020 г. принято решение о назначении терапии комбинацией «вемурафениб 1920 мг/сут + кобиметиниб 60 мг/сут».

В первый месяц комбинированного лечения у пациентки развились нежелательные явления (НЯ) 1–3-й степени, прежде всего выраженная кожная токсичность, гипертермия до 39 °С, стоматит. Пациентка самостоятельно редуцировала дозу вемурафениба до 480 мг два раза в сутки (960 мг/сут), при этом выраженность НЯ уменьшилась. С 14 января 2021 г. доза вемурафениба увеличена до 960 мг утром и 720 мг вечером (1680 мг/сут), больная получает симптоматическую терапию. На фоне лечения состояние пациентки стабилизировалось.

В начале февраля 2021 г., через полтора месяца лечения таргетной терапией, состояние пациентки значительно улучшилось по сравнению с прежними данными, полученными в декабре 2020 г. Так, состояние больной по шкале ECOG – 1 (в декабре – 2–3), пациентка самостоятельно перемещалась, приходила на прием, отсутствовали жалобы на болевой синдром, отечность нижних конечностей минимальная. Уровень ЛДГ на фоне проводимой терапии остается в пределах нормы. Пациентка субъективно стала чувствовать себя значительно лучше, хотя некоторая слабость присутствовала. Она стала выполнять домашнюю работу, готовить пищу.

По данным КТ, крупный метастаз в S6 правого легкого практически исчез, визуализируется небольшой очаг в легком S10 справа, уменьшились депозиты в правом надпочечнике, правой почке. В левой почке метастаз не описывается, в печени метастазы уменьшились. По сравнению с данными КТ от октября 2020 г. на фоне назначения комбинированной таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом отмечена стабилизация заболевания.

Таким образом, в данном клиническом случае получен объективный ответ на комбинированную таргетную терапию.

Накопленные данные показывают, что реиндукция таргетной терапии позволяет добиться быстрого ответа на терапию у пациентов, обеспечивает контроль заболевания, улучшает ВБП у пациентов с метастатической меланомой кожи. Однако для увеличения медианы ВБП, длительности терапевтического эффекта у пациентов с метастатической меланомой к комбинации ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK целесообразно добавление иммуноонкологической терапии.

Добавление 5 марта 2021 г. атезолизумаба (Тецентрик®) в дозе 1200 мг/3 недели к комбинации вемурафениба и кобиметиниба не привело к серьезному изменению профиля токсичности, все НЯ манифестировали в начале лечения и хорошо контролировались. При этом пациентка не почувствовала серьезного изменения в самочувствии после первого введения препарата.

При проведении КТ в конце марта 2021 г. отмечена положительная динамика и продолжающийся положительный эффект тройной терапии. Субъективно пациентка стала чувствовать себя значительно лучше (ECOG – 0), она самостоятельно ухаживает за собой, выходит из дома, много гуляет. На сегодняшний день продолжается динамическое наблюдение за состоянием пациентки на фоне проводимой тройной комбинированной терапии.

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует возможности таргетной комбинированной терапии метастатической меланомы. Назначение комбинированной таргетной терапии (вемурафениб + кобиметиниб) пациентке 67 лет с метастатической меланомой привело к значительной положительной динамике субъективного ответа через полтора месяца лечения. С первых недель терапии наблюдалась стабилизация состояния пациентки. Кроме того, комбинированная таргетная терапия показала удовлетворительный профиль переносимости. А интенсификация терапии до тройной комбинации «вемурафениб (Зелбораф®) + кобиметиниб (Котеллик®) + атезолизумаб (Тецентрик®)» не показала значимого изменения профиля токсичности. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. McArthur G.A. Data presented at 2019 Society for Melanoma Research Congress. November 20–23, 2019. Salt Lake City, USA.
2. Dreno B., Ribas A., Larkin J. et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. № 5. P. 1137–1144.
3. 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. № 10240. P. 1835–1844.