

ПЕМБРОЛИЗУМАБ

В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

В настоящее время в России появляются лекарственные препараты нового класса – модуляторы иммунологического синапса (МИС), наиболее эффективными среди которых являются блокаторы PD-1. Пембролизумаб – эффективный противоопухолевый препарат, моноклональное антитело, которое блокирует сигнальную молекулу PD1 на цитотоксическом лимфоците, подавляющую противоопухолевый иммунный ответ. Пембролизумаб может успешно применяться в первой и последующих линиях терапии метастатической меланомы кожи вне зависимости от наличия активирующих мутаций в гене BRAF и других молекулярных маркеров. Рекомендуемый режим применения в настоящее время – 2 мг/кг внутривенно каждые 3 недели длительно до развития непереносимости или явного прогрессирования заболевания. В настоящем обзоре систематизированы сведения об эффективности и безопасности применения пембролизумаба у больных метастатической меланомой, приведенные в разнообразных клинических исследованиях и ретроспективных наблюдениях.

Ключевые слова: метастатическая меланوما, иммуноонкология, пембролизумаб, блокаторы PD-1.

I.V. SAMOILENKO, PhD in medicine, L.V. DEMIDOV, MD, Prof.
Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
PEMBROLIZUMAB IN THE TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA

Currently in Russia drugs a new class - immunological synapse modulators (ISM) – appear, the most effective among which are PD-1 blockers. Pembrolizumab is an effective antineoplastic drug, which is a monoclonal antibody blocking the PD-1 signaling molecule on cytotoxic lymphocytes, inhibiting the immune response. Pembrolizumab can be used successfully in the first and subsequent lines of treatment of metastatic melanoma regardless of the presence of activating mutations in the BRAF gene and other molecular markers. Recommended mode of application at the present time is 2 mg/kg intravenously every 3 weeks long before the development of intolerance or overt disease progression. In the present review information is systemized on the effectiveness and safety of using pembrolizumab in patients with metastatic melanoma, is given in a variety of clinical trials and retrospective observations.

Keywords: metastatic melanoma, immunology, pembrolizumab, PD-1 blockers.

ВВЕДЕНИЕ: ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ – РЕВОЛЮЦИЯ В ОНКОЛОГИИ

Мировые революционные открытия и достижения в лечении злокачественных опухолей постепенно проникают в Россию. 2016 г. и начало 2017 г. в Российской Федерации ознаменовались регистрацией и появлением на фармацевтическом рынке долгожданных противоопухолевых лекарственных препаратов нового класса – модуляторов иммунологического синапса (или блокаторов иммунных чекпойнтов, или просто иммуноонкологических лекарственных препаратов). Новости об их чудесном противоопухолевом действии, сообщаемые широкой аудитории, способствовали росту спроса, который часто опережал возможности не только лечебных учреждений, но и аптечных сетей по удовлетворению потребностей нуждающихся в них пациентов.

Модуляторы иммунного синапса (МИС) представляют собой потенциально чрезвычайно многочисленную группу лекарственных препаратов, которые только лишь недавно начали применяться в клинической практике, и, по всей видимости, их дальнейшая разработка, а также синтез новых членов этого семейства лекарств – вопрос ближайшего времени.

Особенностью этих лекарственных средств можно назвать широкий, почти универсальный, спектр противоопухолевого действия, возможность комбинирования

между собой и низкую токсичность. Но самой главной особенностью, безусловно, стало получение длительно-стойкого противоопухолевого ответа на лечение. Сам сценарий развития противоопухолевого иммунного ответа может быть весьма необычным, что даже потребовало введения новых критериев оценки ответа на лечение (так называемых иммунозависимых критериев оценки), которые подробно описаны в литературе [1, 2] и все шире применяются в дополнение к стандартным и привычным для врачей-онкологов критериям RECIST [3] или ВОЗ [4, 5].

В настоящее время в мире (США, Европейский союз, Россия) зарегистрировано несколько препаратов из этого класса (табл. 1).

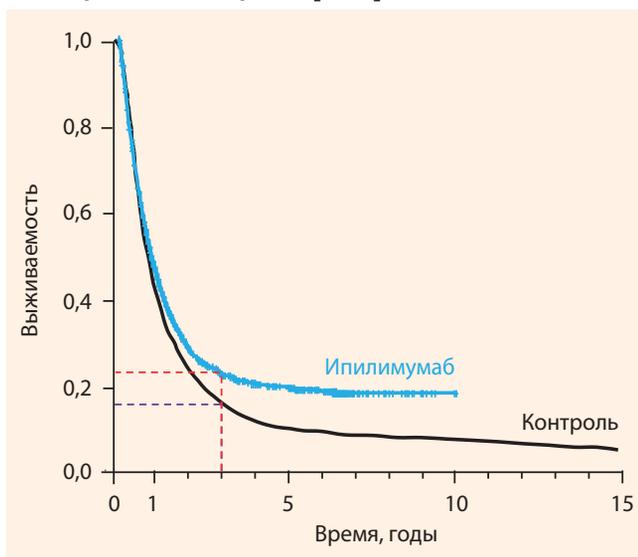
Особое значение иммуноонкологические лекарственные препараты приобрели в терапии метастатической меланомы кожи – заболевания, при котором ни один из способов лечения достоверно не продлевал жизнь вплоть до появления результатов исследования MDX010-20. В этом исследовании было впервые продемонстрировано увеличение общей выживаемости у больных меланомой кожи [6]. Удивительнее всего было то, что продления жизни удалось добиться не при помощи нового цитостатика, а при использовании моноклонального антитела, модулирующего противоопухолевый иммунный ответ, доказательств существования которого многочисленные скептики требовали многие десятки лет.

Таблица 1. Иммуноонкологические лекарственные препараты, применяемые при злокачественных новообразованиях

Препарат	Год одобрения FDA (США)	Меланома	Немелкоклеточный рак легкого	Почечно-клеточный рак	Плоскоклеточный рак головы и шеи	Рак мочевого пузыря	Лимфома Ходжкина	Карцинома Меркеля
Ипилимумаб (BMS)	2011	+						
Пембролизумаб (MSD)	2014	+	+		(+)	(+)	(+)	
Ниволумаб (BMS)	2014	+	+	+	(+)	(+)	(+)	
Атезолизумаб (Roche)	2016		(+)			(+)		
Авелумаб (Pfizer)	2017							(+)

Примечание. Зеленым цветом выделены лекарственные препараты-блокаторы рецептора PD1. Оранжевым цветом выделены лекарственные препараты-блокаторы рецептора CTLA4. Знак «+» означает регистрацию в России (и в США) по данному показанию. Знак «(+» означает, что данное показание зарегистрировано в США, но не в России на момент подготовки публикации. В мае 2017 г. также в США пембролизумаб был одобрен для опухолей различных локализаций с высокой микросателлитной нестабильностью в опухоли.

Хорошо известно разнообразие клинической картины метастатической меланомы кожи, которая может протекать в разнообразных формах – от молниеносно развивающегося заболевания с поражением множества органов, быстрым ухудшением общего состояния и наступлением неминуемого летального исхода до вялотекущего торпидного заболевания с волнообразным появлением новых метастатических узлов, их медленным ростом (иногда подвергаемых хирургическому удалению или самостоятельно регрессирующих), при этом большинство случаев – это промежуточные между этими крайностями варианты [7]. Для статистического описания течения заболевания часто используют показатель медианы общей выживаемости, соответствующий периоду времени, который переживают половина пациентов, находящихся под наблюдением. В эру до появления новых лекарственных препаратов (МИС и ингибиторов BRAF/MEK) этот показатель не превышал 6–12 мес.

Рисунок 1. Влияние ипилимумаба на общую выживаемость больных с метастатической меланомой в сравнении с историческим контролем [8, 11]

[8–10], тем не менее существовала небольшая когорта пациентов (от 6 до 15%), которые могли пережить 10 лет и более [8].

Имеющиеся в настоящее время данные демонстрируют отчетливое влияние первого МИС ипилимумаба на долгосрочные результаты лечения, он смог увеличить долю пациентов, которые могут пережить более 3 лет, до 22% и долю тех, кто может пережить более 7 лет, до 17% (рис. 1) [11].

Представители следующего поколения МИС – блокаторы рецептора PD1 – оказались еще более эффективными и, судя по данным последних исследований, претендуют на титул наиболее эффективных лекарственных препаратов для лечения метастатической меланомы [12].

ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ, ОТЛИЧНЫЕ ОТ ЦИТОСТАТИКОВ

Для того чтобы представлять особенности развития противоопухолевого ответа и некоторые особенности нежелательных явлений, кратко изложим предполагаемый механизм действия, который в зарубежной и русскоязычной литературе ранее был многократно описан [2, 13–16].

Опухолевые антигены, захваченные и переработанные резидентными дендритными клетками в регионарных лимфатических узлах в специальном микроокружении, должны быть представлены наивным (ранее не встречавшимся с антигеном) Т-лимфоцитам. Обученные цитотоксические лимфоциты должны находить и уничтожать клетки, содержащие антиген. Введение блокаторов некоторых регуляторных молекул (например, CTLA4) позволяет устранить так называемое «негативное обучение» или формирование иммунной толерантности (элиминацию лимфоцитов, имеющих наиболее аффинный к опухолевому антигену Т-клеточный рецептор, TCR). Некоторые здоровые ткани и многие опухоли могут также экспрессировать лиганды к рецепторам лимфоцита PD1, активация которого приводит к анергии и апоптозу уже обученного лимфоцита, достигшего своей мишени. Блокирование молекул PD1 на лимфоцитах или лигандов к PD1 на опухолевых клетках позволяет сохранить и вос-

становить активность лимфоцитов в опухоли и добиться противоопухолевого эффекта [17].

В настоящем обзоре мы рассмотрим вопросы эффективности и безопасности применения блокатора PD1 пембролизумаба у больных метастатической меланомой.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕМБРОЛИЗУМАБА ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов G4 (IgG4), изотип каппа, направленное против рецептора запрограммированной клеточной смерти – 1 (PD-1) и предназначенное для непосредственного блокирования взаимодействия между рецептором PD-1 и его лигандами – PD-L1 и PD-L2 [18].

Путем ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует пул специфических к опухоли цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и реактивирует противоопухолевый иммунитет (рис. 2) [18].

Эффективность данного препарата была изучена в нескольких исследованиях, и, пожалуй, пока это единствен-

ный препарат, который получил одобрение регуляторных органов США и регистрацию по результатам нерандомизированного исследования I фазы (KEYNOTE-001) в статусе «прорывного» препарата. Это произошло в сентябре 2014 г.

В исследовании KEYNOTE-001 решалось сразу несколько задач: оценка переносимости, подбор оптимального режима дозирования и оценка эффективности терапии у различных подгрупп больных.

Исследование KEYNOTE-001 включало в себя когорту эскалации дозы (группа А) и несколько когорт расширения (группа В, С, D и F). Дизайн каждой когорты кратко описан в таблице 2. По данным, полученным для группы В2, пембролизумаб был зарегистрирован для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов, заболевание которых прогрессировало после применения ипилимумаба (стандарта лечения на тот период времени) и, в случае наличия мутации в гене *BRAF V600*, после лечения ингибитором BRAF. Данные в группах В1 и D подтверждают результаты группы В2.

Частота объективных ответов на лечение (ЧОО, первичная конечная точка) для групп В1, В2 и D приведена в таблице 3 при уровнях дозы 2 мг/кг и 10 мг/кг каждые 3 недели.

Рисунок 2. Представления о генерации противоопухолевого иммунного ответа: по Ott P.A. et al. с изменениями [18]

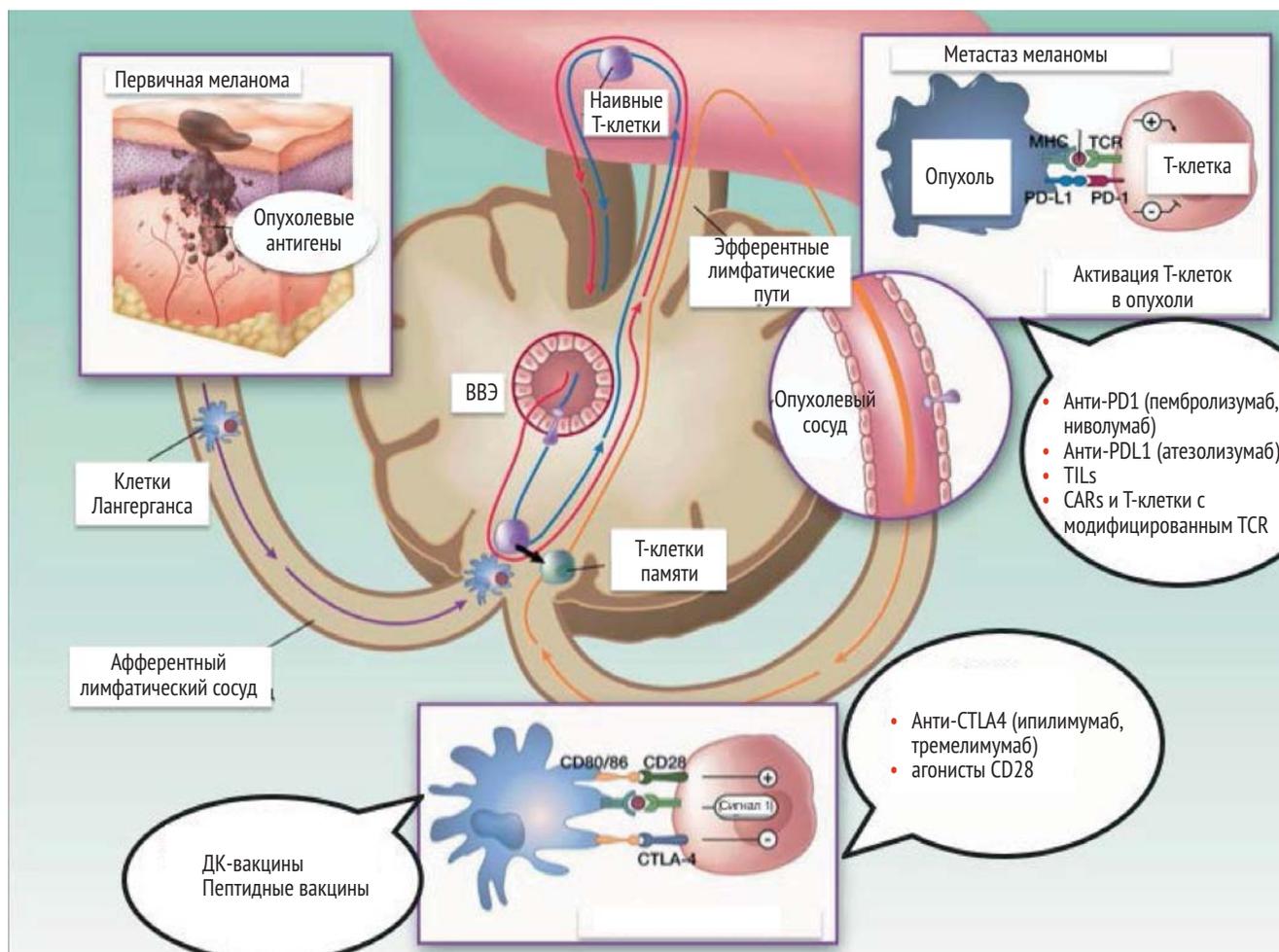


Таблица 2. Дизайн исследования KEYNOTE-001

Название группы	Описание	Доза	Число больных
A	Эскалация дозы при солидных опухолях	1, 3 и 10 мг каждые 2 недели	10
A1	Подтверждение дозы при солидных опухолях	10 мг/кг каждые 2 недели	7
A2	Титрация дозы у пациента	0,005 мг/кг – 10 мг/кг	13
B1	Эффективность и безопасность у больных, получавших ипилимумаб и не получавших ипилимумаб	2 мг/кг каждые 3 недели 10 мг/кг каждые 2 недели и каждые 3 недели	135
B2	Эффективность и безопасность у больных, резистентных к терапии ипилимумабом (рандомизация 1:1)	2 мг/кг каждые 3 недели 10 мг/кг каждые 3 недели	173
B3	Эффективность и безопасность у больных, получавших или резистентных к ипилимумабу и не получавших ипилимумаб (рандомизация 1:1)	10 мг/кг каждые 2 недели 10 мг/кг каждые 3 недели	248
C	Эффективность и безопасность при НМРЛ	10 мг/кг каждые 3 недели	38
D	Эффективность и безопасность у больных, не получавших терапию ипилимумабом (рандомизация 1:1)	2 мг/кг каждые 3 недели 10 мг/кг каждые 3 недели	103
F	Эффективность и безопасность при НМРЛ, позитивном по экспрессии PDL1 (рандомизация 1:1)	10 мг/кг каждые 2 недели 10 мг/кг каждые 3 недели	243

Первичной конечной точкой эффективности для группы B2 была общая частота ответа на лечение (ЧОО), которая оценивалась по критериям RECIST v. 1.1 (независимая центральная оценка радиологических снимков + объективные клинические данные, оцениваемые независимым онкологом). В данной группе 173 больных меланомой, резистентной к терапии ипилимумабом, были рандомизированы либо в подгруппу пембролизумаба 2 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 недели (n = 89), либо в подгруппу 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 недели (n = 84). Общая частота ответов на лечение, продолжительность ответа и частота нежелательных явлений были одинаковыми между двумя дозовыми подгруппами. Частота объективных ответов составляла 23,6% для дозы 2 мг/кг и 23,8% для дозы 10 мг/кг (табл. 3). Время до наступления ответа на лечение (среднее ± стандартное отклонение) составляло 15 ± 7 недель для дозы 2 мг/кг и 12 ± 2 недели для дозы 10 мг/кг. Показатель длительности ответа на лечение был от 6+ до 37+ недель для дозы 2 мг/кг и от 8+ до 37+ для дозы 10 мг/кг, при этом медиана продолжительности ответа не была достигнута в обеих подгруппах [19].

Обновленные сведения, опубликованные Antoni Ribas и соавторами [20] в 2016 г., которые включали в себя анализ данных всех пациентов, включенных в исследование (n = 655), оказались даже более оптимистичными. Частота объективных ответов (RECIST v1.1), подтвержденная данными центрального пересмотра радиологических снимков, составила 33% (95% ДИ 30–37%, n = 194), при этом полный ответ на лечение отмечался у 8% больных (95% ДИ 6–11%, n = 48), а частота достижения контроля над заболеванием составила 51% (95% ДИ 47–55%, n =

298). Приблизительно такая же частота ответов на лечение была и при использовании иммунозависимых критериев ответа на лечение (40% [95% ДИ 36–44%], n = 260). Большинство подгрупповых анализов показало минимальные различия в частоте объективного ответа, 95% ДИ пересекались с таковыми для общей популяции. Меньший средний размер опухоли перед началом исследования был связан с более высокой частотой объективного ответа. Существенных различий в противоопухолевой активности при разных уровнях доз в рандомизированных когортах не было. Среди 304 пациентов, получавших ранее ипилимумаб, частота объективного ответа составила 29% (95% ДИ 24–34%, n = 87). Среди 277 пациентов, которые ранее не получали ипилимумаб, частота объективного ответа составила 39% (95% ДИ 33–45%, n = 107). У 133 больных, которые получали пембролизумаб в первой линии, при цен-

тральном пересмотре частота подтвержденных объективных ответов на RECIST v1.1 составила 45% (95% ДИ 36–54%, n = 60), частота полных ответов – 14% (95% ДИ 8–21%, n = 18), а частота контроля заболевания – 61% (95% ДИ 52–69%, n = 81). При использовании иммунозависимых критериев ответа на лечение и оценке исследователем частота ответа составляла 50% (95% ДИ 42–58%, n = 76). Среди пациентов, не получавших ранее лечения по поводу метастатической меланомы и наличием мутации в гене *BRAF* в опухоли V600, частота объективного ответа составила 50% (95% ДИ 28–77%, n = 11); у пациентов с метастатической меланомой и *BRAF* V600 дикого типа частота объективных ответов составила 45% (95% ДИ 35–55%, n = 49) [20]. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 месяца (95% ДИ 3–6 месяцев) в общей популяции пациентов и 14 месяцев (95% ДИ 7–17 месяцев) у пациентов, не получавших ранее противо-

Таблица 3. Частота объективных ответов в различных подгруппах пембролизумаба [19]

Группа	Частота объективных ответов, % (95% ДИ)	
	Пембролизумаб 2 мг/кг каждые 3 недели	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели
B1	41% (21%, 64%)	29% (17%, 42%)
B2	24% (15%, 34%)	24% (15%, 34%)
D	33% (21%, 48%)	37% (24%, 51%)
Объединенный анализ (B1+B2+D)	29% (22%, 37%)	29% (22%, 36%)

опухолевого лечения по поводу метастатической меланомы. Одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 35% (95% ДИ 31–39%) в общей популяции и 52% (95% ДИ от 44% до 60%) у пациентов, не получавших ранее противоопухолевого лечения. В общей популяции медиана общей выживаемости составила 23 месяца (95% ДИ 20–29 месяцев), а однолетняя и двухлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 66% (95% ДИ 62–69%) и 49% (95% CI, 44–53%) соответственно. У больных, получавших пембролизумаб в первой линии терапии, медиана общей выживаемости составила 31 месяц (95% ДИ от 24 мес., верхний предел не достигнут), при этом однолетняя и двухлетняя общая выживаемость составила 73% (95% ДИ 65–79%) и 60% (95% ДИ 51–68%) соответственно. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были численно одинаковыми независимо от предшествующего лечения ипилимумабом.

И тогда же, в 2016 г., Caroline Robert были представлены результаты трехлетней общей выживаемости пациентов, принимавших участие в этом исследовании (табл. 4). По состоянию на 18 сентября 2015 г. (анализ базы данных) средняя продолжительность наблюдения составила 32 мес. (диапазон 24–46), при этом 358 (55%) пациентов умерли. Трехлетняя общая выживаемость составляла 40%, а медиана общей выживаемости – 23,8 мес. (95% ДИ 20,2–29,0) [21]. В подгруппе пациентов, получавших пембролизумаб в первой линии, трехлетняя общая выживаемость достигла 45% [21]. Медиана длительности ответа на лечение не была достигнута, при этом у 57% пациентов, у которых удалось добиться ответа на лечение, он длился более 3 лет [21].

Однако позитивные результаты, полученные в KEYNOTE-001, должны быть интерпретированы с осторожностью, поскольку это исследование хотя и включало большое число пациентов, но не имело группы сравнения. В связи с этим практически одновременно были спланированы и запущены два исследования II и III фазы, в которых изучалась эффективность и переносимость пембролизумаба по сравнению с химиотерапией (KEYNOTE-002) и ипилимумабом (KEYNOTE-006).

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ПРЕВОСХОДИТ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИЮ

В исследовании KEYNOTE-002 в период с 2012 по 2013 г. участвовало 540 пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне терапии ипилимумабом и ингибиторами BRAF/MEK (в случае наличия мутации в гене *BRAF*). В этом исследовании 180 пациентов были рандомизированы в группу пембролизумаба 2 мг/кг каждые 3 недели, 181 – в группу пембролизумаба 10 мг/кг каждые 3 недели и 179 – в группу химиотерапии. После наступления 410 случаев прогрессирования выживаемость без прогрессирования была лучше у пациентов, получавших пембролизумаб 2 мг/кг (ОР 0,57, 95% ДИ 0,45–0,73, $p < 0,0001$) или пембролизумаб 10 мг/кг (0,50, 95% ДИ 0,39–0,64, $p < 0,0001$), по сравнению с теми, кому была назначена химиотерапия. Шестимесячная выживаемость без прогрессирования составила 34% (95% ДИ 27–41) в группе 2 мг/кг пембролизумаба, 38% (31–45) в группе 10 мг/кг и 16% (10–22) в группе химиотерапии (табл. 5).

В 2016 г. были доложены окончательные результаты этого исследования, включая данные по общей выживаемости. Первичная конечная точка считалась бы достигнутой в том случае, если бы любая из групп терапии пембролизумабом имела отличия от группы химиотерапии в отношении общей выживаемости при уровне $P < 0,01$. Двухлетняя общая выживаемость составила 38,2%, 35,9% и 29,7% соответственно в группах пембролизумаба 10 мг/кг, пембролизумаба 2 мг/кг и химиотерапии. Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба 10 мг/кг составила 14,7 мес. (95% ДИ от 11,3 до 19,5 мес., $P = 0,1173$ при сравнении с химиотерапией), в группе пембролизумаба 2 мг/кг составила 13,4 мес. (95% ДИ от 11,0 до 16,4 мес. $P = 0,0106$ при сравнении с химиотерапией), а в группе химиотерапии – 11,0 мес. (95% ДИ от 8,9 до 13,8 мес.). Таким образом, формально ни одна из групп пембролизумаба не имела статистических

Таблица 4. Трехлетняя общая выживаемость больных метастатической меланомой, получавших пембролизумаб в исследовании KEYNOTE-001 [21]

Подгруппа	N	Медиана ОВ (95% CI), мес.	2-годичная ОВ, %	3-годичная ОВ, %
Пембролизумаб 2 мг каждые 3 недели	162	23,5 (18,3–35,0)	49	38
Пембролизумаб 10 мг каждые 3 недели	313	22,9 (18,5–31,1)	49	39
Пембролизумаб 10 мг каждые 2 недели	180	25,9 (18,9–41,8)	52	43
Ранее получавшие ипилимумаб	342	20,0 (17,8–27,1)	46	41
Не получавшие ранее ипилимумаб	313	28,8 (23,1–32,2)	54	41
Не получавшие никакого лечения	149	32,0 (27,1–NR)	60	45

Таблица 5. Выживаемость без прогрессирования у больных метастатической меланомой в двух группах больных по данным исследования KEYNOTE-002 [22]

	Пембролизумаб 2 мг/кг	Пембролизумаб 10 мг/кг	Химиотерапия
6-мес. ВБП, % (95% ДИ)	34% (27–41)	38% (31–45)	16% (10–22)
9-мес. ВБП, %	24%	29%	8%
Частота ответов на лечение, %	21	25	2

отличий от группы химиотерапии. Авторы объясняют негативный результат исследования тем, что в нем допускался переход пациентов после прогрессирования на химиотерапии в группы пембролизумаба. Из 179 пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, 93 пациента (52%) после прогрессирования были переведены на лечение пембролизумабом. В случае исключения из анализа пациентов, перешедших из группы ХТ в группу пембролизумаба, отличия между группами становились достоверными. Поскольку этот дополнительный анализ не был исходно запланирован, его результат нельзя считать положительным. Авторы приходят к выводу, что формально негативный результат обусловлен большой долей пациентов, перешедших в группу пембролизумаба после прогрессирования на химиотерапии, и строгим статистическим дизайном (пороговое значение P установлено на уровне 0,01). Поскольку пембролизумаб демонстрирует убедительное преимущество перед ХТ в лечении метастатической меланомы в отношении выживаемости без прогрессирования и длительности ответов на лечение, этому препарату должно быть отдано неоспоримое предпочтение в условиях реальной клинической практики [23].

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ПРЕВОСХОДИТ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ИПИЛИМУМАБ

В исследовании KEYNOTE-006 в период с 2013 по 2014 г. участвовало 834 пациента. Основными критериями включения были гистологически подтвержденная меланома кожи III или IV стадии с мутацией *BRAF V600*; предшествующая терапия ингибиторами BRAF не требовалась для пациентов с нормальными уровнями лактатдегидрогеназы и без клинически значимых симптомов, связанных с опухолью и быстрым прогрессированием заболевания. В исследование не включали больных, которые ранее получали терапию ингибиторами CTLA-4, PD-1 или PD-L1, а также пациентов с меланомой хориоидеи, активными метастазами в головном мозге или серьезными аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. Допускалось не более 1 линии предшествующего лечения.

KEYNOTE-006 представляло собой рандомизированное контролируемое исследование 3-й фазы, в котором пациентам случайным образом в соотношении 1:1:1 назначали либо пембролизумаб (в дозе 10 мг/кг массы тела) каждые 2 недели или каждые 3 недели, или 4 дозы ипилимумаба (3 мг/кг) каждые 3 недели. Первичными конечными точками

были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость [24].

Лечение больных могло быть продолжено по прежней схеме после прогрессирования, зафиксированного по радиологическим исследованиям, в случае, если состояние пациентов, по мнению врача-исследователя, оставалось клинически стабильным.

Последние данные, представленные летом 2016 г. Jacob Schachter, были получены после анализа базы данных от декабря 2015 г., при этом медиана периода наблюдения составила 22,9 мес., и было зафиксировано 383 летальных исхода. Пембролизумаб превосходил ипилимумаб в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты ответов на лечение (табл. 6). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп пембролизумаба по сравнению с 16,0 мес. в группе ипилимумаба. Двухлетняя общая выживаемость составила 55% в группе пембролизумаба и 43% в группе ипилимумаба соответственно, при этом кривые выживаемости Каплана – Мейера имели сглаженный вид примерно через 20 мес. во всех трех группах. Также было показано, что ~ 70% ответивших на лечение пациентов имеют ответ продолжительностью ≥ 72 нед. (табл. 7), что является еще одним свидетельством в пользу возможности длительного и стойкого ответа на лечение на фоне иммунотерапии в сравнении с кратковременными ответами на фоне химиотерапии и – во многих случаях – таргетной терапии.

Следует отметить, что в исследовании KEYNOTE-006 были использованы более высокие дозы пембролизумаба (10 мг/кг), чем те, которые имеют регистрацию в насто-

Таблица 6. Эффективность пембролизумаба в сравнении с ипилимумабом [25]

	Пембролизумаб 10 мг каждые 2 недели, n = 279	Пембролизумаб 10 мг каждые 3 недели, n = 277	Ипилимумаб, n = 278
Общая выживаемость (ОВ)			
Медиана, мес.	Не достигнута	Не достигнута	16,0
Двухлетняя ОВ, %	55,1	55,3	43,0
Отношение рисков ^a 95% (ДИ)	0,68 (0,53–0,87), P = 0,0008	0,68 (0,53–0,86), P = 0,0008	-
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			
Медиана, мес.	5,6	4,1	2,8
Двухлетняя ВБП, %	31,2	27,8	13,5
Отношение рисков, 95% (ДИ)	0,61 (0,50–0,75), P < 0,0001 ^a	0,61 (0,50–0,75), P < 0,0001 ^a	-
Частота ответов на лечение	36,9 P < 0,0001 ^{a, б}	36,1 P < 0,0001 ^{a, б}	13,3
Доля больных, ответивших на лечение, у которых не было отмечено прогрессирования, %	72,8	69,0	75,7

a – по сравнению с ипилимумабом, б – численное (номинальное) сравнение.

Таблица 7. KEYNOTE-006: продолжительность ответов [25]

	Ответ на лечение более 1 года, %	Ответ на лечение более 18 мес., %	Медиана длительности ответа, мес. (диапазон)	Кол-во ответивших на терапию, п	Продолжающийся ответ, %
Пембролизумаб каждые 2 недели	74,5	70,6	НД (1,8-22,8+)	103	67
Пембролизумаб каждые 3 недели	79,0	67,6	НД (2,0-22,8+)	100	60
Ипилимумаб	79,3	70	НД (1,1-23,8+)	37	62

ящее время. Это было связано с тем, что при планировании исследования KEYNOTE-006 были выбраны максимально переносимые дозы, изученные в ранних когортах KEYNOTE-001, в то время как сведения об эквивалентности дозовых режимов 2 мг/кг и 10 мг/кг из более поздних когорт оказались доступны тогда, когда набор в исследование KEYNOTE-006 был уже начат. В связи с этим практикующим онкологам предлагается считать, что данные, полученные в KEYNOTE-006 для режимов 10 мг/кг, могут быть экстраполированы на режимы 2 мг/кг.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ И ДРУГИЕ АНТИ-PD1-ПРЕПАРАТЫ

До настоящего времени не проводилось прямых сравнительных исследований эффективности пембролизумаба и других анти-PD1-препаратов (табл. 1). На сегодняшний день в России зарегистрирован еще один лекарственный препарат с аналогичным механизмом действия – ниволумаб. Он также показал свою эффективность в клинических исследованиях, и недавно представленные данные по одноступенчатой и двухступенчатой общей выживаемости из исследования 3-й фазы CheckMate-067 (74% и 59% соответственно [12]) нумерически выглядят сопоставимыми с теми, что были получены в нерандомизированном исследовании первой фазы KEYNOTE-001 (74% и 60% в подгруппе нелеченных ранее пациентов соответственно [21]) и рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-006. Сведения о пятилетней общей выживаемости, полученные в исследовании I, фазы ниволумаба, немногим меньше – 35% [26], что позволяет ожидать сопоставимые результаты и для пембролизумаба при увеличении периода наблюдения (с учетом данных о трехлетней общей выживаемости на уровне 40% в общей популяции [21]).

ПЕМБРОЛИЗУМАБ И ИНГИБИТОРЫ BRAF/MEK

Ингибиторы BRAF/MEK стали тем классом препаратов, который в 2012 г. изменил представления о возможностях терапии метастатической меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF V600*. Высокая частота ответов на лечение, быстрое облегчение симптомов и стремительное улучшение качества жизни у пациентов, едва начинающих прием препарата, – все это позволило ввести новый термин «синдром Лазаря» [27]. Свое название синдром получил в честь библейского персонажа, воскресшего Иисусом Христом

на четвертые сутки после смерти (Ин. 11:1-45). И напротив, медленно развивающийся ответ на лечение, меньшая частота объективных ответов на терапию – черты, характерные для иммунотерапии. Принимая во внимание, что приблизительно у 55–65% больных метастатической меланомой в опухоли определяется мутация в гене *BRAF V600* [28], назначение терапии, направленной на прерывание гиперактивированного сигнального пути MAPK, может быть патогенетически обоснованным.

Основной проблемой, с которой сталкиваются пациенты, получающие ингибиторы BRAF, становится приобретенная резистентность: у половины больных прогрессирование наступает приблизительно в течение первых 7 месяцев после начала лечения ингибиторами BRAF в монотерапии [29, 30] и 11–12 месяцев при комбинированном лечении ингибиторами BRAF и MEK [31–33]. В связи с этим применение МИС вместо, вместе или последовательно у больных с мутацией в гене *BRAF V600* может показаться чрезвычайно перспективной темой для клинических исследований. Исследования, изучающие комбинацию блокаторов PD1 и ингибиторов BRAF/MEK или их оптимальную последовательность, в настоящее время еще находятся в стадии набора пациентов, и даже предварительные результаты их недоступны. До недавнего времени также не было крупных исследований, посвященных терапии МИС у больных с наличием *BRAF*-мутации в опухоли. Подгрупповые анализы, проведенные в исследованиях KEYNOTE-001, KEYNOTE-006, демонстрировали несколько худшую эффективность пембролизумаба в подгруппе пациентов с мутацией в гене *BRAF*, но всякий раз (в большей части случаев по причине недостаточной мощности исследования) эти различия не достигали статистической значимости (рис. 3, 4) [20, 24].

Пембролизумаб реактивирует пул специфических к опухоли цитотоксических T-лимфоцитов в микроокружении опухоли и реактивирует противоопухолевый иммунитет

На рис. 4 представлен подгрупповой анализ в исследовании KEYNOTE-006. У пациентов с мутацией в гене *BRAF* общая выживаемость (рис. 4, нижний график) ни в одной из подгрупп с *BRAF*-мутацией ни в одном из дозовых режимов статистически не лучше, чем в группе ипилимумаба.

Выживаемость без прогрессирования лучше в том случае, если ранее пациенты не получали ингибиторы BRAF. С учетом малого числа пациентов с мутацией BRAF в опухоли и малого числа событий сделать выводы о том, что BRAF-мутация является негативным предиктивным маркером ответа на лечение, выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости, не представляется возможным. Желтыми квадратами отмечен дозовый режим 10 мг/кг каждые 3 недели, синими – 10 мг/кг каждые 2 недели [24].

В апреле 2017 г. были представлены результаты применения блокаторов PD1 в субпопуляции пациентов с BRAF-мутацией (в рамках исследования CheckMate – 067) [12]. В данном исследовании было показано, что двухлетняя общая выживаемость у больных с BRAF-мутацией, которые в первой линии лечения получали блокатор PD1, оказалась на уровне 62% [12], а это численно превышает показатели, полученные в исследованиях с комбинированной таргетной терапией (рис. 3) [31–33]. Безусловно, эти данные могут стать еще одним аргументом для использования блокаторов PD1 в качестве первой линии терапии метастатической меланомы вне зависимости от статуса мутации в гене BRAF.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ В РАЗЛИЧНЫХ ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Благодаря достижениям современной фармакологии к настоящему времени у практикующего онколога появилась (пусть во многом и теоретическая в условиях нашей страны) возможность выбора лекарственной терапии метастатической меланомы. Данные, которые получены в результате хорошо организованных контролируемых рандомизированных исследований, надо уметь правильно перенести в свою реальную клиническую практику, сопоставив изучаемые в исследовании популяции больных с тем конкретным пациентом, который сегодня пришел на прием. Уместно вспомнить выражение классика отечественной медицинской школы Сергея Петровича Боткина, который, указывая на то, что болезнь у каждого пациента имеет свои, присущие только данному пациенту особенности, говорил: «У Иванова – иванит, а у Петрова – петрит». В полной мере справедливость этой истины можно проследить и у пациентов с метастатической меланомой.

Хорошо известны прогностические факторы, которые особым образом собираются и анализируются в исследо-

Рисунок 3. Подгрупповой анализ в исследовании KEYNOTE-001: у пациентов с мутацией в гене BRAF вероятность наступления объективного ответа (вертикальная пунктирная линия) ниже (точка находится левее пунктира), чем при немутированном типе гена BRAF (точка находится правее линии), хотя различия между двумя субпопуляциями не являются достоверными [20]

Признак	Есть ответ на лечение (число больных)	Число больных в группе	% (95% ДИ)	В пользу отсутствия ответа на лечение	В пользу развития ответа на лечение
BRAF					
Нет мутации в позиции V600	157	442	35,5 (31,1–40,2)		
Мутации в позиции V600	35	133	26,3 (19,1–34,7)		

Рисунок 4. Подгрупповой анализ в исследовании KEYNOTE-006

Признак	Есть прогрессирование/число больных в группе	В пользу пембролизумаба ←	В пользу ипилимумаба →	ОР (95% ДИ)
BRAF-статус				
Дикий тип	213/347			0,58 (0,44–0,76)
Мутация в гене, терапия iBRAF в анамнезе	208/348			0,57 (0,43–0,75)
Мутация в гене, терапия iBRAF в анамнезе	65/95			0,58 (0,34–0,97)
Мутация в гене, не было терапии iBRAF в анамнезе	71/96			0,87 (0,53–1,40)
Мутация в гене, не было терапии iBRAF в анамнезе	64/110			0,54 (0,32–0,91)
Мутация в гене, не было терапии iBRAF в анамнезе	65/108			0,44 (0,26–0,75)
Признак	Число умерших/число больных в группе	В пользу пембролизумаба ←	В пользу ипилимумаба →	ОР (95% ДИ)
BRAF-статус				
Дикий тип	132/347			0,57 (0,40–0,80)
Мутация в гене, терапия iBRAF в анамнезе	138/348			0,66 (0,47–0,92)
Мутация в гене, терапия iBRAF в анамнезе	42/95			0,67 (0,36–1,25)
Мутация в гене, терапия iBRAF в анамнезе	43/96			0,84 (0,46–1,54)
Мутация в гене, не было терапии iBRAF в анамнезе	22/110			0,71 (0,27–1,88)
Мутация в гене, не было терапии iBRAF в анамнезе	22/108			0,71 (0,30–1,67)

ваниях: гистологический тип меланомы (кожа, слизистые оболочки, хориоидея), генетические особенности (мутация в гене *BRAF*, *CKIT*, мутационная нагрузка, другие мутации), локализация метастазов (как правило, наличие или отсутствие метастазов в головном мозге, наличие висцеральных метастазов, только мягкотканые и кожные метастазы и т. д.), распространенность болезни (сумма диаметров таргетных очагов), уровень ЛДГ, экспрессия молекулярных маркеров в опухоли – PD-L1 и PD-L2 или на лимфоцитах – PD-1. Отдельно изучаются некоторые особенности пациентов: пол, возраст, раса, общее состояние (как правило, по шкале ECOG). Выполнив такой подгрупповой анализ, можно составить портрет пациента, который получит наибольшую пользу от проводимой терапии или, напротив, с высокой степенью вероятности не ответит на нее.

Что касается гистологического типа, то большая часть данных, полученных в крупных исследованиях, относится именно к метастатической меланоме кожи. Небольшое число ретроспективных описаний отдельных случаев или серий случаев лечения блокаторами PD-1 больных метастатической меланомой слизистых оболочек, которое приводится в литературе, свидетельствует о более низкой частоте ответов на лечение и меньшей выживаемости без прогрессирования у таких пациентов по сравнению с больными меланомой кожи. Так, например, в работе Shoushtari A.N. и соавторов, в которую было включено 35 больных с меланомой слизистых оболочек, были получены следующие результаты: частота объективного ответа на лечение – 23% (95% ДИ 10–40%); при медиане периода наблюдения 10,6 мес. медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,9 мес. [34]. Разочаровывающие результаты были получены в ретроспективной серии наблюдений для метастатической увеальной меланомы: из 56 пациентов 48 (86%) получали предшествующую терапию, причем у 35 (63%) было проведено лечение ипилимумабом. У трех пациентов был зафиксирован объективный ответ на ипилимумаб, а у 8 – стабилизация заболевания. Тридцать восемь пациентов (68%) получали пембролизумаб, 16 (29%) – ниволумаб, а 2 (4%) – атезолизумаб. Объективный ответ на лечение наблюдался у 2 пациентов (3,6% (95% ДИ 1,8–22,5%)). Стабилизация (≥ 6 месяцев) наблюдалась у 5 пациентов (9%). Средний показатель времени до прогрессирования составил 2,6 месяца (95% ДИ 2,4–2,8 месяца), а медиана общей выживаемости – 7,6 месяца (95% ДИ 0,7–14,6 месяца). [35]. Таким образом, гистологический тип, похоже, является важным предиктивным маркером успеха иммунотерапии: наилучшие результаты можно получить при метастатической меланоме кожи.

Генетические особенности меланомы кожи, в частности роль мутации *BRAF*, уже обсуждались ранее. Очень мало сведений об эффективности блокаторов PD1 у пациентов с мутациями в гене *CKIT*, *NRAS*; в крупных исследованиях не приводятся сведения о генетических особенностях *BRAF*-негативных опухолей.

Немного сведений и об эффективности пембролизумаба у больных с метастазами в головном мозге. Число таких

больных в крупных исследованиях составляет 8–10%, во время как в реальной практике этих пациентов намного больше. В литературе имеются сведения о ретроспективном анализе данных эффективности пембролизумаба у больных с метастазами в головном мозге. Dagogo-Jack I. и соавторы приводят результаты лечения пембролизумабом тридцати шести пациентов с метастатической меланомой и метастазами в головном мозге. Двадцать шесть (72%) пациентов с метастазами в головном мозге ранее уже получали лечение по этому поводу (хирургия, стереотаксическая радиохирургия, облучение всего мозга). При медиане периода наблюдения 17,2 месяца прогрессирование в головном мозге наблюдалось у 16 пациентов (44%).

Таблица 8. Анализ эффективности пембролизумаба в отдельных подгруппах больных в рамках исследования KEYNOTE-006

Признак	Есть прогрессирование/ число больных в группе	ОР (95% ДИ)
Все пациенты	197/557 204/555	0,63 (0,47–0,83) 0,69 (0,52–0,90)
Пол		
Мужской	105/323 117/336	0,57 (0,39–0,84) 0,66 (0,45–0,95)
Женский	92/234 87/219	0,69 (0,46–1,04) 0,78 (0,51–1,21)
Возраст		
<65 лет	108/319 112/318	0,65 (0,44–0,95) 0,77 (0,53–1,12)
≥ 65 лет	89/238 92/237	0,56 (0,36–0,87) 0,66 (0,44–1,01)
ECOG		
0	111/384 120/377	0,55 (0,37–0,80) 0,75 (0,52–1,07)
1	86/173 84/178	0,71 (0,46–1,09) 0,60 (0,39–0,94)
Линия терапии		
1	121/364 127/366	0,58 (0,41–0,84) 0,68 (0,47–0,96)
2	76/193 77/188	0,62 (0,40–0,98) 0,69 (0,44–1,09)
PD-L1-статус		
Позитивный	151/450 154/446	0,55 (0,40–0,76) 0,58 (0,42–0,79)
Негативный	43/96 47/101	0,91 (0,49–1,69) 1,02 (0,56–1,85)
Отсутствие иммуно- терапии в анамнезе	193/537 198/536	0,62 (0,47–0,83) 0,67 (0,50–0,88)

Примечание. Отношение рисков приведено для каждой подгруппы пембролизумаба (10 мг/кг каждые 2 недели [верхняя строчка] или каждые 3 недели [нижняя строчка]) по сравнению с ипилимумабом [24].

Таблица 9. Предиктивные факторы ответа на терапию анти-PD1-препаратами [37]

Фактор	Относительный риск	P	Баллы
Женский пол	0,51	0,03	1
Возраст до 65 лет	0,55	0,04	1
Предшествующая терапия ипилимуабом	0,38	<0,01	2
Высокий ЛДГ	0,48	0,02	1
Метастазы в печени	0,34	<0,01	2

Таблица 10. Клиническая шкала прогноза ответа на терапию анти-PD1-препаратами [37]

Сумма баллов	Объективный ответ, %	95% ДИ
0	87	71-95
1	81	66-90
2	72	60-82
3	62	51-72
4	51	37-64
5	39	24-58
6	29	13-52
7	Нет больных	Нет больных

Медиана времени до прогрессирования составляла 5 месяцев для пациентов с леченными ранее метастазами в головном мозге ($n = 26$) и 1,2 месяца для пациентов, не получавших ранее такого лечения ($n = 10$). С помощью модели регрессии Кокса, скорректированной с учетом базовых факторов, было установлено статистически значимое (Wald w_2 $P = 0,003$) снижение риска прогрессирования у пациентов с леченными ранее метастазами в головном мозге (отношение рисков 0,27, 90% доверительный интервал, 0,12–0,64) по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения [36]. Судя по приведенным данным, достижение локального контроля при помощи стереотаксической радиохирургии или открытой хирургии является чрезвычайно важным компонентом комплексного лечения больных метастатической меланомой с включением пембролизумаба.

Многие другие факторы были изучены в подгрупповом анализе, проведенном в рамках рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-006. Пембролизумаб достоверно улучшает выживаемость по сравнению с ипилимуабом в подгруппах, где 95%-ный ДИ отношения рисков не пересекает 1 (табл. 8, выделены зеленым шрифтом).

Если внимательно проанализировать приводимые данные, то в некоторых подгруппах преимущество пембролизумаба перед ипилимуабом не кажется достовер-

ным, однако (как, например, в случае с полом и возрастом) иногда это можно объяснить недостаточным числом событий в подгруппе, а иногда малой численностью подгруппы (как, например, в случае PD-L1-негативных опухолей или подгруппы пациентов с функциональным состоянием по шкале ECOG 1). Но в любом случае подобные запланированные анализы не позволяют утверждать, что лекарственный препарат равноэффективен у всех больных меланомой кожи.

В связи с этим был выполнен анализ вклада потенциальных негативных факторов, которые могут снизить эффективность терапии блокаторами PD1, наиболее актуальная версия была переработана в шкалу предсказания ответа на терапию и опубликована Nosrati и соавторами в 2017 г. [37] В общей сложности в данный анализ было включено 315 пациентов с метастатической меланомой, получавших пембролизумаб (2 или 10 мг/кг каждые 2 недели или каждые 3 недели) или ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 недели) в четырех онкологических центрах в период с 2011 по 2013 г. Переменные, имеющие статистически значимую связь с ответом на лечение при одномерном анализе, вводили в модель пошагового логистического регрессионного анализа и получали баллы на основе относительного риска для расчета клинической шкалы прогноза (табл. 9, 10).

Таким образом, наилучший результат лечения можно ожидать у пожилых (0 баллов) мужчин (0 баллов) с низким уровнем ЛДГ (0 баллов), не получавших терапию ипилимуабом (0 баллов) и без метастазов в печени (0 баллов). Вероятность объективного ответа на монотерапию блокаторами PD1 в таком случае, по расчетам Nosrati и соавторов, составит 87%. Следует отметить, что пациенты с плохими прогностическими характеристиками (которые, к сожалению, все еще преобладают в реальной клинической практике) не вовлекаются в клинические исследования в достаточной пропорции, и обоснованно высказаться о вероятности наступления объективного ответа на лечение у этой категории больных весьма затруднительно.

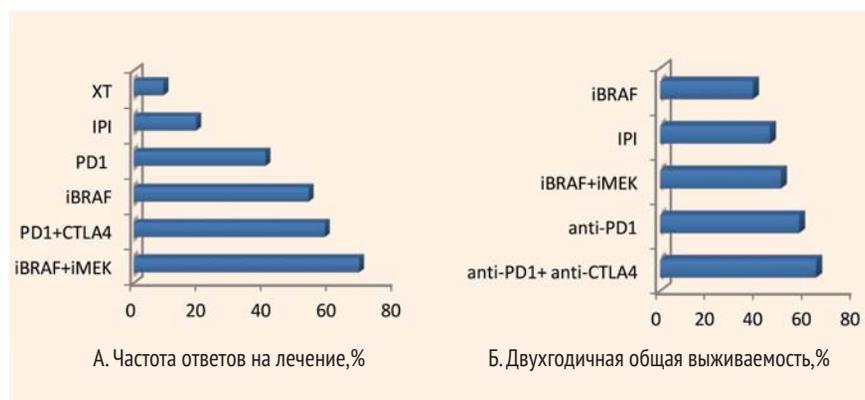
Поскольку пембролизумаб демонстрирует убедительное преимущество перед химиотерапией в лечении метастатической меланомы в отношении выживаемости без прогрессирования и длительности ответов на лечение, этому препарату должно быть отдано неоспоримое предпочтение в условиях реальной клинической практики

Данные по эффективности пембролизумаба в законченных в настоящее время клинических исследованиях и некоторые важные клинические характеристики больных, принимавших в них участие, суммированы в таблице 11.

Эффективность терапии пембролизумабом (частота объективных ответов – левая половина рисунка 5, 2-летняя общая выживаемость – правая половина рисунка 5) и

Таблица 11. Завершенные клинические исследования пембролизумаба при меланоме кожи

Исследование	KEYNOTE-001	KEYNOTE-002	KEYNOTE-006
Ссылка	[20, 21]	[22, 23]	[24]
Фаза	1	2	3
Доза пембролизумаба, мг/кг	2 и 10	2 и 10	10
Число больных в группе (-ах) пембролизумаба	655	361 (180+181)	556 (279+277)
Препарат сравнения (да/нет)	Нет	ХТ (179 больных)	Ипилимумаб (278)
Линия терапии	1 – 25% 2 и более – остальные	2 (у 26,5%) 3 и более – у остальных	1 – 65–66% 2 – 33–34%
Мутация в гене BRAF	24%	23,3%	35%
Предшествующая терапия anti-BRAF	17%	25%	16–17%
Повышение ЛДГ выше ВГН	38%	43–40%	29–35%
Метастазы в головном мозге	8%	0	8,2–9,7%
PDL>1%	Не приведено	Не приведено	79,8–80,6%
Объективные ответы (RECIST)	33%	21–25%	36–37%
Полные ответы на лечение	8%	2–3%	12–13%
Частичные ответы на лечение		19–23%	
Время до ответа на лечение	Не приведено	Не приведено	86–87 дней
Длительность объективного ответа на терапию	28 мес.	Не достигнута на 2015	Не достигнута на 2015
Медиана ВБП	4 мес./14 мес. (1-я линия)	2,9 мес. (центр. пересмотр) и 5 мес. при оценке исследователями	5,5–4,1 мес.
Медиана ОВ	24,4 мес./32,2 мес. (1-я линия)	14,7 мес./13,4 мес./11,0 мес. (10 мг/кг, 2 мг/кг, ХТ, нет различий между группами)	Не достигнута

Рисунок 5. Эффективность некоторых режимов терапии метастатической меланомы в первой линии по данным рандомизированных исследований III фазы в общей популяции пациентов, принимавших участие в исследованиях, без учета потенциальных прогностических факторов (данные приведены с ориентировочными значениями с целью ознакомления, но не для прямого сравнения лекарственных препаратов между собой)

другими зарегистрированными для лечения метастатической меланомы лекарственными препаратами приведена на рисунке 5.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ

Особенности механизма действия МИС предполагают разные сценарии ответа на терапию, в том числе так называемое «псевдопрогрессирование» – увеличение линейных размеров опухолевого узла (измеряемых радиологами или клинически) за счет иммунного инфильтрата. Псевдопрогрессирование всегда разрешается уменьшением размера опухолевого узла или даже полным его исчезновением. Предполагается также, что

лечение МИС следует продолжать в том случае, если такое псевдопрогрессирование развивается у пациента. Другой сценарий подразумевает медленное развитие противоопухолевого ответа. Медиана времени до развития ответа в исследовании KEYNOTE-006 составляет 85–87 дней (т. е. приблизительно 12 недель), однако были ответы, зарегистрированные позднее. В реальной практике отличить истинный опухолевый рост от иммунной инфильтрации не такая простая задача. В целом следует большее внимание уделять клиническим данным и общему состоянию пациента и, в случае стабилизации или улучшения, продолжить терапию несмотря на негативные радиологические находки. Также может быть полезно ориентироваться на иммунозависимые критерии оценки ответа на лечение [1, 2].

Пембролизумаб превосходил ипилимумаб в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты ответов на лечение

В исследовании KEYNOTE-006 медиана длительности терапии пембролизумабом составляла 24–28 недель (от 0,1 до 111,1 недели), при этом основной причиной остановки терапии было явное прогрессирование заболевания [25].

Обнадёживающие данные относительно безопасности прекращения терапии пембролизумабом у пациентов, принимавших участие в исследовании KEYNOTE-001, были представлены в 2016 г.: только у 2 пациентов из 61 было отмечено наступление прогрессирования заболевания, а медиана длительности ответа на лечение не была достигнута (рис. 6) [21].

Аналогичные данные были представлены и для ниволумаба, и для комбинации ниволумаб/ипилимумаб: пациенты, у которых лечение было прервано досрочно из-за аутоиммунных нежелательных явлений, с большей степенью вероятности могли достичь стойкого объективного ответа на лечение [39].

Таким образом, длительность терапии блокаторами PD1 сегодня также является предметом изучения. В настоящее время считается, что возможно продолжать терапию у пациентов с медленным прогрессированием заболевания до тех пор, пока лечащий врач видит в этом пользу. С другой стороны, переход на другой эффективный вариант лечения (в первую очередь на ингибиторы BRAF/MEK для BRAF-позитивных пациентов) не следует чрезмерно оттягивать, поскольку большая опухолевая масса также является плохим прогностическим параметром и при использовании любых других вариантов лечения. Отмена терапии блокаторами PD1 у больных с подтвержденным полным ответом на лечение (две последовательные оценки распространенности опухоли с использованием наиболее точных радиологических методов, таких как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) широко обсуждается, но все еще не является стандартным подходом.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ИХ ВЫЯВЛЕНИЕ, МОНИТОРИНГ И КУПИРОВАНИЕ

Важным аспектом применения нового лекарственного препарата, безусловно, является хорошее знание его профиля токсичности, методов мониторинга нежелательных явлений и способов их лечения. В целом переносимость блокаторов PD1 весьма благоприятная, тяжелые нежела-

Рисунок 6. Пациенты, прекратившие лечение пембролизумабом после достижения полного ответа на лечение (n = 61) [21]

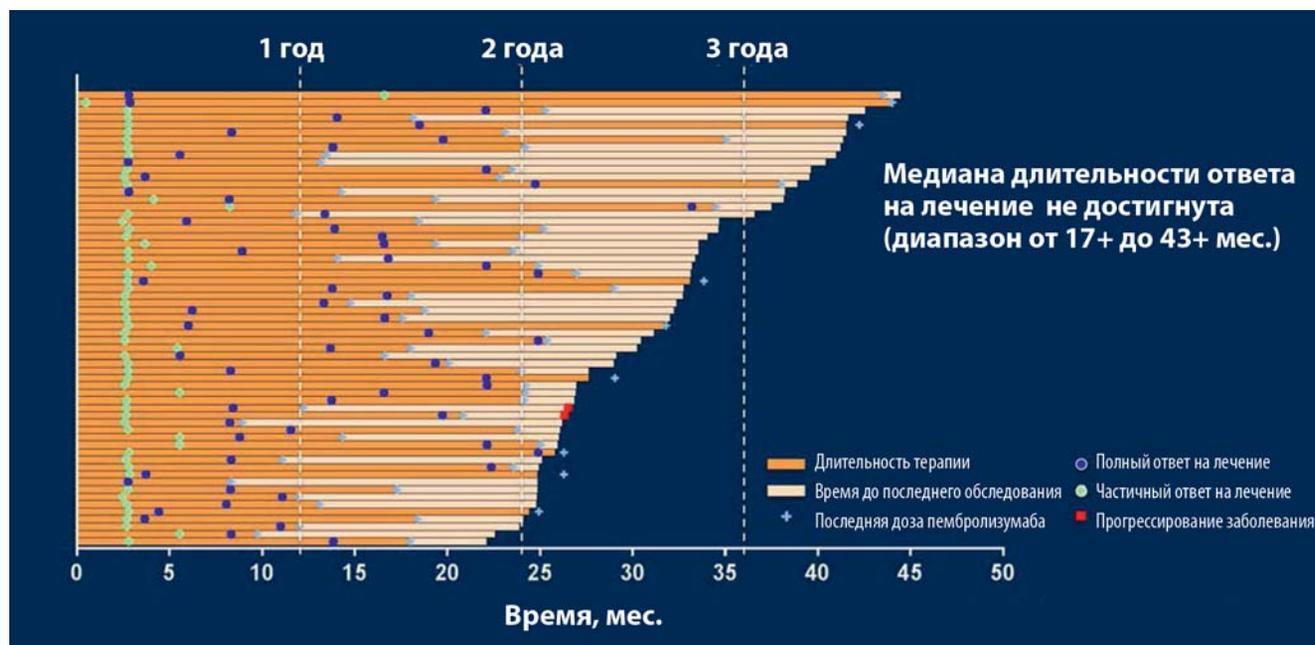


Таблица 12. Частота нежелательных явлений в исследовании KEYNOTE-006 [25]

Характеристика	Пембролизумаб каждые 2 недели n = 278	Пембролизумаб каждые 3 недели n = 277
Обусловленные терапией НЯ, %		
НЯ любой степени, %	82	77
НЯ 3–4-й степени, %	17	17
НЯ, приведшие к смерти, %	<1	0
НЯ, приведшие к прекращению терапии, %	7	11

тельные реакции встречаются редко. Особенность нежелательных реакций заключается в механизме их развития, тесно связанном с механизмом действия. Практически все нежелательные реакции пембролизумаба имеют иммунные механизмы и называются иммуноопосредованными. Не вдаваясь в причины различной частоты нежелательных реакций, отметим, что на фоне применения блокаторов PD1 они встречаются существенно реже в сравнении с ипилимумабом (табл. 12, 13) [25]. Наиболее частые проявления токсичности для анти-PD-1-препаратов – это утомляемость, сыпь, зуд, диарея, колит. Пневмонит аутоиммунного характера может протекать в легкой (1-я степень, бессимптомные рентгенологические данные), или тяжелой, или – очень редко – в опасной для жизни форме. Легкий пневмонит может быть токсическим эффектом, характерным для всего класса блокаторов PD1 [40]. Пневмонит наблюдался у 94 (3,4%) из 2 799 пациентов, получавших пембролизумаб, включая пневмонит 1-й степени тяжести (0,8%), 2-й степени тяжести (1,3%), 3-й степени тяжести (0,9%), 4-й степени тяжести (0,3%) и 5-й степени тяжести (0,1%). Среднее время начала нежелательного явления составляло 3,3 месяца (диапазон: от 2 дней до 19,3 месяца), а средняя продолжительность – 1,5 месяца (от 1 дня до 17,2 месяца). 63 (67%) из 94 пациентов получили системные кортикостероиды. 50 из 63 пациентов получали высокие дозы кортикостероидов в среднем в течение 8 дней (диапазон: от 1 дня до 10,1 месяца), вслед за этим дозу стероидов постепенно снижали. У пациентов с предшествующим облучением области грудной клетки (6,9%) пневмонит отмечался чаще, чем у пациентов, не получавших ранее такой лучевой терапии (2,9%). Пневмониты привели к прекращению терапии пембролизумабом у 36 (1,3%) пациентов. У 55 (59%) из 94 больных пневмонит разрешился полностью [41].

В целом переносимость блокаторов PD1 весьма благоприятная, тяжелые нежелательные реакции встречаются редко

В рандомизированном исследовании KEYNOTE-006 профиль нежелательных явлений был одинаковым для обоих режимов введения пембролизумаба (10 мг/кг каж-

дые 2 недели или каждые 3 недели), поэтому данные по безопасности были объединены (n = 555). Нежелательные явления, приведшие к окончательной отмене пембролизумаба, имели место у 9% пациентов: колит (1,4%), аутоиммунный гепатит (0,7%), аллергическая реакция (0,4%), полинейропатия (0,4%) и сердечная недостаточность (0,4%). Наиболее частым нежелательным явлением, послужившим причиной для временной приостановки терапии пембролизумабом (21% больных), стала диарея (2,5%).

Таблица 13. Некоторые нежелательные реакции и лабораторные отклонения (частота ≥ 10%) у больных на фоне применения пембролизумаба по данным исследования KEYNOTE-006 [25, 41]

Нежелательное явление	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели (n = 555)	
	Все степени тяжести (%)	Степень 3–4 (%)
Нежелательные явления общего характера		
Утомляемость	28	0,9
Нежелательные явления со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сыпь	24	0,2
Витилиго	13	0
Нежелательные явления со стороны мышечной и соединительной ткани		
Артралгия	18	0,4
Боль в спине	12	0,9
Нежелательные явления со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		
Кашель	17	0
Одышка	11	0,9
Нежелательные явления со стороны обмена веществ и нарушения питания		
Снижение аппетита	16	0,5
Нежелательные явления со стороны нервной системы		
Головная боль	14	0,2
Отклонения в биохимическом анализе крови		
Гипергликемия	45	4,2
Гипертриглицеридемия	43	2,6
Гипонатриемия	28	4,6
Повышение АСТ	27	2,6
Гиперхолестеринемия	20	1,2
Отклонения в общем анализе крови		
Анемия	35	3,8
Лимфопения	33	7

Рисунок 7. Общий алгоритм управления иммуноопосредованными нежелательными явлениями

Наиболее распространенными побочными реакциями (по меньшей мере у 20% пациентов) были утомляемость и диарея. Диарея любой степени наблюдалась у 26% пациентов, тошнота – у 21% и зуд – у 17% пациентов, получавших пембролизумаб [41]. Гипотиреоз или гипертиреоз наблюдались в подгруппах пембролизумаба с частотой 10% и 6% соответственно и почти всегда были ограничены 1-й или 2-й степенью тяжести.

Алгоритмы купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений МИС были тщательно разработаны еще для ипилимумаба и подробно описаны в отече-

Пембролизумаб продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших лечения по поводу метастатической меланомы, так и у ранее получавших лечение пациентов

ственной и зарубежной литературе [42, 43]. Ключевые принципы сводятся к следующему: раннее выявление и правильное своевременное лечение почти всегда сможет привести к разрешению иммуноопосредованной нежелательной реакции (рис. 7). При иммуноопосредованном нежелательном явлении 3–4-й степени тяжести следует начинать системную терапию глюкокортикостероидами, например преднизолоном, в дозе 1–2 мг/кг массы тела (или эквивалентные дозы других глюкокортикостероидов) и продолжать ее до разрешения нежелательного явления до 1-й или меньшей степени тяжести. После купирования иммуноопосредованного нежелательного явления дозу глюкокортикостероидов снижают постепенно. Применение глюкокортикостероидов следует сопровождать стан-

дартными мерами предосторожности (прием гастропротекторов, контроль переносимости) [42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пембролизумаб представляет собой эффективный и безопасный препарат для терапии метастатической меланомы кожи. Он продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших лечения по поводу метастатической меланомы, так и у предлеченных пациентов. Остаются нерешенными вопросы относительно применения пембролизумаба в отдельных клинических группах. В настоящее время ведется большое количество исследований, которые посвящены изучению оптимальных сочетаний и последовательности применения пембролизумаба, а также уже имеющихся новых, перспективных лекарственных препаратов. Достижения современной фармакологии и онкологии, блестящий ренессанс иммуноонкологии уже изменили судьбы тысяч больных метастатической меланомой во всем мире, в том числе и в России. Совсем немного времени прошло с момента появления пембролизумаба на российском фармацевтическом рынке, однако совершенно ясно, что именно вопрос доступности лекарственного препарата и станет тем основным моментом, который будет ограничивать его широкое применение. В связи с этим прогностические шкалы и индексы могут стать инструментом для подбора пациентов с оптимальным прогнозом на терапию блокаторами PD1. Однако следует помнить, что даже пациенты с плохим прогнозом, пусть и с меньшей вероятностью, могут получить пользу от проведения такой терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2009, 15(23): 7412-7420.
2. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Преодоление иммунной толерантности как способ лечения злокачественных опухолей: новые перспективы. *Современная онкология*, 2014, 16(1): 42-47.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuuck S, Gwyther S, Mooney M et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
4. Van Hoe L, Van Cutsem E, Vergote I, Marchal G, Baert AL. Reporting on the results of cancer treatment in patients with metastatic liver disease: proposal of symmetric size-dependent CT-criteria for response. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1996, 7(8): 871-872.
5. Kurth K. The application of response criteria on reporting treatment results in cancer trials. *Prog Clin Biol Res*, 1990, 359: 49-64, discussion 73-44.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C,

- Schadendorf D, Hassel JC et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*, 2010, 363(8): 711-723.
7. Lotze TM, Dallal RM, Kirkwood JM, Flickinger JC: Cutaneous Melanoma. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition*. edn. Edited by Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Lippincott Williams & Wilkins.
 8. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2001, 19(16): 3635-3648.
 9. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2001, 19(16): 3622-3634.
 10. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, Moon J, Sondak VK, Atkins MB, Eisenhauer EA et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008, 26(4): 527-534.
 11. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015, 33(17): 1889-1894.
 12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M et al. Overall Survival Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067). In: *AAO Annual Meeting: April 1-5 2017, Walter E. Washington Convention Center, Washington, D.C., USA*, 2017.
 13. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1): 45-56.
 14. Markwick LJ, Riva A, Ryan JM, Cooksley H, Palma E, Tranah TH, Manakkat Vijay GK, Vergis N, Thurst M, Evans A et al. Blockade of PD1 and TIM3 restores innate and adaptive immunity in patients with acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2015, 148(3): 590-602 e510.
 15. Ribas A, Tumeq PC. The future of cancer therapy: selecting patients likely to respond to PD1/L1 blockade. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2014, 20(19): 4982-4984.
 16. Wang W, Lau R, Yu D, Zhu W, Korman A, Weber J. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4+ CD25(Hi) regulatory T cells. *Int Immunol*, 2009, 21(9): 1065-1077.
 17. van Wijk F, Nierkens S, de Jong W, Wehrens EJ, Boon L, van Kooten P, Knippels LM, Pieters R. The CD28/CTLA-4-B7 signaling pathway is involved in both allergic sensitization and tolerance induction to orally administered peanut proteins. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6894-6900.
 18. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(19): 5300-5309.
 19. Jin R. Clinical Pharmacology BLA Review 125514. In: 2014.
 20. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*, 2016, 315(15): 1600-1609.
 21. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Oral presentation at ASCO 2016 Annual Meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34(suppl; abstr 9503).
 22. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(8): 908-918.
 23. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, Blank C, Cranmer LD, Robert C, Pavlick AC et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Annals of Oncology*, 2016, 27(suppl_6): 11070-11070.
 24. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*, 2015, 372(26): 2521-2532.
 25. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. In: *2016 ASCO Annual Meeting: 2016; Chicago, Illinois, USA; 2016: J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9504)*.
 26. Hodi FS, Kluger H, Sznol M, Carvajal R, Lawrence D, Atkins M, Powderly J, Sharfman W, Puzanov I, Smith D et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. In: *Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research: April 1-5 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA)*, 2016 Apr 16-20: Abstract nr CT001.
 27. Furnmark L, Pavlick A: BRAF Inhibitors and the «Lazarus Syndrome» – An Update and Perspective. *Am J Hemat Oncol*, 2015, 11(4): 24-29.
 28. Frank GA, Aleksakhina SN, Zavalishina LE, Kekeyeva TV, Venina AR, Ivantsov AO, Mitiushkina NV, Moiseyenko AV, Pfeifer W, Strelkova TN et al. BRAF and NRAS mutations in Russian melanoma patients: results of a nationwide study. *Melanoma Res*, 2016, 26(5): 442-447.
 29. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*, 2011, 364(26): 2507-2516.
 30. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward R, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Jr., Kaempgen E et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380(9839): 358-365.
 31. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(9992): 444-451.
 32. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(13): 1389-1398.
 33. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016, 17(9): 1248-1260.
 34. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, Ott PA, Johnson DB, Tsai KK, Rapisuwon S, Eroglu Z, Sullivan RJ, Luke JJ et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*, 2016, 122(21): 3354-3362.
 35. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, Ott PA, Johnson DB, Hwang J, Daud AI et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*, 2016, 122(21): 3344-3353.
 36. Dagogo-Jack I, Lanfranchi M, Gajjar JF, Giobbie-Hurder A, Lawrence DP, Shaw AT, Sullivan RJ. A Retrospective Analysis of the Efficacy of Pembrolizumab in Melanoma Patients With Brain Metastasis. *Journal of immunotherapy*, 2017, 40(3): 108-113.
 37. Nosrati A, Tsai KK, Goldinger SM, Tumeq P, Grimes B, Loo K, Algazi AP, Nguyen-Kim TDL, Levesque M, Dummer R et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *Br J Cancer*, 2017, 116(9): 1141-1147.
 38. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A, Bhatia S, Gutzmer R, Conry R, Haydon A et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2015, 26(11): 2267-2274.
 39. Schadendorf D. Efficacy and quality of life outcomes in patients with advanced melanoma (MEL) who discontinued treatment with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) due to toxicity in a phase III trial (CheckMate 067). In: *2016 Annual Meeting of the European Association of Dermatologists: August 31 - September 03, 2016 2016; Vienna, Austria*, 2016.
 40. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(2): 91-99.
 41. Full prescribing information Keytruda® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. In: Edited by Administration UFA, 2016.
 42. Харкевич Г.Ю., Орлова К.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. *Практическая онкология*, 2016, 17(2): 110-118.
 43. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(21): 2691-2697.